

„Gründungen: Innovative Start-ups für Mensch-Technik-Interaktion“

**Gesamtvorhabenbeschreibung
(Rahmenplan)**

zum Verbundprojekt

***IASON – Intelligenter emotional-empathischer digitaler
Assistent mit EEG-Zeitreihenanalyse zur
Früherkennung und Verlaufskontrolle bei Alzheimer-Demenz***

Keywords zum Verbund: Alzheimer, Demenz, Demenzverlaufskontrolle, emotional-empathischer Assistent, Früherkennung, künstliche Empathie, Pflegenotstand, Sprachanalyse

Verbundpartner:

Tokeya Deep Data Dive GmbH & Co. KG (Verbundkoordinator)



Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie



Assoziierter Partner:

Rummelsberger Dienste für Menschen im Alter
Gemeinnützige GmbH, RDA



Projektleiter: Dr. Thomas Fritsch

I. Thema und Zielsetzung des Vorhabens

I.1 Thema

Weltweit erkrankt alle drei Sekunden ein Mensch an Demenz. Verstärkt durch die Alterung der Gesellschaft wird sich deren Anzahl in Deutschland von aktuell 1,5 Millionen auf ca. 3 Millionen Demenzkranken im Jahr 2050 verdoppeln¹, wobei die gesetzlichen Krankenversicherungen bereits jetzt über 5,6 Milliarden € für die Behandlung von Demenzen ausgeben. Hierbei handelt es sich in knapp zwei Drittel der Fälle um eine Demenz vom Typ Alzheimer (siehe Abbildung 1).

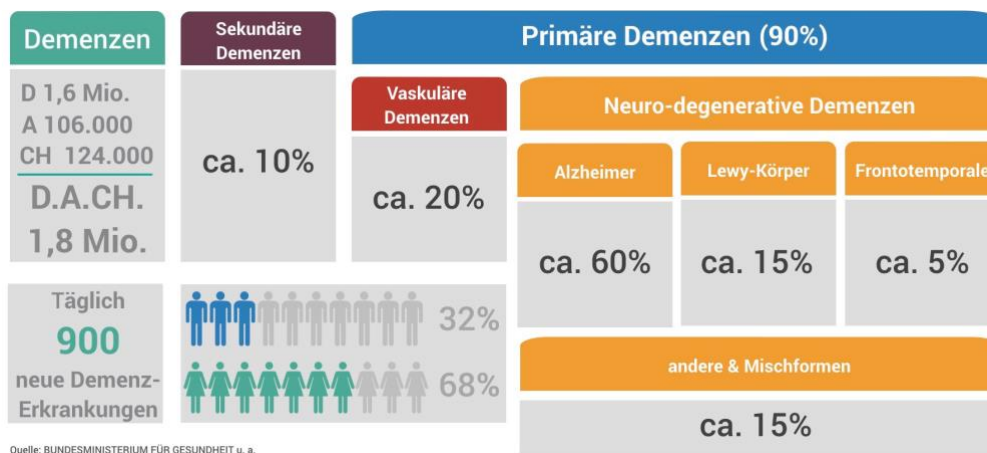


Abbildung 1: Demenzformen im Überblick (Quelle: Alzheimer Forschung Initiative e.V.)²

Die aktuell schwierige Pflegesituation Demenzkranker wird verschärft, da in Deutschland bis 2030 ca. 500.000 Pflegekräfte fehlen werden, die dringend benötigt werden („Pflegetnotstand“, siehe Innovationsreport 2018 der TK³)⁴. Nachdem mehrere Pharma-Firmen umfangreiche Studien zur medikamentösen Behandlung der Alzheimer-Demenz abgebrochen haben, ist eine Heilung z.Zt. nicht absehbar. Daher ist eine frühe Erkennung der Alzheimer-Demenz (AD) entscheidend, damit

- der Verlauf der kognitiven Degradation, die der Patient erleidet, verlangsamt wird,
- Patient und Angehörige die Zukunft planen sowie externe Hilfen identifizieren und gewährleisten können
- und der Patient so weit wie möglich ein würdevolles, selbstbestimmtes Leben führen kann (siehe hierzu auch die Ausführungen von Richard Taylor, Psychologe und AD-Patient^{5,6,7})

Bei Demenzerkrankungen ist eine Differentialdiagnostik hoher Güte unverzichtbar, um Krankheiten auszuschließen, deren Symptome denjenigen bei AD ähneln. Eine solche Unterscheidung hat hinsichtlich der Lebensplanung der betroffenen Personen entscheidende Bedeutung und kann Fehlbehandlungen vermeiden. Eine möglichst frühe Diagnose hilft demnach, die Kurve der kognitiven Degradation der Patienten im Alter anzuheben und den Verlauf der Demenz abzumildern. Das in diesem Projekt vorgestellte neue Konzept zur Mensch-Technik-Interaktion bieten ein vielversprechendes Potenzial für die bislang unzureichende AD-Früherkennung und -Differentialdiagnostik. Die innovative Idee dieses Projektes ist die Schaffung eines Systems zur verbesserten Früherkennung von AD mit Hilfe KI-basierter Auswertung von EEG-Zeitreihen (Elektroenzephalografie) in Kombination mit einem intelligenten emotional-empathischen digitalen Assistenten (IEEDA) für Arzt und Patient. Der Patient soll

hierdurch eine praktische Hilfe in seinem Alltag (Kommunikation) und eine Unterstützung seiner Gedächtnisleistung durch „*mental fitness coaching*“ erhalten. Durch die gleichzeitig erfolgende KI-basierte Sprach- und Schriftformanalyse wird eine kontinuierliche Verlaufskontrolle der Krankheitsentwicklung erreicht.

Bei der Erst-Anamnese soll als Resultat des Projekts eine neuartige Kombination und Erweiterung von neuropsychologischen Tests und multivariater EEG-Diagnose zum Einsatz kommen. Bei einem positiven Befund soll in der Alltagsbegleitung des Patienten der o. g. IEEDA mit dem Patienten kontinuierlich per Sprache kommunizieren, bestimmte Anfragen beantworten und Gedächtnis-unterstützende Spiele mit dem Patienten durchführen. Über eine KI-gestützt Spracherkennung soll hierbei durch Messung der Veränderung der jenseits der Sprachinhalte vorhandenen Sprachbestandteile (z. B. Prosodie und Melodie) eine Verlaufskontrolle der Krankheit (inkl. medikamentöser Therapie) ermöglicht werden. Eine Besonderheit ist dabei die Einbettung von künstlicher Empathie in den Sprachdialog, welche die Individualität des Patienten berücksichtigt und somit den therapeutischen Zugang zum Patienten ermöglicht. In analoger Weise soll anhand der Veränderung von Schrift und der Schreibweise (Druck, Richtung, Geschwindigkeit) des Patienten das jeweilige Entwicklungsstadium der Alzheimer-Krankheit ermittelt werden.

Das Projekt IASON adressiert somit das Themenfeld „Gesundes Leben“ des Forschungsprogramms zur Mensch-Technik-Interaktion der Bundesregierung, insbesondere den Schwerpunkt „Innovationen für eine bedarfsgerechte Pflege“ in Kombination mit „Präventiven Technologien“.

I.2 Gesamtziel des Vorhabens

Das Gesamtziel des Verbundprojekts besteht in der Bereitstellung eines Systems der Mensch-Technik-Interaktion zur einfachen und schnellen Früherkennung von Alzheimer-Demenz. Dieses wird mit Hilfe KI-basierter Auswertung von EEG-Zeitreihen in Kombination mit kognitiven neuropsychologischen Test-Sets („Test-Batterie“) erstellt. Im Rahmen eines **Patienten-Moduls** soll ein intelligenter emotional-empathischer digitaler Assistent (IEEDA) integriert werden, der mit den Patienten sprachlich in empathischer Form kommuniziert und auch als „*mental fitness coach*“ (MFC) eingesetzt wird. Der IEEDA dient sowohl der Verlaufskontrolle der AD, sowie als „digitaler Helfer“ im Alltag der Patienten. Das **Arzt-Modul** wird für die Früherkennung und Analyse des Stadiums der AD genutzt.

Für die Patienten, Betreuer und Angehörigen wird durch den praktischen Einsatz des IEEDA die oft schwierige und anstrengende Alltagsbelastung gemildert und durch die sich in Verbindung mit dem Arzt-Modul ergebende Verlaufskontrolle die Lebensplanung erleichtert. Insbesondere können geeignete Maßnahmen zur alltäglichen Unterstützung wesentlich besser geplant und durchgeführt werden, wenn es eine intelligente Zwischeninstanz gibt, die in sprachlicher Form kommunizieren kann. Durch die soziale Interaktion mit dem IEEDA und dessen Hilfe im Alltag (Erinnerung an Medikamenteneinnahme, Termine, kontinuierliche Wiederholung wichtiger Daten und z.B. der Bereitschaft zum geduldigen Zuhören) kann außerdem eine höhere Selbstständigkeit und Selbstbestimmung der Patienten ermöglicht werden. Das Projekt

adressiert damit direkt den wachsenden Pflegenotstand und bietet eine Entlastung des Pflegesystems bei Alzheimer-Demenzerkrankung.

Von ärztlicher Seite wird das IASON-System zur Erstanamnese bei Verdacht auf AD verwendet. Des Weiteren eröffnen sich durch die permanente Verlaufsbeobachtung und -analyse qualitativ bessere Prognose- und Diagnostik-Möglichkeiten (z.B. um bei der Medikamentenvergabe deren Wirksamkeit zu überprüfen) der AD-Entwicklung aufgrund der detaillierten und in kurzem Abstand aufgenommenen Patientendaten.

Um die Funktionalität und Zufriedenheit mit dem IASON-System von Patienten und Ärzten sicherzustellen, wird beständig Feedback von beiden Zielgruppen eingeholt.

Nach erfolgreichem Projektabschluss und Weiterentwicklung zur Marktreife in eigener Verantwortung des Antragstellers Tokeya plant dieser die Verwertung der Projektergebnisse im Rahmen einer Vermarktung der Arzt- und Patienten-Module des IASON-Systems an Patienten/Angehörige, Gedächtnissprechstunden in Kliniken, Pflegeheimen und niedergelassene Fach- bzw. Allgemeinärzte.

Für die Darstellung der spezifischen Zielstellungen der einzelnen Teilvorhaben sei auf Kapitel I.1. der Teilvorhabenbeschreibung verwiesen.

I.3 Bezug des Vorhabens zu den förderpolitischen Zielen

Die Sicherung der Lebensqualität sowie die Bereitstellung eines funktionierenden, menschenorientierten Gesundheitssystems sind Kernaufgaben des Staates. Folgerichtig wird das Themenfeld Gesundheit und Pflege in der „Hightech-Strategie 2025“ der Bundesregierung als zentrale gesellschaftliche Herausforderung definiert. Ziel der Strategie sind Innovationen, bei denen der Nutzen für den Menschen im Mittelpunkt steht.

Das Forschungsprogramm „Mensch-Technik-Interaktion“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) folgt der Leitidee einer hilfsbereiten, nutzerorientierten, bedarfsgerechten und an der Menschenwürde orientierten Technik. Das hier beschriebene Forschungsvorhaben beinhaltet die Bereitstellung genau dieser Art der Technik, die das zentrale Ziel hat, die Lebensqualität und Behandlung der AD-Patienten unter würdigen Bedingungen zu verbessern.

Ein wesentliches Ziel der Fördermaßnahme „Mensch-Technik-Interaktion“ des BMBF ist das Innovationspotential des deutschen Mittelstands zu stärken. Gerade KMU sind häufig Vorreiter des technologischen Fortschritts, sie werden bei dieser Förder-Maßnahme gezielt adressiert, da sie aufgrund ihrer begrenzten wirtschaftlichen und personellen Ressourcen vielversprechende Forschungsansätze ohne eine stattliche Zuwendung nicht oder nur verzögert umsetzen können.

Im Fokus stehen dabei Projekte, die die zukünftigen Nutzer aktiv beteiligen und deren Bedürfnisse in den Mittelpunkt stellen. Des Weiteren sollen Fragestellungen der Ethik und des Datenschutzes schon zu Beginn berücksichtigt werden. Ein weiterer Schwerpunkt besteht in der Interdisziplinarität der Projekte, damit unterschiedliche Kompetenzen für wettbewerbsfähige und nachhaltige Produkte eingesetzt werden können.

Allen diesen Kriterien entspricht das geplante Verbundvorhaben des Start-ups Tokeya und des FAU in besonderer Weise. Das IASON-Projekt bringt mit dem IEEDA den Patienten direkten Nutzen durch alltägliche Unterstützung sowie indirekten durch die AD-Verlaufskontrolle. Den behandelnden Ärzten werden eine frühe Diagnose und eine daraufhin abgestimmte Behandlung erleichtert, sodass eine optimierte, auf quantitativen Erkenntnissen beruhende und gleichsam in hohem Maße empathische Therapie ermöglicht wird. Die zukünftigen Anwender des IASON-Systems werden direkt in dessen Entstehungsprozess eingebunden und können durch ihr Feedback das Produkt verbessern. Im Erfolgsfall verfügen die Partner über ein einzigartiges Alzheimer-Demenz-Früherkennungssystem mit beträchtlicher Marktrelevanz, wodurch die Wettbewerbsposition von Tokeya deutlich gestärkt werden würde.

I.4 Wissenschaftliche und/oder technische Arbeitsziele des Vorhabens

Das Systems „IASON“ (griech. *der Helfende*) besteht aus einem Arzt-Modul zur Früherkennung der AD und einem Patienten-Modul (IEEDA) für die Interaktion und Ermöglichung einer Verlaufskontrolle zu Hause, im Pflegeheim oder in der Gedächtnissprechstunde in Kliniken. Der IEEDA soll für den Patienten in geeigneter Form als App auf einem an ihm bequem fixierten Smartphone (z. B. am Armband oder Gürtel; alternativ in der *Smartwatch* oder auf dem Tablet integriert) zur Kommunikation verfügbar sein.

Für das System IASON sollen die folgenden **Funktionalitäten** erreicht werden:

Erst-Anamnese (Arzt-Modul)

- Direkte Abfrage des Patienten-Kontextes, d.h. dessen persönliche Daten, Bildungsgrad, Lifestyle, Vorerkrankungen (z.B. hoher Blutdruck, Depression, Epilepsie, chronische Parodontitis, Schlaf-Apnoe, Diabetes) bezogen auf AD, Demenzfälle in der Familie (8-fach erhöhtes Demenzrisiko⁸), genetische Vorbelastungen, psychologisches Selbst-Assessment
- Durchführung eines Standard-Riechtests⁹ (bei AD fällt zuerst der Riechsinn aus)
- Durchführung des automatisierten neuropsychologischen Test-Sets (ToCA - *Tokeya Cognitive Assessment*), eingebettet in die zu programmierende Software und automatische Auswertung der Testergebnisse
- Durchführung von EEG-Untersuchungen mit Ruhe-EEG in Kombination mit gleichzeitigem akustischem und optischem Reiz (Mazaheri¹⁰). Analyse und Auswertung der resultierenden EEG-Zeitreihen zur Früherkennung von AD
- Erst-Aufnahme von Sprachproben, Spracherkennung und -analyse zur Initiierung des IEEDA
- Erst-Aufnahme von Schriftproben und Schriftführung sowie deren Analyse zur Initiierung des IEEDA und zur AD-Diagnose
- *A³ - Alzheimer Analytical Assessment*: Kombinierte Auswertung der erhobenen Daten aus den oben genannten Methoden für eine quantitative Früherkennung von AD (Differentialdiagnose) mit dem Ziel, eine hohe Sensitivität und eine Spezifität von über 95% zu erreichen

- Ablauf-Kontrolle der gesamten medizinischen Untersuchung des Patienten in sprachlicher Dialogform auf Basis von NLP (*natural language processing*)

Wiederholte ärztliche Untersuchungen (alle 6-12 Monate)

- Erneute Untersuchung des Patienten und Auswertung wie bei der Erst-Anamnese
- Analyse der übermittelten Sprach- und Schriftform-Proben im Beobachtungsintervall durch den IEEDA zur Ermittlung von Trends; Vorhersage des weiteren Trendverlaufs der kognitiven Degradation zur Unterstützung von damit einhergehenden ärztlichen bzw. von Angehörigen zu treffenden Entscheidungen (wie Medikation, zukünftige stationäre Unterbringung)

Intelligenter emotional-empathischer digitaler Assistent (IEEDA) für die Alltagsbegleitung und –Hilfe sowie zur Unterstützung der Verlaufskontrolle (Patienten-Modul)

- Emotions-Erkennung und sprachliche Kommunikation mit dem Patienten in empathischer Weise
- Spracherkennung und Sprachsignal-Analyse, Verlaufskontrolle, Feststellung patientenspezifischer Besonderheiten
- Führen einfacher Gespräche und Durchführung von (Gedächtnis-)Spielen („*mental fitness coaching*“), Spiel zur Gewinnung von Informationen zur Schriftführung sowie Zeigen von Bildern, erinnernde Hilfen bei täglichen Verrichtungen, wie Medikamenteneinnahme und Termine
- Empathische Kommunikation mit Angehörigen, Pflegern, Betreuern und Ärzten

Da es sich bei den gespeicherten Informationen um sensible Gesundheitsdaten handelt, sind besondere Vorkehrungen zum Datenschutz notwendig. Der gesamte Prozess wird daher sowohl im Arzt-Modul als auch im Patienten-Modul verschlüsselt (end-to-end) gespeichert. Hierbei soll sichergestellt werden, dass bei einem Arzt-Wechsel oder einem Verlust des Endgerätes die Datengeschichte des Patienten verfügbar bleibt. Der Erhöhung der Datensicherheit dient auch die programmiertechnische Implementation des IASON-Systems in das „Apple-Ökosystem“. Dieses ist bei Ärzten und in Kliniken gut eingeführt, insbesondere wegen seiner hohen Sicherheit bei gleichzeitig umfangreichem Komfort im Umgang mit den Patienten-Daten.

Zur Erreichung der oben genannten Ziele werden die folgenden Funktionsbausteine des IASON-Systems konzipiert:

Funktionsbausteine des Arzt-Moduls:

- Vorlauf-Programm zur Eingabe und Verwaltung der Daten aus der persönlichen Patientenbefragungen und aus dem Riechtest
- Automatisiertes ToCA-Test-Set (MoCA, MMST, DemTect und weitere, eigene Test-Komponenten, einschließlich Uhrentest), welches auf einem NLP-Dialog (*natural language*)

processing) mit Spracherkennung sowie einer KI-Mustererkennung (z. B. auch bei automatisiertem Uhrentest) von durch Patienten gezeichneten Objekten basieren. Die automatisierte Auswertung basiert u.a. auf einer KI-Klassifikation (z.B. *boosted neural networks, decision trees, XGB*^{11,12}) und unscharfer (Fuzzy-)Logik, wie auch auf Verfahren aus dem Gebiet des *Deep-Learning*.

- Intelligentes EEG-Analyse-Programm, welches Verfahren aus der nichtlinearen Systemdynamik (z.B. fraktale Dimensionen und Entropie-Maße, bzw. ICA – *Independent component analysis*¹³) nutzt und multivariate EEG-Zeitreihen-Analysen mit Neuronalen Netzen (Trendanalyse und -vorhersage) durchführt, um eine Klassifikation von AD zu erzielen. Die Erkennung und Entfernung von EEG-Artefakten erfolgt mit Methoden der KI-Mustererkennung. Diese Methoden werden ebenfalls eingesetzt, um die unterschiedlichen Probanden-Gruppen (AD, MCI = *mild cognitive impairment* / leichte kognitive Beeinträchtigung = LKB, Convertors = MCI-Patienten, die AD entwickeln) hinsichtlich der Ausprägung der AD-spezifischen Merkmale (EEG, Tests, Sprache, Schrift, persönlicher Kontext, Riechen) zu trennen. Sie ergeben sich z.B. gemäß der EEG-Untersuchung im Mazaheri-Test^{10,14} (s. auch Teilvorhabenbeschreibung).
- Sprachanalyse-Programm (z.B. rekurrente *Deep-Learning*-Netze) zur Erkennung von sprachlichen Besonderheiten von Alzheimer-Patienten, die sich in Prosodie, Pausenverteilung, Wiederholungsfrequenz von Wörtern etc. ausdrücken, um erste Erkenntnisse über die sprachliche Ausdrucksfähigkeit des Patienten zu gewinnen. Diese Daten dienen als "*baseline*" für die IEEDA-Sprachanalyse während der Verlaufskontrolle.
- Programm zur Schrift- und der Schriftformanalyse von AD-Patienten, deren Schreibstil und Schriftführung spezifische Veränderungen im Zuge der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit erfahren, s. Abschnitt II.1. Über die Verwendung eines *iPad-pencils* ist es möglich, kleinste Veränderungen z.B. der *maximum peak velocity* oder der Anzahl der Richtungsumkehrungen beim Schreiben (typischerweise hoch bei AD-Patienten) festzustellen.
- Übergeordnetes multimodales KI-Klassifikations- und –Bewertungsprogramm A³ (Alzheimer Analysis Assessment), in das die o. g. Resultate der einzelnen Analyse-Modelle einfließen. Dies ermöglicht die Durchführung von quantitativen Bewertungen des Krankheitszustands des Patienten bezüglich AD und Abschätzung des aktuellen Entwicklungsgrads im fortlaufenden Untersuchungsmodus.
- Prognose-Programm, welches für die Resultate aus Arzt- und Patienten-Modul mit einer multimodalen Analyse auf Basis von KI- und unscharfen stochastischen Methoden eine Trend-Analyse und -Vorhersage ermittelt, z. B. mit von Tokeya entwickelten selbstorganisierenden Neuronalen Netzen¹² oder auch mit Methoden von Ulrich¹⁵.
- **IMES-C** : „Intelligent Medical Examination Session Control“ – Programm als übergeordnetes Steuer-Programm des aufeinander abgestimmten Ablaufs der Arzt-Teilmodule (Test, EEG, etc.) sowie der Datenübernahme aus dem Patienten-Modul (IEEDA).

Funktionsbausteine des Patienten-Moduls (IEEDA):

- NLP zur Sprachinhalte-Erkennung und Einbindung eines emotionalen Software-Layers (ESL) in die Kommunikation zur Emotions-Erkennung, u.a. über die im Sprachsignal enthaltenen

sub-symbolischen Sprach-Komponenten. Hierüber erfolgt die Bestimmung von AD-spezifischen Merkmalen des Sprachsignals und Feststellung des aktuellen Emotionszustands (Ärger, Furcht, Freude etc.).¹⁶

- Realisierung künstlicher Empathie^{17,18} durch Implementierung eines Sets von vorgegebenen Kommunikations-Pfaden und -Modi, deren Begehung durch psychometrische Marker getriggert und modifiziert wird. Dies basiert auf der Emotions-Erkennung und gelernten Persönlichkeitsmerkmalen. Hierdurch wird der Sprachdialog empathisch gestaltet – in unterschiedlicher, dem Stimmungszustand des Anwenders entsprechender Weise, beispielsweise über die Verwendung von emotional gefärbten Wörtern, aber auch mit unterschiedlichen Dialog-Geschwindigkeiten, gedämpfter, vorsichtiger Sprache oder der Einbindung von Rückfrage-Schleifen.
- Kinematische Schrift-Analyse, analog zum Arzt-Modul (s.o.). Während hier einzelne Messungen noch Punkt-Aufnahmen der jeweiligen Ist-Schrift-Performance darstellen, so wird durch die kontinuierliche Schriftform-Analyse eines IEEDA die Veränderung des Entwicklungsgrads der AD beim Patienten quantitativ messbar. Dies ergibt sich aufgrund der zwangsläufig sich im Lauf der Zeit ergebenden großen Datenmenge, deren eigentliche Analyse nach Datenübergabe des IEEDA im Arzt-Modul erfolgt.
- Erkennung von sprachlichen Besonderheiten des Patienten als Ausdruck der Entwicklung der AD und Übergabe nach festen Zeitintervallen an das Arzt-Modul zur weiteren Auswertung.

Vergleichende Studie zur Früherkennung von AD: Über den Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie der FAU ist eine vergleichende Studie zur Alzheimer-Früherkennung vorgesehen. Die Rekrutierung der Patientengruppen soll hierbei in Zusammenarbeit mit einem aufgebauten Netzwerk von 150 Hausärzten im Großraum Erlangen sowie lokalen Pflegeheimen erfolgen. Für die Untersuchungen sollen hierbei u. a. die ToCA-Test-Batterie, EEG-Analyse, Sprach-, Schrift- und Schriftformanalyse, alle weiteren Teil-Programme des Arzt-Moduls sowie ggf. eine Videoanalyse eingesetzt werden^{19,20}. Diese Untersuchungen sollen sowohl für Alzheimer-Patienten, MCI-Patienten als auch eine Kontrollgruppe durchgeführt werden und Sensitivität und Signifikanz des generierten Verfahrens bestimmt werden. Vor der Durchführung von Untersuchungen von Patientengruppen wird dieser Ablauf von einer unabhängigen Ethikkommission geprüft und ein positives Votum eingeholt.

Alltagstauglichkeit: Besonderes Augenmerk bei der Programmierung des IEEDA für AD-Patienten ist die Sicherstellung seiner Alltagstauglichkeit. Für den IEEDA sollen hierzu nach Vorliegen eines ersten Demonstrators qualitative Interviews durchgeführt werden, um Nutzungserfahrungen aufzunehmen (Zufriedenheit nach CSQ-8 und System Usability SUS). Hieraus sollen Handlungsempfehlungen für Verbesserungen abgeleitet werden. Für das Arzt-Modul sollen besonders in der Frühphase Befragungen über die bestehenden Netzwerke der FAU und der Rummelsberger Diakonie durchgeführt werden, um die Funktionalitäten auf die Kundenwünsche abzustimmen.

Weitere Einzelheiten zum verfolgten Lösungsansatz und dessen Neuheit finden sich in Abschnitt II.2 dieses Dokuments.

II. Stand der Wissenschaft und Technik, Neuheit des Lösungsansatzes, Patentlage, bisherige Arbeiten des Antragstellers

II.1 Internationaler Stand der Wissenschaft und Technik

Liegt der Verdacht einer Demenzerkrankung nahe, suchen Betroffene und deren Angehörige zunächst meist den Rat eines Hausarztes. Der Ablauf der Erstellung einer Demenz-Diagnose beim Arzt gestaltet sich wie folgt:

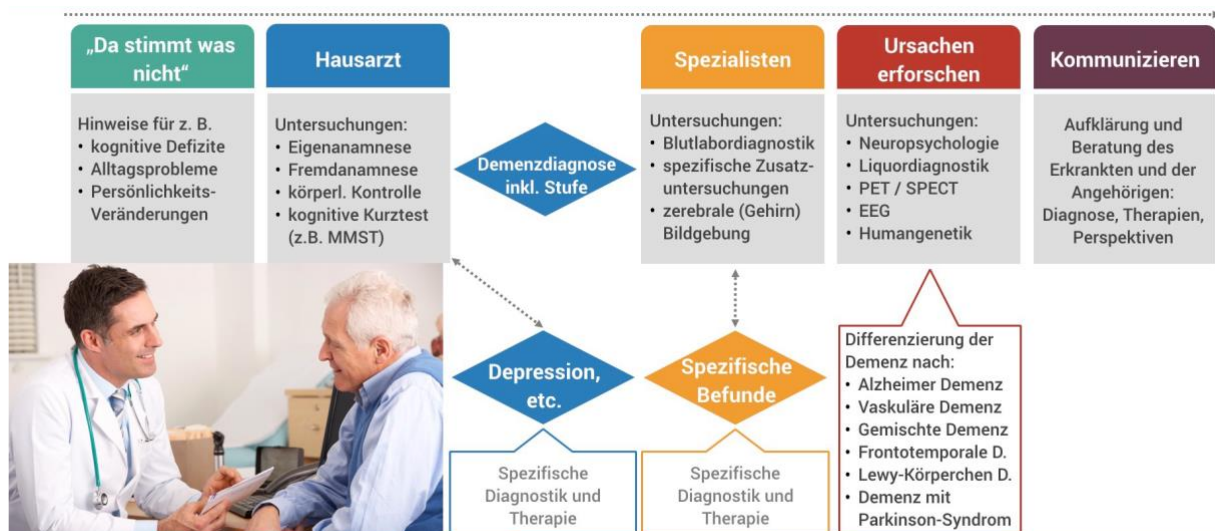


Abbildung 2: Prozess zur Demenz-Diagnose (Quelle: Alzheimer Forschung Initiative e.V.)²¹

Die in der Abbildung aufgeführten **neuropsychologischen kognitiven Kurztests** wie Mini Mental State Test (MMST, sehr allgemein, zu unspezifisch), ADAS-COG (Standard, hauptsächliche Verwendung im anglo-amerikanischen Raum), Montreal Cognitive Assessment (MoCA, hohe Spezifität, aber statische, wiederkehrende Testfragen), ebenso DemTect Geben Sie hier eine Formel ein.an der Ruhr-Universität Bochum entwickelt, liefern bei positivem Befund zunächst ein ggf. starkes Indiz für das Vorhandensein einer Demenz-Erkrankung. Die Sensitivität dieser Verfahren bei leichtgradiger und fraglicher Demenz ist meist jedoch aufgrund ihrer groben Granularität und ihres statischen Aufbaus begrenzt. Sie sind nicht zur Differenzialdiagnostik verschiedener Demenzen geeignet, insbesondere nicht der AD mit zwei Drittel aller Demenz-Fälle.

Daher werden in der Regel **bildgebende Verfahren** wie Magnetresonanztomographie (MRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Präsenz von AD in Abgrenzung zu anderen Demenz-Formen eingesetzt. MRT und vor allem PET sind jedoch teuer und erfordern einen erheblichen personellen Aufwand mit entsprechendem Expertenwissen. Zudem ist bei diesen Verfahren die Verwendung von Kontrastmitteln unabdingbar, über deren Gesundheitsrisiken (insbesondere bei Gadolinium) die Meinung in den letzten Jahren umschwenkte. Der Einsatz von Labordiagnostik zur Analyse der Hirnflüssigkeit (Liquor) und des Blutes auf Rückstände von Amyloid-Plaques (als ein nunmehr in Frage gestellter Indikator von AD) ist noch im Stadium der Grundlagenforschung.²² Zerfallsprodukte von Nervenzellen (Neurofilamente), die bereits im sehr frühen Stadium von neurodegenerativen Krankheiten sowohl im Liquor wie auch im Blut in hoher Korrelation vorhanden sind, konnten jüngst in einem neuen Bluttest detektiert werden.²³ Der

Test eignet sich nur bedingt zur Alzheimer-Diagnose, da Neurofilamente auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen auftreten, Der Test zeigt aber laut Jucker sehr genau den Krankheitsverlauf.²⁴ Eine Kombination aus diesem Bluttest und dem IASON-System würde die Früh-Diagnose von AD deutlich verbessern.

Bis vor kurzem wurde das Vorhandensein präseniler Plaques (Amyloid-Beta) im Zwischenraum der Nervenzellen als klares Anzeichen des Vorliegens einer Demenz vom Typ Alzheimer angesehen. Es wurde aber auch eine Reihe von alternativ möglichen Ursachen der AD angegeben, wie z.B. das chronische Eindringen von Bakterien des Zahnraums²⁵ in das Gehirn oder durch chronische Schlafstörungen verursachte Behinderungen des Glymphatischen Systems²⁶ in seiner Abtransport-Funktion, z.B. von präsenilen Plaques. Neueste alternative Erklärungen zur Ursache von AD beziehen sich insbesondere auf die Funktion der Chaperone²⁷ und deren Unterstützung einer korrekten Proteinfaltung.^{28,29}

Mit der Ankündigung der Pharma-Firmen Biogen und Eisai, dass die Phase III klinischer Tests von Aducanumab, ihrem Anti-Amyloid-Antikörper, wegen Wirkungslosigkeit gestoppt wird, wurde kurz darauf nicht nur ein Börsenwert von 18 Mrd. \$ vernichtet.³⁰ Es bleibt damit auch „die Ursache“ von AD und ein wirksames Gegenmittel, zumindest zum Stopp der kognitiven Degradation, weiterhin im Dunkeln. Zunehmend setzt sich die Erkenntnis durch, dass AD eine „System-Krankheit“ ist, bei der *mehrere* nicht-lineare „Stellschrauben“ zu existieren scheinen, so dass das bisherige wissenschaftliche Narrativ bezüglich Amyloid-Beta als *die* Ursache von AD relativiert werden muss. Folglich ist auch eine (bildgebende) Diagnostik (MRT, PET), die primär auf die Präsenz von Amyloid-Beta-Plaques fokussiert ist, hinsichtlich der therapeutischen Konsequenzen ihrer Ergebnisse ebenfalls zumindest kritisch zu sehen. Da oftmals die kognitiven Verfallserscheinungen bereits sehr ausgeprägt sind, wenn die bildgebende Diagnostik eingesetzt wird, kann in diesen Fällen nicht mehr von einer Frühdiagnose die Rede sein. Andererseits wurde die gut begründete Hypothese aufgestellt, dass „Vorläufer“ von AD bereits 18 Jahre *vor* der vollständigen Ausprägung von AD-Symptomen auftreten, die sich demzufolge auch früh im EEG niederschlagen müssten.³¹

EEG-Analysen werden allerdings derzeit noch in geringem Umfang zur Diagnose von AD eingesetzt, da hier eine üblicherweise komplexe mathematische Analyse der EEG-Zeitreihen erforderlich ist und die Spezifität bei alleiniger EEG-Diagnose nicht als ausreichend genug betrachtet wird.³² Mithilfe der für den Patienten ohne gesundheitliches Risiko ausführbaren EEG-Analyse sind jedoch verschiedene Stadien von AD, wie auch die Differenzierung zu MCI und deren Übergang zu AD unterscheidbar, was in diesem Projekt genutzt werden soll, dafür sei an dieser Stelle auf die Teilvorhabenbeschreibung II.1 verwiesen.

Darüber hinaus wird in der aktuellen Forschung (z. B. in Japan) die (KI-basierte) Analyse von Sprachproben zur Beurteilung neurodegenerativer Beeinträchtigungen untersucht.³³ Identifizierte Sprach- und akustische Marker (wie Gesamtpausenzeit, Anzahl der Sprechpausen, Phonationszeit und weitere Sprech-Eigenschaften wie z. B. die Prosodie) können bei der Untersuchung des Patienten als zusätzliche Bio-Marker verwendet werden und einerseits zur Unterscheidung verschiedener Demenzarten beitragen sowie andererseits eine Degradation des sprachlichen Ausdrucksvermögens anzeigen, welche mit dem Fortschritt der AD korreliert. Diese Ansätze befinden sich im Forschungsstadium^{34,35,36} und wurden noch nicht in die klinische Praxis

überführt. Ein Ziel des Projekts ist es daher, über die Mensch-Technik-Interaktion mit Hilfe einer KI-basierten Sprachsignalanalyse den Grad des Fortschritts der AD durch den IEEDA während der alltäglichen Kommunikation mit dem Patienten zu ermitteln und über sich anschließende ärztliche Untersuchungen eine Verlaufskontrolle zu etablieren.

Hier schließt sich die Schrift- und Schriftformanalyse nahtlos an. Bereits Ende der Neunziger Jahre wurden im Rahmen der zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren Technologie umfangreiche Analysen zur Beziehung der Entwicklung von AD zu den typischen Besonderheiten der AD-Patienten hinsichtlich ihrer Schriftform, ihrer Schriftgeschwindigkeit und weiterer Eigenheiten wie der Richtungsumkehr beim Schreiben oder Zeichnen vorgenommen.^{37,38} Werner et al.³⁹ untersuchten die Unterscheidung von Patienten mit milder AD und MCI. Aufgrund der relativ geringen Anzahl von Probanden erwies sich die Varianz der individuellen Schreibstile größer als die Gruppenvarianz. Im IASON-Projekt soll gerade mit der Kontinuität der Datenaufnahme (z.B. durch Spiele des IEEDA, zunächst auf dem Tablet) erreicht werden, über den individuellen Schreibstil eine Veränderung des Grades der AD zu ermitteln.

Ein Team des *M.I.T. (Human-Computer-Interaction and AI Labs)* und des *Lahey & Medical Center Hospital*⁴⁰ hat den klassischen Uhren-Test automatisiert und in einer groß angelegten Studie (4.000 Probanden) diesen nicht nur genutzt, um eine (frühe) Klassifikation von AD zu erreichen, sondern auch, um über die Art des Zeichnens mit dem elektronischen Stift zusätzliche Erkenntnisse über das jeweilige Stadium der AD zu gewinnen.

Inzwischen wurde hierzu eine Firma gegründet, *DCT Inc.*⁴¹, die ihr Produkt, DCTClock, Ärzten anbietet, wobei die eigentliche Auswertung auf einem Server von DCT stattfindet.

II.2 Neuheit des Lösungsansatzes

Das System IASON wird charakterisiert durch die Kombination folgender hoch-innovativer Merkmale, deren detaillierte Darstellung bereits in Beschreibung der technischen Umsetzung in Abschnitt I.4 erfolgte.

Innovative Schlüsselemente sind vor allem:

- **Kombination komplementärer Techniken zur multimodalen Analyse:** Die Innovation besteht in der erstmaligen Kombination automatisierter neuropsychologischer Test-Sets, Sprach- und Schrift-Analysen mit fortgeschrittener EEG-Analyse, die zum Teil während der Tests erfolgt (Mazaheri). Hierdurch wird die gemeinsame Spezifität/Sensitivität erhöht und dadurch die Früherkennung von AD zeitlich positiv im Sinne des Patienten verschoben.
- **Realisierung künstlicher Empathie bei IEEDA:** Die Neuerung beim digitalen Sprachassistenten ist der Einsatz von empathischer Sprachkommunikation. Fehlende Empathie ist ein wesentlicher Kritikpunkt an derzeitigen Chatbots. Künstliche Empathie wird beim DFKI, z. B. im Projekt *empath*⁴² als grundlegend für den weiteren Fortschritt der MTI angesehen. Sie ist eine Fortentwicklung der Synergetik von H. Haken.⁴³
- **Kombination von Verlaufskontrolle und helfender Interaktion:** Die Innovation besteht hier darin, dass eine KI-basierte Sprachsignal-Analyse, die während der ständigen helfenden Interaktion des Patienten mit dem IEEDA *en passant* erfolgt, direkt für die

Verlaufskontrolle der AD-Entwicklung genutzt wird und gleichzeitig z. B. sprachliche Zeichen des Patienten gelernt werden, deren Ausprägung den Entwicklungsgrad der AD des Patienten charakterisiert. Insbesondere die Kombination von künstlicher Empathie im Sprachdialog mit der Kommunikation/Interaktion mit dem Demenz-Patienten, erlaubt es, diesen in respektvoller Weise zu beschäftigen und Angehörige wie auch Betreuer/Pfleger gleichzeitig zu entlasten.⁴⁴

Die Kombination dieser Methoden zum Gesamt-IASON-System ist ein weltweit einmaliger ganzheitlicher Ansatz. Aus diesem Grund wird das Projekt als sehr erfolgversprechend angesehen.

II.3 Wissenschaftliche Konkurrenzsituation

Auf das wissenschaftliche Umfeld und auf bereits anerkannte neuropsychologische Tests, Verfahren zur AD-Diagnostik, sowie der Sprach- und Schriftanalyse wurde bereits im Kapitel II.1 näher eingegangen.

Die Diagnostikverfahren mittels neuropsychologischer Tests sind nicht zur Differentialdiagnose geeignet. MRT und PET sind bedingt geeignet, aber teuer, mit gewissen gesundheitlichen Risiken durch die Verwendung von Kontrastmitteln mit Gadolinium⁴⁵ behaftet, welches sich in der Niere/Gehirn anreichern kann, und ist mit hohem personellem Aufwand verbunden. Die EEG-Analysen werden bisher für AD-Diagnosen kaum eingesetzt, da die mathematische Analyse der EEG-Zeitreihen für Ärzte zu komplex und sie ohne zusätzliche Diagnostik als nicht aussagekräftig genug angesehen wird. Die Firma Mentis Cura⁴⁶ aus Norwegen bietet die Durchführung und Analyse von EEG-Daten zur Differentialdiagnose von Demenz-Arten (Lewy Body Demenz) per *remote EEG analysis* auf ihren Firmenservern über die Cloud an. Da das Unternehmen jedoch die angewendete Methode nicht näher spezifiziert, ist eine Aussage über die Gütequalität der von ihnen gestellten Diagnose sehr schwierig.

Dagegen besitzt das IASON-System gewichtige Vorteile, hier wird eine Kombination der EEG-Analyse mit einer neuropsychologischen Test-Batterie, mit Sprach- und Schriftanalyse sowie der spezifischen Patientensituation und -geschichte in unterschiedlicher Wichtung vorgenommen. Die gemeinsame Spezifität der genannten Methoden wird dadurch signifikant erhöht. Im Vergleich zu den oben genannten bildgebenden Verfahren sind die Kosten und die personellen Aufwendungen gering. Es bestehen zudem keinerlei gesundheitliche Risiken durch die Untersuchungsmethode. Daher sind bisher **keine konkurrenzfähigen AD-Früherkennungssysteme** bekannt.

Die in der aktuellen Forschung untersuchten (KI-basierten) Analysen von Sprachproben zur Unterscheidung verschiedener Demenzarten sowie des Krankheitsfortschritts finden noch keine Anwendung in der klinischen Praxis und stellen daher keine Konkurrenz zu dem beantragten Projekt dar.

Aktuell sind **keine wissenschaftlichen Konkurrenzprojekte** oder Forschungsprojekte bekannt, die auf einer Kombination von EEG und neuropsychologischen Tests beruhen.

II.4 Schutzrechte

... nicht zur Veröffentlichung bestimmt

II.5 Bisherige Arbeiten der Antragsteller

Tokeya ist ein 2017 gegründetes Unternehmen aus Würzburg und Anbieter von Dienstleistungen in den Bereichen Datenanalyse und Künstliche Intelligenz (KI). Der Fokus liegt auf der Zeitreihenanalyse mit künstlichen neuronalen Netzen und Methoden aus der Systemdynamik.

Der Geschäftsführer Herr Dr. Fritsch sowie weitere Mitarbeiter verfügen über umfassende Erfahrungen, auf denen das hier vorstellte Projekt aufbaut. Auf dem Gebiet der Zeitreihenanalyse sind dies aktuell Analysen zur Vorhersage von Stromnetzdaten, deren Methoden im Rahmen dieses Projektes zur Trendanalyse von EEG-Daten angewendet werden sollen.

Für die Analyse von EEG-Daten hat Tokeya bereits ein Web-basiertes Tool zur Bestimmung der HFD (*Higuchi Fractal Dimension*) aus EEG-Daten entwickelt.⁴⁷ Hierbei konnte eine Reduktion der Rechenzeit von typischerweise 30 min auf wenige Sekunden erreicht werden, so dass eine begleitende Auswertung bereits während der Aufnahme des EEG erfolgen kann. Zweck der Entwicklung war eine Unterscheidung von schwer depressiven Patienten von gesunden Kontrollpersonen. Zwischenzeitlich wurde mit Hilfe der ICA („*independent component analysis*“) von multivariaten EEG-Zeitreihen versucht, hierüber Zuordnungen der synchronisierten EEG-Aktivität des Gehirns zu räumlichen Gebieten zu finden, die für kognitive Leistungen verantwortlich sind. Dies ist eine Vorarbeit in Bezug auf den Mazaheri-EEG-Test.

Auf dem Gebiet der Alzheimer-Früherkennung wurde als Vorarbeit eine Web-basierte modifizierte Version des MoCA-Tests entwickelt, der für den geplanten vollständigen ToCA-Test als Vorarbeit für das IASON-Projekt dienen kann.⁴⁸ Hierbei wurde die Implementation eines automatisierten Uhren-Tests vorgenommen um die Möglichkeiten Neuronaler Netze hierbei testweise auszuloten.

Im Bereich der Sprachanalyse kann Tokeya auf Erfahrungen aus der Mustererkennung von Zeitreihen mittels *Deep-Learning-Convolutional Neural Networks* (CNN) zurückgreifen, die einem Projekt im zum „autonomen Fahren entstammen, bei dem „*active learning*“ sehr erfolgreich von Tokeya implementiert wurde. Dr. Fritsch hat bereits in den Neunziger Jahren am Lehrstuhl für Informatik III an der Universität Würzburg ein für die damaligen Verhältnisse ambitioniertes Projekt zur Spracherkennung mit Neuronalen Netzen betreut.⁴⁹

Weitere Erfahrungen der Tokeya-Mitarbeiter sind in der Teilvorhabenbeschreibung (II.3) dargestellt.

Die Forschung von Herrn Dr. Ebert (nunmehr Prof. M. Berking als Projektpartner und Institutsleiter des KliPs an der FAU mit dem gleichen Research-Profil, T.F.) vom **Lehrstuhl für**

Klinische Psychologie und Psychotherapie (FAU) ist fokussiert auf die Entwicklung und Evaluation evidenz-basierter Internet- und mobil-basierter Gesundheitsinterventionen zur Förderung der psychischen Gesundheit mit einem besonderen Fokus auf die Prävention und Früh-Intervention. Ein weiteres Forschungsgebiet ist die Entwicklung und Testung multivariater Modelle zur Vorhersage von psychosozialen Gesundheitsverläufen.

...

Gemeinsam mit seinem Team hat Herr Ebert (als Mitarbeiter des KliPs unter Leitung von Prof. M. Berking, T.F.) bereits 15 verschiedene Internet-basierte Gesundheitsinterventionen entwickelt, deren Wirksamkeit und Kosteneffektivität in insgesamt über 40 randomisiert-kontrollierten klinischen Studien evaluiert wurden/derzeit evaluiert werden. Aktuell entwickelt das Team einen digitalen mobilen Therapieassistenten zur Erkennung von Depressionen unter Nutzung von Sprachanalysen, was eine wesentliche Vorarbeit für das hier vorgeschlagene Projekt darstellt.

Neben seinen universitären Tätigkeiten ist Herr Ebert an der Implementierung wissenschaftlich fundierter Internet- und App-basierter Interventionen interessiert.⁵⁰ Im Zuge dessen hat er unter Förderung der Europäischen Union das GET.ON Institut gegründet⁵¹. Dabei handelt es sich um ein Transferinstitut, das zum Ziel hat, in Kooperation mit verschiedenen Universitäten ausschließlich evidenz-basierte Interventionen in die gesundheitliche Versorgung zu implementieren. Das GET.ON Institut ist ein anerkannter Medizingerätehersteller nach MDR.

...

III. Arbeitsplan

Nicht für die Öffentlichkeit bestimmt

IV. Verwertungsplan

IV.1 Wirtschaftliche Erfolgsaussichten

Zum Projektende soll ein Demonstrator des vorweg beschriebenen Systems IASON zur Früherkennung, Therapiebegleitung und Verlaufskontrolle von AD vorliegen. Die Projektergebnisse sollen mit geeigneten Verbreitungsmaßnahmen bekannt gemacht werden und bilden den Ausgangspunkt für die wirtschaftliche Verwertung des Systems. Da es sich hier um regulierte Märkte handelt, spielt die regulatorische Einordnung eine große Rolle. Daher ist die Normkonformität von IASON als Medizinprodukt von Beginn an erforderlich, damit es zukünftig von Krankenkassen in den Leistungskatalog aufgenommen werden kann. Um die MDR-Konformität zu gewährleisten wird das Johner-Institut unter Leitung von Herrn Dr. Johner die Erstellung einer normkonformen Dokumentation unter Beachtung aller Richtlinien sicherstellen.

Hier ist zu unterscheiden zwischen den Demonstratoren des Arzt- und Patienten-Moduls des IASON-Systems. Das Patienten-Modul entspricht im Rahmen des Projekts noch keinem Medizinprodukt der Klasse IIa, sondern ist entweder klassifizierbar als freie Software aus dem Bereich „*Mental well-being*“ mit einer *gamification shell* oder als Medizinprodukt der Klasse I. Es sind vergleichbare freiverkäufliche Produkte erhältlich (z.B. von media4care⁵²), die ebenfalls keine MDR-Konformität aufweisen. Erst die nach dem beantragten Vorhaben geplante Weiterentwicklung, die das Patienten-Modul diagnosefähig macht, ermöglicht es, die Software als ein Medizinprodukt der Klasse IIa zu klassifizieren. Der Antragsteller Tokeya strebt im Rahmen dieser Entwicklung eine Anerkennung als Medizinprodukt hersteller an. Dies soll innerhalb eines Jahres nach Projektende erfolgen. Mit Begleitung des Projekts durch das Johner-Institut von Anfang an ist gewährleistet, dass der entstehende Demonstrator für das Arzt-Modul durch eine benannte Stelle als ein Medizin-Produkt auditiert und anerkannt wird.

...

Auf Messen, wie z.B. der Medica in Düsseldorf oder der Altenpflegemesse Nürnberg, soll das IASON-System dem Fachpublikum vorgestellt werden. Insbesondere auf Konferenzen (zum Thema Alzheimer, AI, Chatbots, medizinische Messtechnik etc.) sollen die verschiedenen Teilaspekte und die Vorteile der Kombination der verschiedenen Methoden sowohl dem wissenschaftlichen Publikum als auch den Anwendergruppen präsentiert werden.

Die Zielgruppe der neu-erkrankten Alzheimer-Patienten wächst stetig, ebenso der Bedarf an Lösungen, den Pflegenotstand auszugleichen. Dabei ist die Herangehensweise über ein IEEDA als Patienten-Modul und eine Kombination aus EEG-, Sprach- und Schrift-Analyse mit automatisierten neuropsychologischen Tests als Arzt-Modul einzigartig. Die **wirtschaftlichen Erfolgsaussichten** können dank der Alleinstellung und der Alltagstauglichkeit sowie des vorhandenen und kontinuierlich wachsenden Bedarfs als herausragend bezeichnet werden.

Marktpotenzial

Nicht für die Öffentlichkeit bestimmt

Marktumfeld und wirtschaftliche Konkurrenzsituation

Die wichtigste Kundengruppe für den IEEDA bestehen aus Alzheimer-Patienten und Angehörigen. Dabei werden vornehmlich neu-erkrankte Patienten adressiert. Diese verfügen einerseits über eine noch hohe Selbstständigkeit und profitieren direkt von der Unterstützung durch den IEEDA, andererseits ist diese Patientengeneration häufig versiert mit dem Umgang mit Smart Devices. Außerdem profitieren auch Pflegeeinrichtungen vom Einsatz des IASON-Systems, einerseits aufgrund der unkomplizierten Übertragung des Krankheitsverlaufs an das Arzt-Modul, andererseits wegen der praktischen Alltagsunterstützung des IEEDA, z.B. die Erinnerung an Besuche oder Medikamenteneinnahme.

Für das Arzt-Modul besteht die größte Zielgruppe in Hausärzten. Sie können mithilfe des Arzt-Moduls auf einfache, schnelle Weise eine differenzierte Diagnose auf Grundlage der Kombination verschiedener Methoden erhalten. Überdies werden durch die Software die Verlaufskontrollen, sowie die Auswertung und Dokumentation der diagnostischen Tests erleichtert.

Das Arzt-Modul ist zudem besonders interessant für Fachärzte, beispielsweise Neurologen, an die bisher die Patienten für die bildgebenden Verfahren überwiesen wurden. Sie gewinnen über das Arzt-Modul ein Diagnosesystem, das kostengünstig (im Vergleich zu MRT und PET), schnell und differenziert ist. Des Weiteren kann es von Personen ohne Expertenwissen bedient werden, denn die EEG-Zeitreihen-Analytik erfolgt automatisch über die Software. Zwar gibt es einige Anwendungen, bei denen ein neuropsychologischer Test digital erfolgt (z.B. *Media4care* oder *Alzheimer's association disease pocket card*), jedoch sind diese nicht mit automatisierter KI ausgestattet, weswegen die Interpretation der Tests immer ein Arzt machen muss.

Ein mit dem geplanten IASON-System vergleichbares Instrument zur AD Frühdiagnose und Verlaufskontrolle, das sowohl Ärzten als auch Patienten und Angehörigen zu Gute kommt ist derzeit nicht vorhanden. Ein empathischer KI-basierter Alltagshelfer wie der IEEDA, der mithilfe von Sprachanalysen außerdem den Krankheitsverlauf dokumentiert, ist bisher ebenfalls nicht bekannt.

Geschäftsmodell und Marktperspektiven

Nicht für die Öffentlichkeit bestimmt.

Wissenschaftliche Verwertung

Der Schwerpunkt der Ergebnisverwertung durch den Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg liegt in der wissenschaftlichen Verwertung, unter anderem im Rahmen von Publikationen und der Vorstellung der Projektergebnisse im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse. Dies dient zugleich der weiteren Verbreitung der Projektergebnisse in den Fachkreisen. Im medizinischen Bereich ergeben sich potenziell weitere Anwendungsmöglichkeiten des IASON-Systems. So soll schon begleitend zum beantragten Vorhaben überprüft werden, ob sich der Ansatz zur Früherkennung von depressiven Schüben sowie zur Intervention/Hilfe bei MDD-Patienten

nutzen lässt. Dies ist insbesondere in Verbindung mit der Eigenentwicklung eines therapeutischen Assistenten durch FAU zu sehen, welcher bei Depressionspatienten eingesetzt werden soll. Die im IASON-Projekt zu realisierende emotional-empathische Kommunikationsform wäre hierfür eine ideale Ergänzung. Speziell künstliche Empathie in der Kommunikation mit Menschen könnte völlig neue wissenschaftliche Forschungsprojekte für den Antragssteller FAU hervorbringen. Auch für andere neurologische Erkrankungen könnte das multimodulare System eine diagnostische Unterstützung darstellen.

Im Kontext der künstlichen Empathie in der Kommunikation zwischen Mensch und Maschine ist insbesondere an eine Vielzahl zukünftiger Forschungsprojekte zu denken, die unter dem Oberbegriff „Integrierte Forschung“ zusammengefasst werden können, bei denen der Aspekt der Nutzerintegration im Vordergrund steht. Dies kann in der Regel Assistenzsysteme jeglicher Art betreffen, deren entscheidender Mangel derzeit gerade die fehlende Empathie im Dialog ist. FAU sieht mit der Entwicklung der künstlichen Empathie, wie sie beim IASON-Projekt eingeschränkt auf die kommunikativen Bedürfnisse von AD-Patienten entworfen wird, einen Hebelpunkt, um die Fähigkeit zur emotional-empathischen Kommunikation durch digitale Assistenten auf eine Vielzahl von praktisch nutzbaren Assistenzsystemen zu übertragen.

IV.2 Wissenschaftlich-technische Erfolgsaussichten

Aufgrund der im Verbund vorhandenen Expertise und Fähigkeiten werden die **wissenschaftlich-technischen Erfolgsaussichten** trotz der oben beschriebenen Risiken als sehr gut eingeschätzt. Auch die wirtschaftlichen Erfolgsaussichten sind dank des stetig wachsenden Bedarfs aufgrund der fehlenden Pflegekräfte und der Alterung der Gesellschaft ausgezeichnet.

Die Verbreitung der wissenschaftlich technischen Projektergebnisse soll nicht nur dem Austausch in der AD-Forschungsgemeinde, sondern zugleich auch der wirtschaftlichen Ergebnisverwertung dienen. Dafür werden in Fachzeitschriften die diagnostischen Vorteile der EEG-Zeitreihenanalyse in Kombination mit der Sprachanalyse, Schriftformanalyse, neuropsychologischen Tests einschließlich des persönlichen Kontexts vorgestellt und die Dokumentation des Krankheitsverlaufs gezeigt. Hier können die Erfahrungen und die wissenschaftliche Reputation des FAU für eine gezielte Verbreitung genutzt werden. Besonders wichtig ist hier der Aspekt der besseren Behandlungsmöglichkeiten, die sich aufgrund der genauen und frühen Differentialdiagnose und des Einsatzes des IEEDA ergeben.

In populärwissenschaftlichen Zeitschriften und Online Magazinen, sollen außerdem die Erfahrungen der Nutzer und die praktische Alltagsbegleitung vorgestellt werden. Desgleichen sollen über Image- und Scientific-Promotion Videos in Youtube und den sozialen Medien das IASON-Projekt und dessen Ergebnisse einem breiteren Publikum bekannt gemacht werden. Eingeschränkte Versionen des ToCA-Tests und eigener einfacher grafischer Spiele (z.B. zur Gewinnung von Schriftform-Daten) sollen zum Kennenlernen als kostenlose bzw. sehr kostengünstige App sowohl für Android- wie auch Apple-Endgeräte zur Verfügung gestellt werden.

In Pflege-Einrichtungen für Demenzkranke (z.B. Rummelsberg⁵³ oder Korian⁵⁴) und Gedächtnissprechstunden von Kliniken bzw. Vernetzungsstellen z.B. für Berufsfachschulen (HALMA e.V. Würzburg⁵⁵) sollen die Module des IASON-Systems vorgestellt und ggf. als vergünstigte Testversionen angeboten werden. So kann das Vertrauen in das neue IASON-System gestärkt und die Entlastung durch den IEEDA für die Pflegekräfte demonstriert werden.

Darüber hinaus soll das IASON-System auf medizinischen Messen (z.B. Medica Düsseldorf), auf Pflegekongressen, Fachmessen, auf Kongressen der Gerontopsychiatrie, Neuropsychologie, Neurologie, der Künstlichen Intelligenz (insbesondere zur Sprachtechnologie) und auf weiteren Veranstaltungen, insbesondere der Deutsche Alzheimer-Gesellschaft e.V. (siehe DAG⁵⁶ für einen umfassenden Überblick) präsentiert werden.

IV.3 Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit

Wesentliche im Rahmen dieses Projektes erhaltene innovative Ansätze lassen sich auf andere Anwendungen außerhalb der AD und außerhalb der Medizin übertragen. Besonders trifft dies auf Merkmale des IEEDA zu, v. a. auf dessen die KI-gestützter Emotions-Erkennung, empathischer Interaktion und Gesprächsführung. Diese Verfahren können in modifizierter Form beispielsweise in Anwendungen bei Banken, Online-Marketing und Versicherungen mit einer Vielzahl von Verwertungsoptionen eingesetzt werden. Weitere Anwendungen in der Medizin betreffen die geplante Erweiterung des Arzt-Moduls von IASON auf eine Früherkennung von MDD (*major depression disease*, „schwere Depression“) und die Vorhersage von depressiven Schüben. Die Anwendung der Online-Hilfe und -Intervention bei Depressionen wurde bereits intensiv vom Partner FAU in verschiedensten Projekten bearbeitet. Hierbei arbeitet dieser intensiv mit Prof. Dr. Björn Schuller zusammen, dessen Know-How zur KI-basierten Sprachtechnologie indirekt auch bei dem IEEDA des IASON-Systems einfließen kann.⁵⁷

Eine wichtige Anschlussanwendung besteht in der Erweiterung der emotional-empathischen kommunikativen Fähigkeiten des IEEDA. Darüber sollen empathische Gespräche und Unterhaltung für einsame Menschen ermöglicht werden, bis hin zum intelligenten digitalen Partner („Kumpel“). Erfahrungen mit dem Chatbot „Woebot“ („Kummerkasten“)⁵⁸, welcher von Psychologen an der *Stanford School of Medicine*⁵⁹ mit massiver Unterstützung der KI-Koryphäe Andrew Ng⁶⁰ entwickelt wurde, zeigen, dass eine große Zahl von Menschen bereit ist, mit einem Chatbot persönliche Gespräche zu führen.⁶¹ Die Akzeptanz derartiger Chatbots wird mit künstlicher Empathie deutlich gesteigert werden können.

Für weitere mögliche Anschlussanwendungen und Kooperationen sei auf die Teilvorhabenbeschreibung, IV.3, verwiesen.

V. Arbeitsteilung, Zusammenarbeit mit Dritten

Bei dem geplanten Vorhaben handelt es sich um ein Verbundprojekt des Unternehmens Tokeya Deep Data Dive GmbH & Co. KG, Würzburg und des Lehrstuhls für klinische Psychologie und Psychotherapie der Friedrich-Albert-Universität Erlangen-Nürnberg. Das Aufgabenfeld des Koordinators Tokeya wird die Erstellung und Programmierung des Arzt- und Patienten-Moduls IASON sein. Der Schwerpunkt liegt hier auf der intelligenten Analyse der aus den verschiedenen Teilmodulen entstammenden Daten zur Früherkennung von AD und deren Verlaufskontrolle,

ebenso wie auf der Programmierung des IEEDA. Der Verbundpartner FAU wird sich hauptsächlich in der Arbeit mit den Patienten engagieren und dabei Untersuchungen sowie Evaluationen durchführen.

Als assoziierter Partner wird die RAD Rummelsberg gemeinnützige GmbH als Einrichtung für ältere Menschen direkten Kontakt zu Patienten, Ärzten, Betreuern und Pflegepersonal in ihrem Netzwerk herstellen. Somit wird eine direkte Rückmeldung zu IASON über die zukünftigen Nutzergruppen gewährleistet. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass die Patienten in vertrauter Umgebung mit bekannten Personen an der Studie teilnehmen können. Des Weiteren kann die Infrastruktur der Einrichtung für die Patientenstudie genutzt werden.

V.1 Tokeya Deep Data Dive GmbH & Co. KG (Verbundkoordinator)

Tokeya Deep Data Dive GmbH & Co. KG, Würzburg	
<i>Organisationstyp</i>	Start-up
<i>Ansprechpartner</i>	Dr. Thomas Fritsch, thomas.fritsch@tokeya.de
<i>Profil und Qualifikation für das Verbundprojekt</i>	<p>Tokeya ist ein 2017 gegründetes Unternehmen aus Würzburg und Anbieter von Dienstleistungen in den Bereichen Datenanalyse und Künstliche Intelligenz (KI). Das Unternehmen übernahm Mitarbeiter aus der ehemaligen Yucoya Energy Safety GmbH, die sich die konkrete Diagnose von Betriebsmitteln (insbesondere Transformatoren) von Energieversorgungsunternehmen mit Hilfe einer Vielzahl von Sensoren (schwerpunktmäßig Ultraschall) zum Ziel setzte. Hierfür wurden sowohl Methoden der KI (z. B. Neuronale Netzwerke) wie auch multivariate Statistik eingesetzt.</p> <p>Der Fokus von Tokeya liegt auf der Zeitreihenanalyse von Signalen unterschiedlicher Herkunft (vornehmlich des EEG, aber auch digitalisierte Schrift und Sprache) mit künstlichen neuronalen Netzen und Methoden aus der nichtlinearen Systemdynamik.</p> <p>Das Team der Firma Tokeya besteht derzeit aus dem Gründer, Eigner und Geschäftsführer, dem Mathematiker Dr. Thomas Fritsch, einem Pionier der Entwicklung innovativer Neuronaler Netze seit 30 Jahren, und Dr. Frank Wirner, einem Physiker mit Schwerpunkt Experimenteller Statistik, der als CTO die Projektdurchführung speziell zur Zeitreihenanalyse und Bildanalyse mit <i>Deep Learning</i> verantwortet. Zum Team gehören zudem derzeit ein weiterer Physiker, ein Informatiker und eine Teamassistenz.</p> <p>Herr Dr. Fritsch sammelte schon in den 90er Jahren Erfahrungen in der Datenanalyse im Rahmen einer großen multizentrischen Studie mit Parkinson-Patienten in Kooperation mit der Neurologischen Klinik am St.-Josefs-Hospital der Ruhr-Universität Bochum, aus der mehrere Veröffentlichungen hervorgingen.⁶² Diese diente der Zuordnung unterschiedlicher quantitativer Bewertungsskalen (UPDRS, MLS) zu integrativen Experten-Assessments (Hoehn & Yahr) mittels Neuronaler Netzwerke (Künstlicher Intelligenz). Des Weiteren forschte der Tokeya-Gründer schon an verschiedenen Schnittstellen von Medizin und KI (z.B. Analyse von psycho-physiologischen Zeitreihen oder Analyse der EEG-</p>

	<p>Daten von Depressionspatienten).</p> <p>Auch Herr Dr. Wirner und Dieter Dazian befassten sich bereits umfassend mit der Analyse der EEG-Daten von Epilepsie-Patienten mit Methoden der nichtlinearen Systemdynamik (Chaostheorie).</p> <p>Im Bereich der Sprachanalyse kann Tokeya auf Erfahrungen aus der Mustererkennung von Zeitreihen mittels <i>Deep-Learning Convolutional Neural Networks</i> (CNN) zurückgreifen, die einem Projekt zum autonomen Fahren entstammen, bei dem „<i>active learning</i>“ sehr erfolgreich von Tokeya implementiert wurde. Dr. Fritsch hat in den Neunziger Jahren am Lehrstuhl für Informatik III an der Universität Würzburg ein für die damaligen Verhältnisse ambitioniertes Projekt zur Spracherkennung mit Neuronalen Netzen betreut.</p>
<p><i>Schwerpunkte im Teilprojekt</i></p>	<p>Tokeya fungiert bei dem Vorhaben als Verbundkoordinator und steuert Expertise in künstlicher Intelligenz und deren Anwendung insbesondere in der intelligenten Signalverarbeitung (EEG) sowie fortgeschrittener statistischer Methoden bei. Die Aufgabenschwerpunkte im Projekt bestehen in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstellung einer automatisierten neuropsychologischen „Test-Batterie“ für das Arzt-Modul inklusive Erfassung des persönlichen Kontexts • Programmierung des EEG-Analyse-Programms • Programmierung der Sprach-Analyse-Software • Programmierung der Schriftform-Analyse-Software • Erstellung der multimodalen Datenanalyse zur AD-Bestimmung (<i>A³ - Alzheimer Analysis Assessment</i>) • Programmierung IMES-C : „<i>Intelligent Medical Examination Session Control</i>“ – Programm als übergeordnetes Steuer-Programm des aufeinander abgestimmten Ablaufs der Arzt-Teilmodule (Test, EEG, etc.) sowie der Datenübernahme aus dem Patienten-Modul (IEEDA). • Programmierung des Trend- und Prognose-Programms zur Verlaufskontrolle der AD • Programmierung der „künstlichen Empathie“ • Programmierung des MFC (<i>mental fitness coach</i>) im IEEDA • Programmierung von emotionsbasierter Kommunikation mit künstlicher Empathie im IEEDA • Programmierung der subsymbolischen Sprachdaten- und Schriftdatenaufnahme für den IEEDA • Programmierung der finalen Arzt- und Patienten-Module

V.2 Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie (FAU), Erlangen

Aufgrund der internen organisatorischen Veränderungen in der Partnerschaft wurde dieser Teil der GVB vorläufig als nicht für die Öffentlichkeit bestimmt gekennzeichnet.

V.3 Rummelsberger Diakonie

Rummelsberger Dienste für Menschen im Alter, Schwarzenbruck	
<i>Organisationstyp</i>	Gemeinnützige GmbH
<i>Ansprechpartner</i>	Peter Kraus, Tel: +49 9128 50-2293 Kraus.Peter@rummelsberger.net
<i>Profil und Qualifikation für das Verbundprojekt</i>	<p>Die Pflege von Senioren hat in Rummelsberg eine über 90-jährige Tradition. Das Stephanushaus der Rummelsberger legt einen besonderen Schwerpunkt auf der Pflege von Menschen mit Demenz. Für sie gibt es im Alten- und Pflegeheim einen beschützenden Bereich.</p> <p>Die Rummelsberger Dienste für Menschen im Alter stehen für professionelle Pflege und Begleitung. Ihr Ziel ist es, Senioren dabei zu unterstützen, so lange wie möglich ein selbstständiges Leben zu führen. Bei den ambulanten Diensten und stationären Einrichtungen arbeiten Ärzte, Seelsorger, Kliniken und andere soziale Dienste in engem Austausch damit alte oder kranke Menschen umfassende Unterstützung erhalten. Der ganzheitliche Ansatz umfasst stationäre Pflege, Pflege zu Hause, Kurzzeit- und Verhinderungspflege, Tagespflege, Beschützende Pflege, Seniorenwohnen, Beratung rund um das Alter, Gerontopsychiatrische Fachdienste, soziale Betreuungsdienste und hauswirtschaftliche Dienste.</p> <p>Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Begleitung von Menschen mit Demenz. Dabei wird die Biografie jedes einzelnen Bewohners bei der Lebensgestaltung und Betreuung berücksichtigt (psycho-biografisches Reaktivierungsmodell).</p>
<i>Schwerpunkte im Teilprojekt</i>	<p>Die Aufgabenschwerpunkte im Projekt bestehen in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung von Patientengruppen • Begleitung von Patienten-Untersuchungen • Untersuchung der Alltagstauglichkeit und Patienteninteraktion des IEEDA über eine Evaluation durch die Nutzer • Durchführung von Teilstudien im Arbeitsplan durch die Altenhilfe Rummelsberg⁶³

VI. Notwendigkeit der Zuwendung

VI.1 Wissenschaftlich-technische Risiken

Für die geplanten Vorhaben existieren wesentliche **wissenschaftlich-technischen Risiken**, die den Erfolg in Frage stellen können:

- Die Zeitreihenanalyse der EEG-Signale könnte bei verschiedenen Demenz-Arten zu geringe Trennschärfe zeigen, so dass das Ziel einer überzeugenden Alternative zu bildgebenden Verfahren nicht realisierbar wäre.
- AD-spezifische Information aus des Sprachsignals könnte zu spezifisch sein und daher nicht generalisierbar.

- Bei der geplanten Verwendung einer bestehenden Emotions-Erkennung könnte aufgrund einer ggf. zu unspezifischen Modellierung der bestehenden Modelle eine Fehlzuzuordnung der emotionalen Zustände des Patienten stattfinden. Dies würde ein erforderliches empathisches Eingehen des IEEDA auf den AD-Patienten verhindern und damit den Projekterfolg in Frage stellen.
- Es besteht das Risiko einer zu geringen prädiktiven Validität des IASON-Systems, die erst im Laufe des Projektes erkannt wird.
- Die Rekrutierung der Patienten könnte sich schwierig gestalten, da der IEEDA erst im Rahmen des Projektes programmiert und daher während der Projektlaufzeit den Studienteilnehmern in diesem Punkt kein Nutzen geboten wird. Zur Reduktion dieses Risikos ist neben einer geplanten Aufwandsentschädigung die kostenfreie Überlassung des Patienten-Moduls für die Teilnehmer der Studie nach Abschluss des Projektes geplant.
- Auch die Rekrutierung der Ärzte birgt möglicherweise Schwierigkeiten, da die Teilnahme an der Studie einen zusätzlichen Aufwand darstellt. Daher soll auch das Arzt-Modul den Ärzten im Anschluss an das Projekt kostenfrei überlassen werden, was die Attraktivität der Teilnahme an der Studie erhöht.

Die wissenschaftlich-technischen Erfolgsaussichten werden aufgrund der großen Expertise und Erfahrungen der Verbundpartner trotz der genannten Risiken als sehr vielversprechend eingeschätzt.

VI.2 Wirtschaftliche Risiken

Das **wirtschaftliche Risiko** des Projektes resultiert unmittelbar aus den oben dargestellten technischen Risiken, die zu einem Scheitern des geplanten Vorhabens führen könnten. Damit blieben dem Antragsteller eine wirtschaftliche Verwertung der Projektergebnisse und damit eine Refinanzierung verwehrt. Dieses Risiko wird durch die hohen F&E-Kosten und den beträchtlichen Aufwand an F&E-Personal zusätzlich verstärkt.

- Die Akzeptanz der Patienten gegenüber KI-basierten Systemen, bzw. der Nutzung von Smartphones oder anderen digitalen Endgeräten könnte zu gering sein. Hier soll durch eine möglichst einfache intuitive Nutzbarkeit und die hauptsächlich sprachliche und empathische Interaktion mit den Patienten entgegen gewirkt werden.
- Wenn das IASON-System nicht als Medical Device anerkannt werden würde, bliebe ein Großteil des Marktes unerschlossen. Um das IASON-System für Ärzte und Patienten langfristig attraktiv zu machen, muss eine Anerkennung und mindestens anteilige Leistungsübernahme durch die Krankenkassen erfolgen. Dafür soll IASON auf Normkonformität nach MDR geprüft werden, das Johner-Institut wird die Verbundpartner in diesen Fragen beraten und nach erfolgreichem Abschluss des Projekts das Produkt zur Marktreife begleiten.
- Ein schwieriger Punkt ist, dass viele potenzielle Alzheimer-Patienten sich angesichts der derzeit geringen Heilungschancen weigern, überhaupt eine Diagnose vornehmen zu lassen, weil sie sich damit in einer perspektivlosen Situation mit langfristig geringer

Lebensqualität sehen. Die Früherkennung von AD durch das IASON-System vor allem über quantitatives EEG weit vor dem Auftreten von bedeutsamen kognitiven Einbußen soll dieser Angst entgegen wirken. Denn hierdurch wird Zeit gewonnen, dem Erstauftreten kognitiver Degradationserscheinungen durch geeignete Maßnahmen des mentalen (Gedächtnis-)Trainings und der Art und Weise der Lebensführung zu begegnen.^{8,64} In effizienter Weise kann durch quantitatives EEG wie beim IASON-System aber gut überprüft werden, ob ein neu entwickeltes Medikament (Hoffnungsträger sind z.B. Spermidin⁶⁵ und Chaperone²⁷) einen nachweisbaren Fortschritt in der Behandlung bringt. Dem kann auch eine Anschlussentwicklung mit in Kooperation mit *NeuralWave Systems Inc.*⁶⁶ dienen.

Vor diesem Hintergrund können die resultierenden wirtschaftlichen Risiken von dem antragstellenden Start-up Tokeya nicht ohne Förderung getragen werden (vgl. auch den folgenden Abschnitt).

VI.3 Notwendigkeit der Zuwendung

Wie bereits in Kapitel I.3 dieses Rahmenplans ausgeführt, adressiert das beantragte Forschungsvorhaben mit Alzheimer-Demenz und dem akuten Pflegenotstand zwei bedeutende aktuelle Problemstellungen und will diese über ein radikal neues technisches und therapeutisches Konzept der MTI, dem IASON-System, konstruktiv angehen. Durch die geplante Realisierung von IASON zur Früherkennung von AD und durch die Patienten-begleitende Verlaufskontrolle wird dem Patienten ein besseres Leben ermöglicht und Angehörige wie auch Pflegekräfte/Betreuer und Ärzte werden in hohem Grade entlastet und unterstützt.

Die beiden Antragsteller verfügen über hervorragende Voraussetzungen zur erfolgreichen Durchführung des IASON-Projekts. Sie können IASON aber aufgrund der beträchtlichen technischen Risiken und des hohen Ressourcenaufwandes sowie insbesondere aufgrund der geringen Eigenkapital-Ausstattung von Tokeya als 2017 gegründetem Start-up nicht eigenständig finanzieren, wodurch die **Notwendigkeit staatlicher Fördermittel** resultiert. Eine Förderung aus EU-Mitteln ist bei einem Kooperationsprojekt ausschließlich deutscher Partner im Bereich der industriellen Forschung nicht möglich.

¹ Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung: „Demenz-Report“ (2011)

² H. Doymeyer, „Info-Grafik Demenz 2016“, <https://denken.de/infografik-demenz-2016>

³ Techniker Krankenkasse Innovationsreport 2018, PDF S. 292-313, <https://www.tk.de/tk/mobil/aerzte/innovationsreport/521220>

⁴ K. Glied, „Roboter in der Sozialbranche“, Medizin & Elektronik (2018), <https://www.medizin-und-elektronik.de/medizin-40-iot/artikel/153355/>

⁵ R. Taylor, Psychologe, Alzheimer-Patient, gest. 2015: „Ich bin derjenige, der hier stirbt“, FR vom 15.5.2011, https://www.bgt-ev.de/fileadmin/Mediendatenbank/Logbuch/Alzheimer_-_Ich_bin_hier_derjenige_der_stirbt.pdf

⁶ R. Taylor, „Alzheimer und Ich“, 3. Auflage, (2011), Verlag Hans Huber

⁷ R. Taylor „Hallo Mister Alzheimer“, (2013), Verlag Hans Huber

- ⁸ T. Müller, "Familiärer Einfluss bei Alzheimer unterschätzt", (2019) <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/demenz/article/983969/demenz-forschung-familiaerer-einfluss-alzheimer-unterschaezt.html>
- ⁹ T. Müller, "Wenn Alzheimer nach frisch gebackenem Brot riecht" (2019) <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/demenz/article/983303/erfahrungen-neurologen-wenn-alzheimer-nach-frisch-gebackenem-brot-riecht.html>
- ¹⁰ A. Mazaheri et al, "EEG oscillations during word processing predict MCI conversion to Alzheimer's disease", *NeuroImage: Clinical* 17 (2018), p. 188-197, Elsevier <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158217302504>
- ¹¹ A. Mayr et al., "The evolution of boosting algorithms – from machine learning to statistical modelling", 2014, <http://www.imbe.med.uni-erlangen.de/ma/A.Mayr/> und <https://data-flair.training/blogs/what-is-xgboost/> und <https://arxiv.org/abs/1403.1452> sowie <https://data-flair.training/blogs/gradient-boosting-algorithm/>
- ¹² www.tokeya.de, siehe unter "News & Termine" vom 29.3.18, ebenso unter "Kompetenzen"
- ²² <https://www.medcert.de/konformitaetsbewertung/produkte-der-risikoklasse-ii-a/>
- ¹³ N. Houmani et al., "Diagnosis of Alzheimer's disease with Electroencephalography in a differential framework". (2018) *PLoS ONE* 13(3): e0193607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193607>
- ¹⁴ F. Fraga et al, "Characterizing Alzheimers's disease severity via resting-awake EEG amplitude modulation analysis", (2013), *PLoS ONE* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072240>
- ¹⁵ G. Ulrich, "EEG und Fruehdiagnostik der Demenz vom Alzheimer-Typ", PDF auf <http://www.prof-ulrich.de/diagnostik/diagnostik.htm>
- ¹⁶ A. Popova et al., "Emotion Recognition in Sound", in <https://iq.hse.ru/en/news/211622506.html> sowie in <https://www.researchgate.net/publication/319343259> Emotion Recognition in Sound, 2017
- ¹⁷ M. Asada, "Towards Artificial Empathy", <https://link.springer.com/article/10.1007/s12369-014-0253-z> 2014
- ¹⁸ M. Asada, "Development of Artificial Empathy" in *Neuroscience Research*, Vol. 90, 2015, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168010214003186>
- ¹⁹ M. Mendez, "Disorders of the Visual System in Alzheimer's Disease", (1990) *Journal of Clinical Neuro-ophthalmology*, 10(1): 62-69
- ²⁰ M. Albers, "At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's Disease", *Alzheimers Dement.* 2015 January ; 11(1): 70–98. doi:10.1016/j.jalz.2014.04.514
- ²¹ H. Dohmeyer, "Demenz-Diagnose-Prozess" (2016) <https://denken.de/demenz-diagnose-prozess-infografik/demenz-diagnose-prozess-infografik/>
- ²² T. Müller, "Endlich ein Bluttest auf Alzheimer?" (2018), <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/demenz/article/957110/demenz-diagnostik-bluttest-alzheimer-amyloid-serum.html>
- ²³ F. Witte, "Alzheimer früh entdecken", (2019) <https://alzheimer.ch/de/wissen/forschung/magazin-detail/489/alzheimer-frueher-entdecken/>
- ²⁴ Ärztezeitung vom 24.1.2019, ohne Autorenangabe, "Alzheimer-Verlauf früh im Blut verfolgbar" <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/demenz/article/980110/neurofilamente-alzheimer-verlauf-frueh-blut-verfolgbar.html>
- ²⁵ S. Dominy et al, "Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors" (2019), *Sci. Adv.* 2019; 5 : eaau3333 23 January 2019
- ²⁶ "Glymphatisches System" in Wikipedia: https://de.m.wikipedia.org/wiki/Glymphatisches_System
- ²⁷ "Chaperon (Protein)" in Wikipedia: [https://de.m.wikipedia.org/wiki/Chaperon_\(Protein\)](https://de.m.wikipedia.org/wiki/Chaperon_(Protein))
- ²⁸ P. Leiner, "Durcheinander beim Super-Nano-Origami" (2019) <https://www.aerztezeitung.de/panorama/gesellschaft/article/983460/paul-ehrllich-ludwig-darmstaedter-preis-neurodegenerative-erkrankungen.html>
- ²⁹ P. Leiner, "Proteinverklumpung in Neuronen im Visier" (2019) <https://www.aerztezeitung.de/panorama/gesellschaft/article/983461/nachwuchspreistraegerin-dr-dormann-gespraech-proteinverklumpung-neuronen-visier.html>
- ³⁰ Reuters, (2019) <https://www.reuters.com/article/us-biogen-alzheimers/biogen-eisai-scrap-alzheimer-drug-trials-idUSKCN1R213G>

- ³¹ K. Rajan, "Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia" in *Neurology*, Vol. 85(10), 2015 <https://n.neurology.org/content/85/10/898>
- ³² E. Neimann et al., „EEG in Dementia and Encephalopathy“, Medscape (2017)
- ³³ H. Tanaka et al., "Detecting Dementia Through Interactive Computer Avatars", *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, 15.9.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5630006/>
- ³⁴ J. Fritsch et al., „AUTOMATIC DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE USING NEURAL NETWORK LANGUAGE MODELS“, (2019), to appear at ICASSP 2019, <https://cmsworkshops.com/ICASSP2019/Papers/PublicSessionIndex3.asp?Sessionid=1126>
- ³⁵ TAPAS, "Training Network on Automatic Processing of PAtiological Speech" <https://www.tapas-etn-eu.org>
- ³⁶ <https://winterlightlabs.com/news/fraser-research>
- ³⁷ M. Slavin et al, „Consistency of handwriting movements in dementia of the Alzheimer's type: A comparison with Huntington's and Parkinson's diseases“ (1999), *Journal of the International Neuropsychological Society* (1999), **5**, 20–25
- ³⁸ A. Schröter et al, „Kinematic Analysis of Handwriting Movements in Patients with Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Depression and Healthy Subjects“, *Dementia Geriatric Cognitive Disorders* 2003;15:132–142, DOI: 10.1159/000068484
- ³⁹ P. Werner et al, „Handwriting Process Variables Discriminating Mild Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment“, *Journal of Gerontology: PSYCHOLOGICAL SCIENCES*, 2006, Vol. 61B, No. 4, P228–P236
- ⁴⁰ N. DuVergne Smith, "New AI tool improves cognitive testing" (2017) <http://news.mit.edu/2017/new-ai-tool-improves-cognitive-testing-0310>
- ⁴¹ Digital Cognition Technologies Inc. , <http://www.digitalcoqtech.com/our-solution>
- ⁴² <http://www.empat-projekt.de>
- ⁴³ H. Haken und G. Schiepek, „Synergetik in der Psychologie“, Hogrefe, 2005.
- ⁴⁴ S. Engel, „Alzheimer & Demenzen. Die Methode der einfühlsamen Kommunikation“, (2011), TRIAS
- ⁴⁵ L. Burke et al, „Self-reported gadolinium toxicity: A survey of patients with chronic symptoms“, *Magnetic Resonance Imaging* 34 (2016) 1078–1080
- ⁴⁶ Mentis Cura Inc., <http://www.mentiscura.com>
- ⁴⁷ www.tokeya.de, siehe unter „News & Termine“ vom 10.9.18, ebenso unter „Kompetenzen“
- ⁴⁸ www.tokeya.de, siehe unter „News & Termine“ vom 10.10.18, ebenso unter „Kompetenzen“, modifizierter Online MoCA-Test in Entwicklung
- ⁴⁹ Die Betreuung der Spracherkennungs-Diplomarbeit von P. Wilcox lautet „Erkennung von gesprochenen Ziffern in einer Mobilfunkumgebung“ (unveröffentlicht)
- ⁵⁰ <http://www.protectlab.org/>
- ⁵¹ <https://geton-institut.de/>
- ⁵² media4care GmbH, <https://www.media4care.de/betreuer-tablet/>
- ⁵³ Rummelsberger Diakonie, www.rummelsberger-diakonie.de
- ⁵⁴ Korian Gruppe Pflege, <https://www.korian.de>
- ⁵⁵ Halma e.V. Würzburg, <https://www.halmawuerzburg.de>
- ⁵⁶ <https://www.deutsche-alzheimer.de/termine/veranstaltungshinweise.html>
- ⁵⁷ B. Schuller, <http://www.schuller.one>
- ⁵⁸ Woebot, <https://woebot.io>
- ⁵⁹ A. Rao, "Your AI Cognitive Behavioral Therapist: An Interview with Alison Darcy" (2018) <https://chatbotsmagazine.com/woebot-your-ai-cognitive-behavioral-therapist-an-interview-with-alison-darcy-b69ac238af45>
- ⁶⁰ „A. Ng“ in Wikipedia: https://de.m.wikipedia.org/wiki/Andrew_Ng
- ⁶¹ W. Knight, "Therapie beim Chatbot" (2017) <https://m.heise.de/tr/artikel/Therapie-beim-Chatbot-3865304.html>
- ⁶² T. Fritsch et al., „Classification of Parkinson Rating-Scale Data using a Self-Organizing Neural Net“, (1993), *IEEE International Conference on Neural Networks*, San Francisco, USA, IEEE Press

Kann downgeloaded werden auf www.Tokeya.de unter "Kompetenzen" ->"Veröffentlichungen" zur Studie über Parkinson.

⁶³ <https://altenhilfe.rummelsberger-diakonie.de>

⁶⁴ R. Ihl, "Es hilft nicht, Medikamente zu nehmen und darauf zu warten, dass es besser wird" (2019)
<https://www.alzheimer-forschung.de/aktuelles/meldung/prof-ralf-ihl-es-hilft-nicht-medikamente-zu-nehmen-und-darauf-zu-warten-dass-es-besser-wird/>

⁶⁵ Spermidin, Ärztezeitung vom 6.4. 19, ohne Autor, "Spermidin als Gedächtnis-Jungbrunnen" (2019)
<https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/demenz/article/984256/gehirn-spermidin-gedaechtnis-jungbrunnen.html>

⁶⁶ *Neuro Wave Systems Inc.*, <http://www.neurowavesystems.com/index.html>