

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

Teilvorhabenbeschreibung aller Partner

zum Verbundprojekt

IASON –

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

Teilprojekt 1:

KI-basiertes Arzt- und PatientenModul zur Früherkennung und Verlaufskontrolle bei Alzheimer-Demenz

Antragsteller:

**Tokeya Deep Data Dive
GmbH & Co. KG (Verbundleiter)**
Sanderstraße 23-25
97070 Würzburg

Projektleiter:

Dr. Thomas Fritsch

Teilprojekt 2:

Ermittlung der Praxis- und Alltagstauglichkeit des IEEDA, Untersuchungen der Patienten und Durchführung der IASON-Validierung

Antragsteller:

**Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**
Nägelsbachstr. 25a
91052 Erlangen

Projektleiter:

Prof. Dr. Matthias Berking



I. Ziele

I.1 Gesamtziel des Vorhabens

a) Gemeinsame Ziele des Verbundprojekts

Die gemeinsamen Ziele des Vorhabens einschließlich der wissenschaftlich-technischen Arbeitsziele für das Verbundprojekt sind in den Kapiteln I.2 bzw. I.4 der Gesamtvorhabenbeschreibung dargestellt.

b) Ziele im Teilprojekt von Tokeya

Als Koordinator übernimmt der Antragsteller Tokeya die Gesamtkoordination der Arbeiten innerhalb des Verbundes und koordiniert darüber hinaus auch die Zusammenarbeit mit dem assoziierten Partner Rummelsberger Dienste für Menschen im Alter Gemeinnützige GmbH, RDA.

Die übergeordneten Ziele des IASON-Teilprojekts von Tokeya enthalten:

- die Etablierung eines neuen, kostengünstigen Biomarkers (Elektroenzephalogramm - EEG) für die Diagnose von AD (*Alzheimer's disease*) und deren Vorläufer-Prozesse
- die Ermöglichung der Fortschrittskontrolle einer (zukünftigen) Medikamenten-Entwicklung durch kostengünstiges quantitatives EEG (qEEG) über die Erhöhung der Anzahl der Untersuchungen (kürzere Beobachtungsintervalle) mit einer größeren Zahl von Probanden
- die Erhöhung der Granularität der neuropsychologischen Tests (d.h. feinere Abstufungen) und damit Etablierung einer diagnostisch neuen, wissenschaftlich abgesicherten Vorstufe von AD, bei der noch keine kognitiven Defizite zu verzeichnen sind
- die Etablierung der künstlichen Empathie als notwendige (sprachliche) Kommunikationsform zwischen dem Menschen und KI-basierten digitalen Assistenten

Ein erstes wichtiges Ziel im Teilprojekt von Tokeya ist die Erstellung verschiedener Software-Teilmodule. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Programmierung von verschiedenen Analyse-Methoden, die dann in einem Arzt-Modul zur AD-Diagnose implementiert werden sollen. Hierdurch sollen die folgenden Funktionalitäten erreicht und miteinander für eine signifikante AD-Diagnose kombiniert werden:

- die Automatisierung und Ergänzung verschiedener neuropsychologischer Tests zu einer „Test-Batterie“ ToCA (*Tokeya Cognitive Assessment*)
- die Berücksichtigung des persönlichen Kontextes des Patienten in einem Erst-Anamnese-Teilmodul, welches den Test der Riechfähigkeit einschließt
- die EEG-Zeitreihen-Analyse mit Methoden aus der KI-Signalverarbeitung und der nicht-linearen Systemdynamik, im Ruhe-EEG und während eines kognitiven Spezial-Tests (nach Mazaheri et al.¹)
- die KI-basierte Sprachanalyse mittels Daten des Patienten-Moduls
- die Schrift- und Schriftformanalyse mittels Daten des Patienten-Moduls

- das eigentliche *Alzheimer Analysis Assessment (A³)* –Teilmodul, welches die Resultate der o.g. Teilmodule für die Bestimmung des Vorliegens einer AD und deren aktueller Ausprägung benutzt
- das Prognose-Teilmodul, das die Ergebnisse von A³ zusammen mit den im Laufe der Zeit wiederholten Untersuchungen und den jeweiligen Daten aus dem Patienten-Modul für eine KI-basierte, individuelle Verlaufsprognose der Krankheit benutzt.
- Die Steuerung des gesamten Untersuchungsvorgangs mittels eines Kontrollprogramms IMES-C (*Intelligent Medical Examination Session Control*), welches gleichzeitig die Kommunikations-Schnittstelle zum Arzt und Patienten mit einem angemessenen HCI (*Human Computer Interface*) einschließt.
- Evaluation und Validierung der multimodalen Analysemodelle

Alle Teilmodule zusammen konstituieren das Arzt-Modul des IASON-Systems. Diese Software-Teilmodule müssen während ihrer Entstehung kontinuierlich mit geeigneten Software-Methoden evaluiert und im Anschluss an die Fertigstellung hinsichtlich der erwünschten Funktionalität validiert werden.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt im Teilprojekt besteht in der Realisierung eines IEEDA (*Intelligenter Emotional-Empathischer Digitaler Assistent*) als Patienten-Modul. Hierfür müssen folgende Funktionen als Software-Teilmodule generiert werden:

- Spracherkennung mit NLP (*natural language processing*)
- Emotions-Erkennung über subsymbolische Sprach- und ggf. Schriftform-Elemente
- Künstliche Empathie in Form z.B. eines semantischen Netzes für Gemütszustände, welches erkannte Emotionen z.B. mit Modifikationen des Gesprächsverlaufs verknüpft und hierdurch eine KI-basierte empathische Kommunikation mit den Patienten ermöglicht
- „*mental fitness coach*“ (MFC) einschließlich grafischer Spiele mit der Möglichkeit der Erfassung von Komponenten der Schriftform über den verwendeten elektronischen Stift
- Übergreifendes Kommunikations-Kontroll-Programm, das dem Patienten gegenüber sprachlich als IEEDA-„Identität“ auftritt, was die Integration der vorgenannten Teilmodule in dieser IEEDA-„Identität“ voraussetzt.

Arzt- und Patienten-Modul werden im Anschluss zum Gesamtsystem IASON verknüpft. Dabei werden Schnittstellen für die Außenkommunikation des IASON-Systems (Arzt, Angehörige, Betreuer, Pfleger), Schnittstellen zur beteiligten Hardware (EEG-Gerät) und Software erstellt, sowie eine geeignete Mensch-Maschine-Kommunikations-Schnittstelle programmiert.

Nachdem ein IASON-Demonstrator vorliegt, werden die Nutzerinteraktion mit Patienten und die Alltagstauglichkeit des IASON-Systems von Tokeya untersucht. Auf Basis der Ergebnisse wird das System kontinuierlich angepasst und verbessert.

Nach Projektende soll das IASON-System zur Marktreife fortentwickelt werden. Für das Unternehmen Tokeya ergäben sich daraus eine bedeutende Stärkung seines Geschäftsmodells sowie die Erschließung neuer Märkte, wie in Kap. IV und in der GVB näher erläutert.

c) Ziele im Teilprojekt von FAU

Die Ziele im Teilprojekt von FAU sind eng verzahnt mit den Zielen im Teilprojekt von Tokeya.

Ein wesentliches Ziel ist die mit Tokeya und dem assoziierten Partner Rummelsberg RDA gemeinsam zu leistende „Vorstudie zur Ermittlung der Patienten-Anforderungen, die an die Gestaltung des IASON-Systems, vor allem des IEEDA zu stellen sind, um eine weitreichende Praxisorientierung des Systems zu gewährleisten“ (AP 14.1), deren Leitlinie, die Praxisnähe des IEEDA, bereits im Vorfeld von dessen Erstellung erzielt werden soll.

Dieses Ziel ist in enger Weise verknüpft mit der Überprüfung der erreichten Alltagstauglichkeit des IEEDA durch FAU nach Fertigstellung des Demonstrators durch Tokeya. Hierbei wird großes Augenmerk auf die Fähigkeit der Mitarbeiter von FAU gelegt, die Bedürfnisse bzw. Erfordernisse der Patienten an einen „digitalen Helfer“ wie dem IEEDA in empathischer Weise in Erfahrung zu bringen, ebenso wie die Schwierigkeiten der Patienten mit der dargebotenen Technologie festzustellen.

Weitere Ziele im Projektverlauf betreffen die erfolgreiche Vorbereitung der Begutachtung des Projekts durch die Ethikkommission, die Rekrutierung von Patienten-Gruppen und deren Untersuchungen, die in enger Abstimmung mit Tokeya erfolgen.

Ein wichtiges Ziel der Arbeit von FAU besteht darin, das vorhandene Wissen und die Erfahrung, welche bei FAU in einer Vielzahl von Projekten gewonnen wurde, bei der Validierungs-Studie des IASON-Systems einzubringen. Es soll hierbei eine solide, wissenschaftlich-Basis der Validierung des IASON-Systems gebildet werden, die dessen tatsächlichen Einsatz in der zukünftigen Diagnose und Pflege von Alzheimer-Patienten ermöglicht. Ein weiteres wichtiges Ziel der FAU besteht darin, die Ergebnisse des IASON-Projekts unmittelbar in die eigentliche Arbeitsdomäne von FAU zu übertragen, der internet-basierten therapeutischen Intervention bei Depressions-Patienten.

I.2 Bezug des Vorhabens zu den förderpolitischen Zielen

Das geplante Vorhaben leistet einen Beitrag zur Fördermaßnahme "Mensch-Technik-Interaktion" des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Das Vorhaben ist Bestandteil des Verbundprojekts IASON - Intelligenter emotional-empathischer digitaler Assistent mit EEG-Zeitreihenanalyse zur Früherkennung und Verlaufskontrolle bei Alzheimer-Demenz.

Eine detailliertere Darstellung der inhaltlichen Bezüge des Verbundprojekts zu den förderpolitischen Zielen findet sich in Kapitel I.3 der Gesamtvorhabenbeschreibung.

I.3 Wissenschaftliche und/oder technische Arbeitsziele des Vorhabens

Die zentralen wissenschaftlich- technischen Arbeitsziele in den Teilprojekten der Antragsteller hängen in enger Weise mit der Erstellung des Arzt- und Patienten-Moduls als Ergebnis des Verbundprojekts zusammen.

a) Arbeitsziele im Teilprojekt von Tokeya

Schwerpunkt der wissenschaftlich-technischen Arbeitsziele im Teilprojekt von Tokeya sind das Erstellen, die Programmierung und die Kombination von Software-Teilmodulen sowohl für das

Arzt- als auch das Patienten-Modul des IASON-Systems. In der folgenden Graphik sind die Teilmodule für das Gesamtsystem übersichtlich dargestellt.

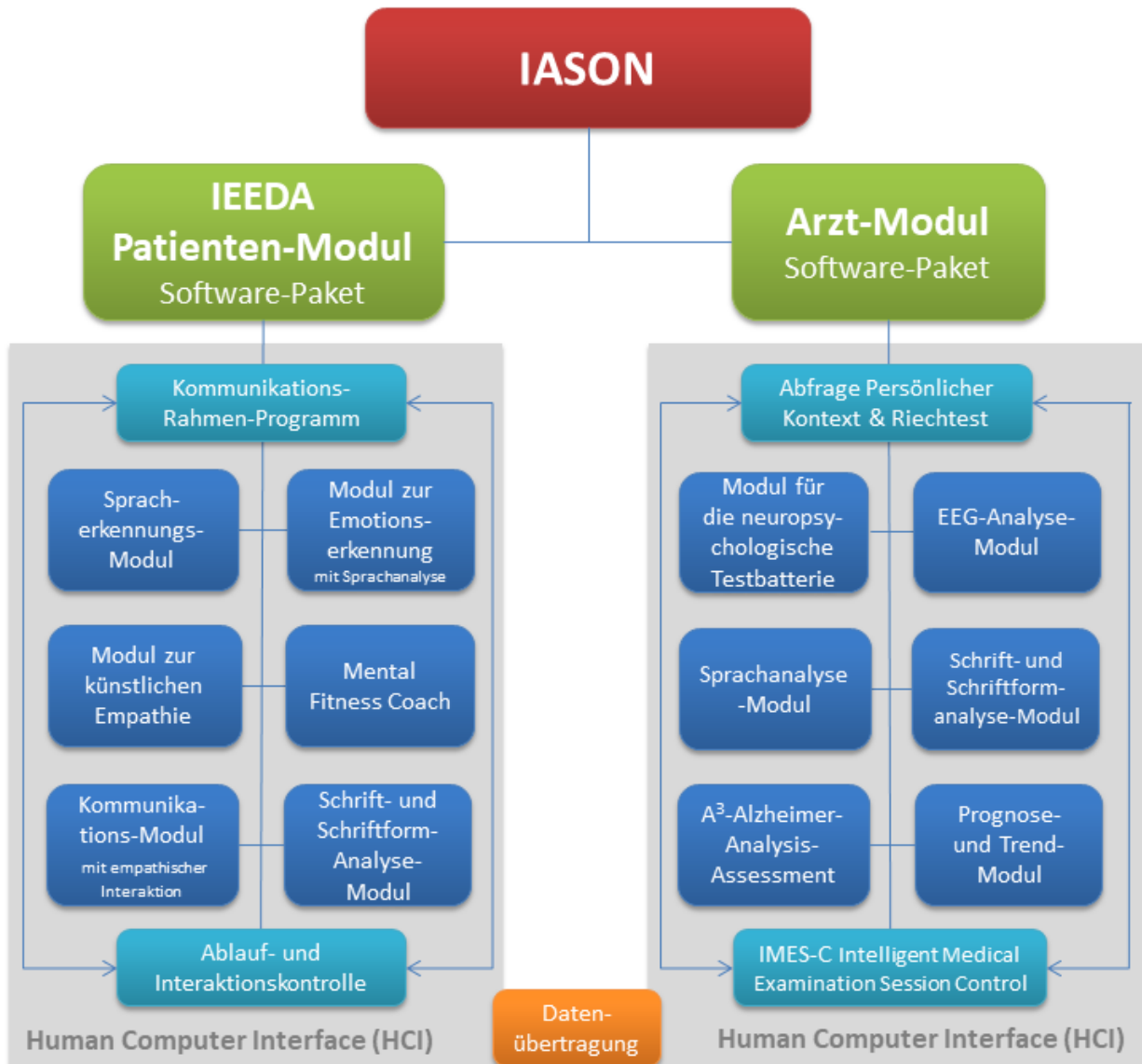


Abbildung 1: Aufbau des IASON-Systems nach Software-Modulen und deren Teilmodule.

Für das IASON-System werden zwei zunächst getrennte Software-Pakete erzeugt: das Patienten-Modul (der IEEDA) und das Arzt-Modul. Die einzelnen Teilmodule des Arzt- und Patienten-Moduls konstituieren in ihrer intelligenten Verknüpfung die Gesamtfunktionalität des IASON-Systems. Im Falle des Patienten-Moduls werden ein Spracherkennungs-Teilmodul mit Erfassung der subsymbolischen Komponenten des Sprachsignals, ein Emotionserkennungs-Teilmodul sowie ein Kommunikations-Teilmodul mit empathischer Interaktion programmiert, welches die vorgenannten Teilmodule benutzt, um eine möglichst patientennahe Kommunikation zu ermöglichen. Hinzu kommt ein „*mental fitness coach*“ (MFC) mit grafischen Spielen, mittels derer auch Komponenten der Schriftform erfasst werden. Die einzelnen Teilmodule werden jeweils auf Basis der gewonnenen Patientendaten programmiert und kontinuierlich verbessert. Sprach-, Kommunikations- und Emotionserkennungs-Teilmodul müssen auf die individuellen

Merkmale der Patienten reagieren. Das MFC-Teilmodul soll sowohl zur Beschäftigung, dem mentalen Training als auch insbesondere der alltäglichen Unterstützung der Patienten, Betreuer und Angehörigen dienen. Bei der Erstellung des HCI (*Human Computer Interface*) muss auf Übersichtlichkeit und einfachste Handhabung unbedingt geachtet werden, da das digitale Endgerät, auf dem der IEEDA implementiert wird, von den Patienten in intuitiver (meist sprachlicher) Weise verwendet wird.

Das Arzt-Modul besteht aus mehreren Teilmodulen, die zur differentiellen AD-Diagnostik beitragen, die von dem Arzt-Modul geleistet werden soll. Die Ergebnisse der Teilmodule der neuropsychologische Test-Batterie (mit der Erfassung des persönlichen Kontextes und dem Riechtest), der EEG-Analyse, der KI-basierte Sprachanalyse (z.B. der Prosodie) und der Schrift- und Schriftform-Analyse dienen als Eingangsgrößen für das eigentliche „*Alzheimer Analysis Assessment (A³)*“-Teilmodul. Dieses liefert als Ergebnis einen Indexwert für das Vorliegen einer AD für den Arzt. Ein daran ansetzendes Prognose-Teilmodul, dem bei allen weiteren Untersuchungen des Patienten dessen Daten kontinuierlich zugeführt werden, liefert eine Wahrscheinlichkeit über den Verlauf der weiteren Entwicklung der AD des Patienten. Es obliegt somit auch hier dem Arzt, eine finale Diagnose zu stellen. Im Unterschied zur bisherigen vor allem bildgebenden Diagnostik kann über die vom Patienten-Modul beständig erhobenen Sprachanalyse-Verlaufsdaten zusammen mit den wiederholten Untersuchungen mit Hilfe des Arzt-Moduls des IASON-Systems eine Verlaufskontrolle mit -prognose ermöglicht (Prognose-Teilmodul) werden. Selbstverständlich muss bei diesem Software-Paket auf die Benutzerfreundlichkeit in der Kommunikation mit dem Arzt-Modul geachtet werden; ein spezifisches intelligentes Kontroll-Programm (IMES-C) übernimmt diese Funktion für den ausführenden Arzt. Die Gesamt-Komposition der Softwarepakete für Arzt und Patienten im IASON-System soll gewährleisten, dass die ärztliche Diagnostik nicht ersetzt, sondern unterstützt wird. Auf diese Weise wird der größtmögliche Nutzen für den Patienten erzielt. Für alle erhobenen Daten müssen geeignete Verschlüsselungen erstellt und der Datenschutz sichergestellt werden. Des Weiteren müssen die jeweiligen Schnittstellen für die Softwares untereinander, die Kommunikation mit der Hardware, sowie die Außenkommunikation mit Arzt, Pfleger, Betreuern und Angehörigen generiert werden.

Das IASON-System, insbesondere der IEEDA, soll in Rücksprache mit den Patienten evaluiert und an deren Bedürfnisse optimal angepasst werden. Eine Validierung des Systems zur AD-Früherkennung soll anhand einer zweiten Patientenstudie erfolgen.

Die wissenschaftlich-technischen Ziele, die auf Basis des Vorhabens erreicht werden sollen, lassen sich unter den folgenden Gesichtspunkten quantifizieren:

- *Etablierung der EEG-Analyse (Teilmodul des Arzt-Moduls des IASON-Systems) als anerkannter Biomarker für die AD-Diagnose bis zum Jahr 2025.*

Ab dem Jahr 2025 sollen mindestens 10% aller AD-spezifischen Diagnosen unter maßgeblicher Benutzung des IASON-Systems mit der EEG-Analyse als zentralem Untersuchungs-Teilmodul zustande kommen. Hierbei soll insgesamt bei einer Genauigkeit von 90% eine Spezifität von 95% und eine Sensitivität von 90% erreicht.

- *Ärztliche Untersuchungen*

Die Untersuchung mit dem IASON-System bietet eine automatisierte "*guided medical examination*" mit einer AD-Prognose, die in maximal 60 min absolviert werden kann. D.h. pro Tag kann ein Arzt etwa vier Patienten untersuchen. Im Durchschnitt kann mit zwei untersuchten Patienten pro Tag aufgrund des Einsatzes des IASON-Systems gerechnet werden. Das ergibt im Durchschnitt ca. 400 Patienten-Untersuchungen pro Arzt pro Jahr als Ziel.

- *Gesamtzahl der nicht-diagnostizierten AD-Fälle verringern*

Die Diagnose einer höheren Zahl von potenziellen AD-Patienten, die sonst nicht diagnostiziert werden würden, wird durch den Einsatz des IASON-Systems angestrebt. Ziel ist eine Erhöhung der diagnostizierten Personen von derzeit 28% der an AD erkrankten Personen auf mindestens 40% bis zum Jahr 2025.²

- *Früher stattfindende AD-Diagnose*

AD wird durchschnittlich bei 65-jährigen mit 0,53% Inzidenz diagnostiziert.³ Die Entscheidungszeit bis zur finalen AD-Diagnose soll mindestens auf die Hälfte, bei deutlich geringeren Kosten, reduziert werden, d.h. im Durchschnitt auf maximal ein halbes Jahr. Ziel ist eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit der AD-Diagnose von bis zu 95% bei gleichzeitig hoher Signifikanz der Untersuchungs-Parameter, die sich in der AD-Diagnose als maßgeblich erwiesen haben.

- *Anerkennung einer neuen Vorstufe von AD*

Diese neue Vorstufe tritt ohne das Auftreten einer kognitiven Degradation im klassischen Sinne auf, könnte aber durch eine Kombination aus dem Tübinger Bluttest⁴ und der A³-Analyse des IASON-Systems diagnostiziert werden. Es soll der Nachweis geführt werden, dass bereits in dieser Vorstufe von AD mit Hilfe von EEG-Untersuchungen das Vorhandensein einer frühen AD-Erkrankung mit einer Wahrscheinlichkeit von 85% vorausgesagt werden kann. Ziel ist zudem die Anerkennung dieser (neuen) Vorstufe von AD durch die Krankenkassen. Die Erreichung dieses Ziels kann und soll mit den neuen diagnostischen Möglichkeiten des IASON-Systems unterstützt werden. Im Erfolgsfall ist nach Abschluss des IASON-Projekts eine enge Kooperation mit dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung am Universitätsklinikum Tübingen geplant. Hierbei soll einerseits der Vorhersagezeitraum des IASON-Systems in solch einer Weise erweitert werden, dass Patienten, bei denen noch keine Anzeichen kognitiven Verfalls festzustellen sind, durch den Tübinger Bluttest als potenzielle AD-Patienten identifiziert werden. Andererseits soll durch die Verwendung des IASON-Systems die geringe differentialdiagnostische Qualität des Tübinger Bluttests erheblich verbessert werden.

- *Erhöhung der Lebensqualität der AD Patienten*

Verlängerung der Lebensspanne um mindestens 30% der bewusst als "Selbst" erfahrenen Restlebensdauer des AD-Patienten, gerechnet vom Zeitpunkt der finalen AD-Diagnose. Ziel ist es, mit dem Einsatz des IASON-Systems den sich ergebenden Bereich des bewussten Lebens, ohne erhebliche Kognitionsleistungsminderung vom Diagnose-Zeitpunkt an, um mindestens 200% zu vergrößern.

Wie in Abbildung 2 zu erkennen, verändern sich die diagnostischen Marker lange bevor Symptome der kognitiven Degradation auftreten.

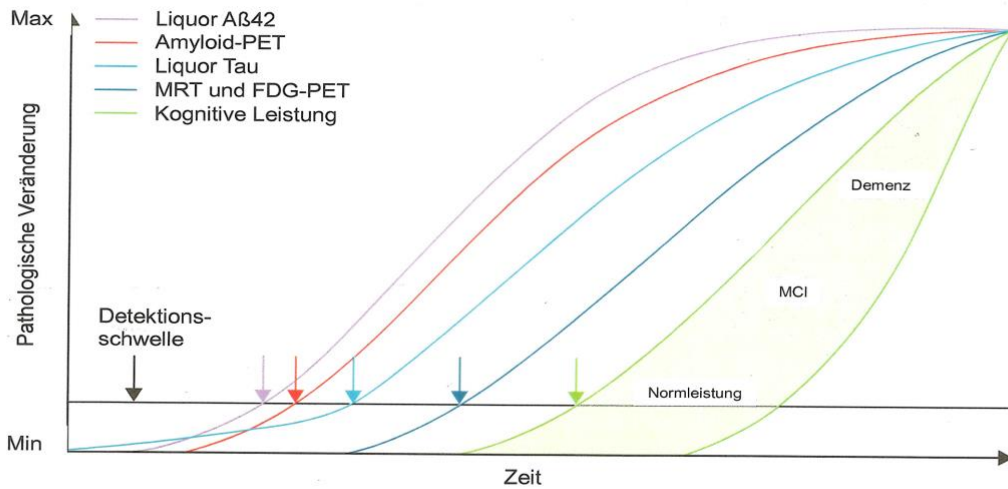


Abbildung 2⁵ Darstellung der pathologischen Veränderungen im Verlauf von AD

Mit dem Einsatz des IASON-Systems soll die frühzeitig erfolgende AD-Diagnose es ermöglichen, die kognitive Leistungsfähigkeit (*cognitive performance = Cp*) zu verlängern, wie in Abbildung 3 anhand der oberen Kurve („AD mit IASON“) dargestellt wird.

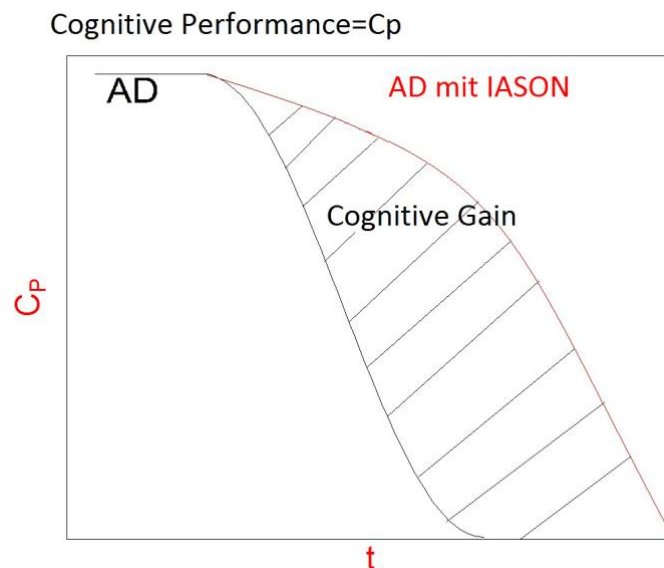


Abbildung 3 Die Verlängerung der „Cognitive Performance“ Cp durch den Einsatz von IASON

Die Vergrößerung des Bereichs des bewussten Lebens von AD-Patienten ist gleichbedeutend mit der Vergrößerung der schraffierten Fläche in Abbildung 3, was äquivalent ist mit der Maximierung des Integrals aus der Differenz zwischen der aktuellen Ist-Leistungskurve der kognitiven Performance Cp des Patienten und dessen kognitiver Leistungskurve Cp_I mit Einsatz des IASON-Systems (mit „AD mit IASON“ bezeichnet).

Die Quantifizierung des Einsatzerfolgs des IASON-Systems bedeutet die Maximierung der Fläche CG (= *Cognitive Gain*) zwischen den beiden Kurven um 40% als Ziel. Je früher die Diagnose gestellt werden kann, umso größer wird CG und umso später erst wird der kognitive Verfall irreparabel sein. Dies ist ein dynamischer Prozess, dessen Parameter während des Projekts genauer bestimmt werden.

- *Beschäftigungszeit und Entlastung der Betreuer*

Die Dauer der sinnvollen Beschäftigung des Patienten soll durch den Einsatz eines IEEDA um 40% pro Tag erhöht werden, die Erweiterung der Freizeit für Angehörige um 30%. Pfleger und Betreuer können durch Einsatz des IASON-Systems (IEEDA) mehr Leute ohne "Abstellen" des Patienten betreuen. Das Ziel liegt hier bei einer Verdopplung bis Verdreifachung ihrer Betreuungskapazität. Quantitativ lässt sich gemäß Verfahren der Bedientheorie⁶ mit einem IEEDA die individuelle Bedienzeit des Betreuers pro Patient auf ca. 30% verringern (z.B. Vermeiden von Wiederholungen aufgrund Vergessens des Gesagten durch Patienten) und damit die Gesamt-Betreuungskapazität des Betreuers entsprechend erhöhen.

- *Zufriedenheits-Index für die IEEDA-Nutzung*

Dieser ist während des Projekts zu ermitteln. Der Zufriedenheits-Index der Patienten mit dem IEEDA soll um 100% im Vergleich zum Zustand zu Beginn erhöht werden.

b) Arbeitsziele im Teilprojekt von FAU

Die wissenschaftlich-technischen Arbeitsziele wurden bereits ausführlich in Punkt 1.1 c) aufgeführt und betreffen in quantifizierter Darstellung die folgenden Gegenstände:

- Ermittlung der Nützlichkeit und Alltagstauglichkeit des IEEDA für die AD-Patienten als Vorbereitung der Praxisnähe des IEEDA in einer solchen Weise, dass eine Deckung zwischen den formulierten Anforderungen bzw. Erwartungen der Patienten in der Vorstudie mit den Resultaten der Validierungsstudie mindestens zu 90% zustande kommt. Dieses Ziel ist auch im Zusammenhang mit dem Ziel von Tokeya hinsichtlich der Steigerung des Zufriedenheits-Index der Patienten um 100% zu sehen.
- Design und Durchführung der mit Tokeya in enger Planung abzustimmenden Untersuchungen der Patienten, des Sprachtrainings des IEEDA und der finalen Validierung des IASON-Systems in einer solchen Weise, dass über die vorgenommenen Maßnahmen ein Validierungserfolg von mindestens 95% der mit der gegebenen Parametrierung (u.a. Anzahl der untersuchten Patienten, Anzahl der in der Validierungsstudie getesteten Patienten, Anzahl der Testvariablen) erwarteten *Receiver Operating Characteristic* (ROC) des IASON-Systems als Qualitätsmaß erzielt wird.
- Aufbau eines detaillierten Basis-Konzepts zur Übertragung des IASON-System-Ansatzes in analoger Weise auf die internet-basierte Intervention bei Depressions-Kranken in einer solchen Weise, dass dieser konzeptionelle Entwurf bereits ca. 50% eines detaillierten Konzepts zur Spezifikation der Erstellung eines IEEDA mit EEG-Modul für Depressions-Patienten realisiert.

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

II.1 Stand der Wissenschaft und Technik

Der Stand der Wissenschaft und Technik bezogen auf das Verbundvorhaben findet sich in Kapitel II.1 des Verbundrahmenplans.

a) Teilprojekt von Tokeya

Auf die aktuellen Entwicklungen in der Alzheimer-Forschung wurde bereits in der Gesamtvorhabenbeschreibung eingegangen. Im Folgenden wird näher auf den Stand der Wissenschaft und Technik sowie die Neuerungen bezüglich der **EEG-Analysen** eingegangen. Diese werden bisher kaum eingesetzt, da ein Arzt die mathematische Auswertung der EEG-Zeitreihen normalerweise nicht leisten kann. Jedoch birgt diese Analyse große Vorteile, denn EEG-Analysen erlauben eine Differenzierung zwischen z. B. MCI (*mild cognitive impairment*, „leichte kognitive Beeinträchtigung“ (LKB), unspezifisch welcher Art) und AD, so dass sich das EEG-Signal als vergleichsweise einfacher Bio-Marker für AD anbietet. So ist bekannt,⁷ dass im Falle des Vorliegens von AD bei den EEG-Zeitreihen im niedrigen Frequenzbereich (delta-, theta-Band, < 15 Hz) eine höhere „power“ gemessen wird, im höheren Frequenzbereich (~ 30-40 Hz, alpha- und beta-Bänder) dagegen eine niedrigere, vor allem in bestimmten Hirnregionen. Genau diese die Präsenz von AD indizierende EEG-Messung soll im Projekt genutzt werden, um in Verbindung mit den Ergebnissen der anderen diagnostischen Teil-Module des Arzt-Moduls (neuropsychologisches Test-Set, Schrift, Sprache, persönlicher Kontext, Riechen) sowohl eine hohe Spezifität als auch Sensitivität bei der Frühdiagnose von AD zu erreichen.

Neben einer Erweiterung des spektralen Merkmalsraums der EEG-Signale, wie er nach Fraga et al.⁸ durch die Analyse der Amplituden-Modulation der EEG-Signale in den für AD relevanten Frequenzbändern vorgenommen wurde, ist vor allem auf die Arbeit „*EEG oscillations during word processing predict MCI conversion to Alzheimer’s disease*“ von A. Mazaheri et al.¹ hinzuweisen. Eine Zusammenfassung dieses, die EEG-Analyse im IASON-System maßgeblich erweiternden Verfahrens, befindet sich im Anhang 05a; ein Zusammenfassung der Analyse nach Fraga in Anhang 05b. Die grundlegende Aussage der Arbeit von Mazaheri besteht darin, dass während eines Tests, der fragt, ob eine sprachliche Kategorie (z.B. „Art von Holz“) mit der Präsentation eines Bildes (z.B. „Eiche“) übereinstimmt oder nicht, gleichzeitig eine EEG-Untersuchung vorgenommen wird. Hierdurch ist es möglich, unterschiedliche Gruppen (AD, MCI, Convertors von MCI zu AD, Kontrollpersonen) zu unterscheiden. Im IASON-Projekt soll genau dieser Test in Kombination mit den anderen genannten Teil-Modulen genutzt werden, um die **Prognose des Übergangs von MCI zu AD** (immerhin 40% der MCI-Patienten entwickeln eine AD) quantitativ zu fundieren.

b) Teilprojekt von FAU

Das Teilprojekt der FAU umfasst vor allem das Studien-Design der Validierung des IASON-Systems wie auch von relevanten Teilmodulen (EEG). Neben der praktischen Realisierung der Untersuchungen von Alzheimer-Patienten mit einer Krankheitsentwicklung in verschiedenen Stadien sollen gleichzeitig auch Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und Probanden mit subjektiver kognitiver Beeinträchtigung in die Untersuchungen der Studie mit aufgenommen werden. Da hierbei sowohl eine longitudinale Kohorten-Studie wie auch eine

repräsentative Querschnittsstudie miteinander harmonisiert werden müssen, entstehen hierdurch hohe Anforderungen an das Studiendesign, welche mit den bei FAU verwendeten Designmethoden von klinischen Studien in der evidenz-basierten Medizin angegangen werden können. Die Aufgabenstellung stellt insoweit eine große wissenschaftliche Herausforderung dar, da die besonderen Gegebenheiten bei Demenz-Patienten insbesondere vom Alzheimer-Typ es erfordern, die bekannten Studien-Design-Konzepte in geeigneter Weise zu modifizieren, um diesen Anforderungen gerecht werden zu können. An die Rekrutierung von geeigneten Patientengruppen unter besonderer Berücksichtigung der oftmals kurzen Verweildauer in Pflegeheimen sind somit hohe Anforderungen im Studien-Design zu stellen, wobei die Umsetzung der Patienten-Untersuchungen (u.a. Tests, EEG, Sprache) konform mit den Erwartungen an ein neu zu erstellendes medizinisches Diagnose-System sein muss. Ist dies bei gegebener Datenlage von Alzheimer-Patienten und den o.g. Patientengruppen im Vorfeld der AD-Entwicklung schon ein schwieriges Unterfangen, so gilt dies für das Studien-Design zur Untersuchung der Alltagstauglichkeit und Patienteninteraktion des IEEDA bei den betreffenden Patientengruppen noch in höherem Maße, da hier subjektive Bewertungsmaßstäbe von zumeist Demenz-Patienten im Studiendesign operationalisiert werden müssen, die sich im Laufe der Zeit in der Praxis ändern, da der Demenz-Kranke einer kontinuierlichen Veränderung seines Selbst und seiner Selbstwahrnehmung im Krankheitsverlauf unterworfen ist. Daher ist von FAU insbesondere durch eine psychologisch fundierte Vorstudie zu der von den Patienten zu erwartenden und somit für die Akzeptanz des IASON-Systems erforderlichen Praxisnähe des IEEDA eine hohe Empathie im Umgang mit den Patienten bei Befragungen bzw. Untersuchungen der Patienten gefordert. Die auf der Hand liegende perspektivische Erweiterung des IASON-System-Konzepts auf Depressionspatienten ist ein Ziel von FAU, da die Internet-basierte Intervention bei Depressionspatienten, derzeit voran getrieben durch die Entwicklung eines therapeutischen *Chatbot* für diese Patientengruppe, ohnehin eine Domäne der Arbeit von FAU ist. Die vorgenannten Gegenstände der Arbeit von FAU hierzu wurden bereits ausführlich in den Abschnitten I.1 c) und I.3 b) der TVB und in der GVB unter Punkt II.5 und V.2 erörtert.

II.2 Schutzrechte

... nicht für die Öffentlichkeit bestimmt

II.3 Bisherige Arbeiten des Antragstellers

a) Bisherige Arbeiten Tokeya

An dieser Stelle werden die Erfahrungen der Tokeya-Mitarbeiter Dr. Thomas Fritsch, Dr. Frank Winer und Dieter Dazian erläutert. Für die bisherigen Vorarbeiten der Firma Tokeya sei auf den Verbundrahmenplan (II.5) verwiesen.

Bereits bei der Datenanalyse von Daten von Parkinson-Patienten in den neunziger Jahren war Dr. Fritsch Mitarbeiter in der damals größten multizentrischen Studie (69 neurologische Arztpraxen in Deutschland mit über 600 Patienten), in Kooperation mit der Neurologischen Klinik am St.-Josefs-Hospital der Ruhr-Universität Bochum, aus der mehrere Veröffentlichungen

hervorgingen.⁹ Insbesondere war es Zweck der Kooperation, mit Neuronalen Netzen die Zuordnung unterschiedlicher quantitativer Bewertungsskalen (UPDRS, MLS) zu integrativen Experten-Assessments (Hoehn & Yahr) zu ermöglichen. Dadurch war es möglich festzustellen, ob und in welchem Ausmaß die quantitativen Bewertungen von Parkinson-Patienten anhand bestimmter Kriterien mit einem Experten-Staging der Parkinson-Krankheit zusammen fallen. Beide Bewertungen wurden durch Neuronale Netze (in heutiger Sprechweise KI) gelernt.

Weitere Arbeiten von Dr. Fritsch, die dem beantragten Projekt zu Gute kommen, umfassen die Analyse von psycho-physiologischen Zeitreihen, Behandlung der *heart rate variability* mit Methoden aus der Theorie dynamischer Systeme ("Chaosmathematik"), die Betreuung einer Diplomarbeit¹⁰ zur Repräsentation von EEG-Daten mit selbstorganisierenden Merkmalskarten¹¹ und den Einsatz von Neuronalen Netzen und multivariater Methoden in der medizinischen Ultraschall-Diagnostik.

Dr. Frank Wirner hat sich intensiv mit den Möglichkeiten des Einsatzes von Methoden aus der nichtlinearen Systemdynamik (Chaosmathematik) zur Analyse von EEG-Daten (Zeitreihen) von Epilepsie-Patienten beschäftigt und hierfür zusammen mit dem Mitarbeiter Dieter Dazian eine erste Implementation dieser Methoden mit dem angestrebten Ziel der Detektion von schwerer Depression über EEG-Daten vorgenommen. Ein Ergebnis dieser Vorarbeiten bestand in der automatisierten Bestimmung der fraktalen Dimension von EEG-Daten nach Higuchi¹² (s. Abbildung 4). Die methodische Vorgehensweise lässt sich unkompliziert auf die Aufgabenstellung im Projekt IASON übertragen.

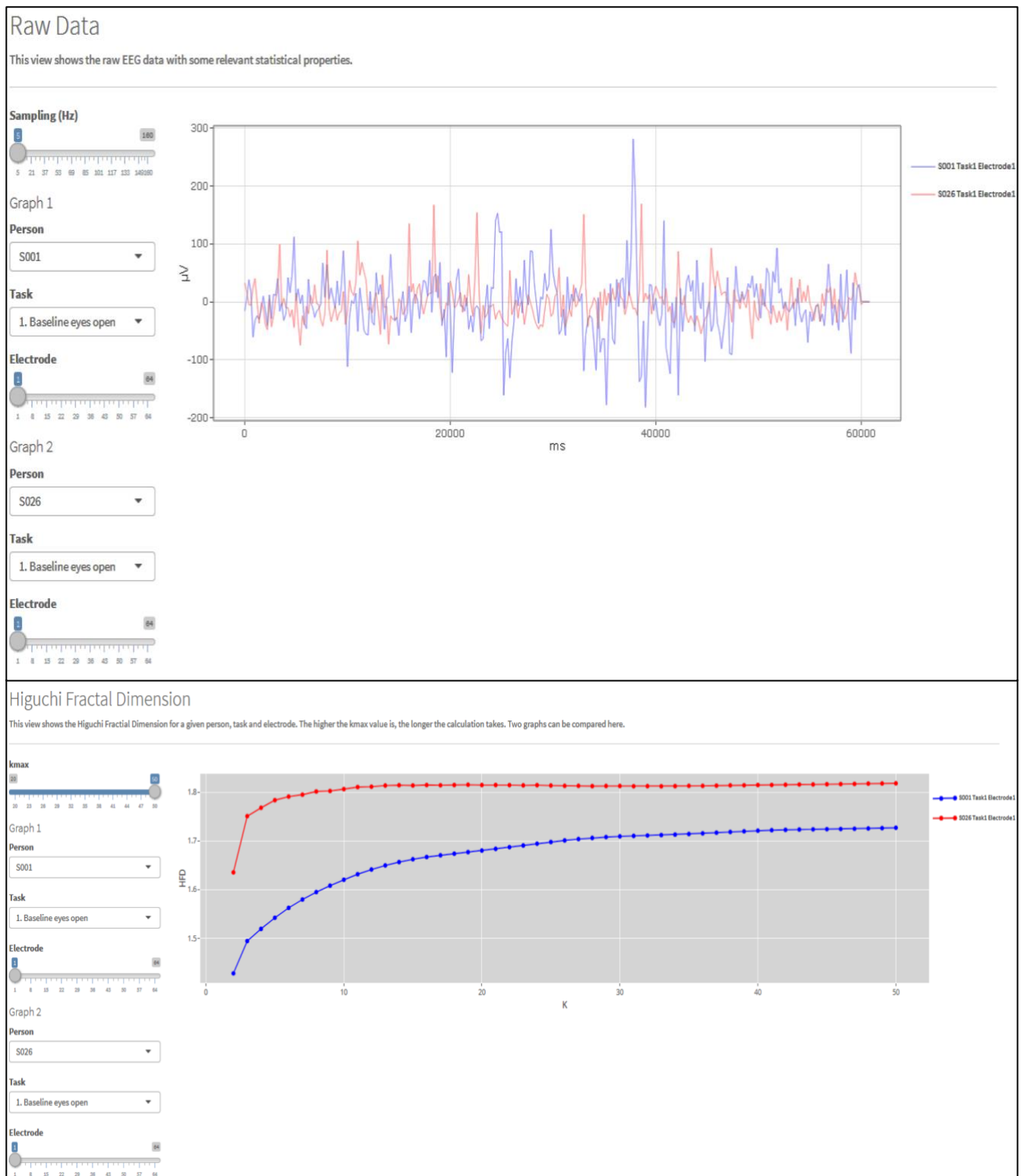


Abbildung 4: Fraktale Dimension von EEG-Daten nach Higuchi.

b) Bisherige Arbeiten FAU

Hier wird auf die ausführliche Darstellung in der Gesamtvorhabenbeschreibung unter Punkt II.5 auf S. 14 verwiesen. Eine umfangreiche Aufstellung der bislang von Herrn Dr. Ebert geleisteten Arbeiten in den verschiedensten Projekten im Bereich der Internet-basierten Intervention ist unter <https://www.protectlab.org/kopie-von-health-technology-2> verfügbar.

III. Arbeitsplan

Nicht für die Öffentlichkeit bestimmt

IV. Verwertungsplan

IV.1 Wirtschaftliche Erfolgsaussichten

Die Verwertung der vom Projekt erzielten Ergebnisse wird durch das Unternehmen Tokeya erfolgen. Die generellen Erfolgsaussichten für eine wirtschaftliche Verwertung, Marktpotenzial, Marktumfeld und Geschäftsmodell sind im Verbundrahmenplan dargestellt, hierfür sei auf die Gesamtvorhabenbeschreibung, Kap. IV.1, verwiesen.

IV.2 Wissenschaftlich-technische Erfolgsaussichten

Ebenso wie für das gesamte Vorhaben werden auch die wissenschaftlich-technischen Erfolgsaussichten in den hier beschriebenen Teilprojekten als sehr vielversprechend angesehen. Dazu tragen die hohen Qualifikationen der Antragsteller für die Durchführung der Arbeiten in den Teilprojekten entscheidend bei.

a) Tokeya

Der Antragsteller Tokeya verfügt über eine große Expertise in der KI hinsichtlich der Zeitreihen- und der Datenanalyse. Für die Bekanntmachung und Verbreitung des IASON-Systems sollen Arzt- und Patienten-Modul in Einrichtungen für Demenzkranke vorgestellt und ggf. als Testversionen zur vergünstigten Verfügung gestellt werden. Auf Tagungen von Fachärzten soll das Arzt-Modul präsentiert werden. Die Erfahrungen von Nutzern und die praktische Alltagsbegleitung soll in populärwissenschaftlichen Zeitschriften und Online-Magazinen dargestellt werden. Durch die Verbreitung der Projektergebnisse wird nicht nur der wissenschaftliche Austausch sondern auch die Verwertung gefördert.

Die umfassende Erfahrung des Tokeya-Teams in der Modellierung Neuronaler Netze verschiedenster Art, insbesondere in der Medizin für Zeitreihen (z.B. für Prognose der zeitlichen Entwicklung mehrdimensionaler „gebündelter“ multivariater Daten), kann für die erfolgreiche EEG-Analyse von AD sehr gut genutzt werden. Des Weiteren soll die EEG-Signal-Analyse mithilfe von KI und nichtlinearen Methoden aus der Systemdynamik umgesetzt werden. Diese Verfahren können ebenfalls für die Sprachanalyse genutzt werden. Hierfür werden üblicherweise rekurrente Neuronale Netze verwendet. So können mit den von Tokeya verwendeten Verfahren auch versteckte „latente“ Komponenten (u.A. Prosodie des Sprachsignals) entdeckt werden, z.B. mit ICA (*Independent Component Analysis*).

Hinsichtlich der statistischen Analyse hoch-dimensionaler Daten (wie sie z.B. für die „Test-Batterie“ erhalten werden, aber auch über die EEG-Messungen) sowie der Erfassung hochgradig „unscharfer“ Daten, wie in der künstlichen Empathie, kann u.a. auf die Erfahrungen der erfolgreichen Projekte wie vorab unter II.3 beschrieben aufgebaut werden.

b) FAU

Im Bereich der Frühintervention und der Evaluation digitaler Gesundheitsinterventionen verfügt der Antragsteller FAU über umfassende Erfahrungen. Über das wissenschaftliche Netzwerk von FAU und die Publikation der Ergebnisse soll eine gezielte Aufklärung über das IASON-System erfolgen. Es wird auf die ausführliche Darstellung in der Gesamtvorhabenbeschreibung unter Punkt II.5 auf S. 14 verwiesen. Neben den beim Get.On-Institut <https://geton-institut.de> aufgeführten Projekten wird insbesondere auf die unter <https://www.protectlab.org/kopie-von->

[health-technology-2](#) aufgeführten Projekte hingewiesen, welche bereits zum jetzigen Zeitpunkt eine hohe Akzeptanz bei Nutzern erfahren.

IV.3 Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit

a) Tokeya

Die in diesem Projekt zu realisierende KI-gestützte Emotions-Erkennung und die empathische Kommunikation kann auch in anderen Lebens- und Anwendungsbereichen genutzt werden, welche in der Gesamtvorhabenbeschreibung, IV.3 näher erläutert wurden. Im Folgenden wird auf geplante Kooperationen des Antragstellers Tokeya näher eingegangen.

... nicht für die Öffentlichkeit bestimmt

Durch die quantitative EEG-Analyse ist es mithilfe des IASON-Systems möglich, eine AD-Erkrankung bereits vor Auftreten der ersten kognitiven Symptome zu erkennen. Über die Verlaufskontrolle durch IASON kann aufgrund dieser Funktion die Wirksamkeit von Medikamenten auf einfache Weise überprüft werden. Daraus ergibt sich eine Vielzahl von Anschlussmöglichkeiten, insbesondere hinsichtlich Medikamentenstudien. Dieser Ansatz wäre insbesondere unter Berücksichtigung des bereits mehrfach angesprochenen Tübinger Bluttests (welcher insbesondere für die Verlaufskontrolle der Erkrankung geeignet ist) in Kombination mit IASON ein Weg, der den AD-Patienten eine Möglichkeit zur Zeitgewinnung verschafft und damit auch eine Chance auf eine wenngleich vielleicht nicht vollständige, aber doch möglichst weitgehende Heilung durch ein Medikament der Zukunft.

b) FAU

Im medizinischen Bereich ergeben sich alternative Anwendungsmöglichkeiten des IASON-Systems. So soll schon im Rahmen des beantragten Verfahrens überprüft werden, ob sich das System 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 Antragsteller 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 von Forschungsprojekten 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.

V. Arbeitsteilung, Zusammenarbeit mit Dritten

Die geplante Arbeitsteilung und die Zusammenarbeit mit Dritten sind für das Gesamtprojekt im Kapitel V der Gesamtvorhabenbeschreibung dargestellt. Von besonderer Bedeutung ist neben der engen Zusammenarbeit der Verbundpartner vor allem die Kooperation mit dem assoziierten Partner Rummelsberg, der das Vorhaben hinsichtlich der Patientenrekrutierung und Durchführung von Untersuchungen unterstützen wird, siehe LOI im Anhang 04a zur GVB.

VI. Notwendigkeit der Zuwendung

VI.1 Wissenschaftlich-technische Risiken

Das geplante F&E-Vorhaben ist mit beträchtlichen **wissenschaftlich-technischen Risiken** behaftet, die zum Scheitern des Projekts führen könnten. Diese sind bereits in der GVB (VI.1) umfassend dargestellt.

Risiken für den Verbundkoordinator Tokeya:

- Mögliche, zu geringe Trennschärfe der Zeitreihenanalyse der EEG-Signale, sodass kein Vorteil gegenüber bildgebenden Verfahren besteht
- zu individuelle AD-spezifische Information aus dem Sprachsignal, welche daher nicht übertragbar wäre
- ggf. zu unspezifische Gestaltung der bestehenden Modelle der Emotions-Erkennung, was zu fehlerhafter Zuordnung der emotionalen Zustände des Patienten führt
- möglicherweise zu geringe prädiktive Validität des IASON-Systems, die erst im Laufe des Projektes erkannt wird
- Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung, da der IEEDA erst zum Ende des Projekts die volle Funktionalität erhält, daher geplante kostenfreie Überlassung des IEEDA
- Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der Ärzte aufgrund des hohen Aufwands, daher geplante kostenfreie Überlassung des Arzt-Moduls

Risiken für den Verbundpartner FAU:

- Die Gewährleistung einer ausgewogenen Verteilung der Probanden-Subgruppen gelingt nicht in der erforderlichen Granularität und Breite
- Eine zu geringe Patienten-Zahl führt zusammen mit dem vorgenannten Punkt nicht zu einer für eine erfolgreiche Validierung der Ergebnisse notwendigen statistisch ausreichenden Signifikanz
- Da die Verweildauer von Demenz-Patienten in Pflegeeinrichtungen mittlerweile kurz ist, besteht die Möglichkeit, dass zeitlich longitudinale Daten nicht in der ausreichenden Menge zur Verfügung stehen, die für die Vorhersage von Übergängen von z.B. MCI zu AD erforderlich sind

- Bei der Übertragbarkeit des IASON-Konzepts auf Depressions-Patienten kann es möglich sein, dass bei Depressions-Patienten ähnliche EEG-Signal-Verläufe wie bei AD-Patienten vorliegen bzw. diese überlappen, so dass die Trennungsschärfe gering wäre

Trotz der oben genannten wissenschaftlich-technischen Risiken wird der Erfolg des Projekts aufgrund seines ganzheitlichen Ansatzes als sehr vielversprechend angesehen.

VI.2 Wirtschaftliche Risiken

Durch die oben dargestellten technischen Risiken ist ein Fehlschlag des Vorhabens möglich, welcher ein **wirtschaftliches Risiko** des Projektes darstellt. Der Antragsteller Tokeya könnte die Ergebnisse dementsprechend nicht verwerten und seine Ausgaben im F&E-Bereich refinanzieren.

Des Weiteren könnte die Zielgruppe für den IEEDA, die AD-Patienten, der Technik des IASON-Systems gegenüber zu skeptisch sein. Durch Benutzerfreundlichkeit und einfache Bedienbarkeit, sowie hauptsächlich sprachlicher Interaktion sollen diese Vorbehalte ausgeräumt werden.

Sollte eine Anerkennung des IASON-Systems als Medizinprodukt nach MDR scheitern, wäre eine Leistungsübernahme durch die Krankenkassen ausgeschlossen. Dies würde einen massiven Einschnitt in die Vermarktungsfähigkeit von IASON bedeuten. Um die MDR-Konformität von IASON zu gewährleisten wird das Johner-Institut das Vorhaben die Partner begleitend beraten.

Viele potenzielle Alzheimer-Patienten wollen angesichts der derzeit geringen bzw. nicht vorhandenen Heilungschancen keine AD-Diagnose erfahren, weil sie sich damit in einer perspektivlosen Situation mit langfristig geringer Lebensqualität sehen. Diese Weigerung könnte verstärkt werden aufgrund der sozialen Stigmatisierung, die Demenz-Kranke, insbesondere vom Alzheimer-Typ, durch die Gesellschaft derzeit noch erfahren. Die Früherkennung von AD durch das IASON-System, vor allem über quantitatives EEG weit vor dem Auftreten von bedeutsamen kognitiven Einbußen, soll dieser Angst insoweit entgegen wirken, als hierdurch Zeit gewonnen wird, dem Erst-Auftreten kognitiver Degradationserscheinungen durch geeignete Maßnahmen des mentalen (Gedächtnis-) Trainings und der Art und Weise der Lebensführung zu begegnen.

Die frühe Diagnose bietet aber auch den entscheidenden Vorteil einer kostengünstigen und einfachen Überprüfung der Wirksamkeit von (neuen) Medikamenten, z.B. von hochdosiertem Gingko biloba¹³. Letztlich wird es insbesondere durch quantitatives EEG wie beim IASON-System in effizienter Weise zu zeigen sein, ob ein neu entwickeltes Medikament (wie z.B. potentiell Stimulatoren für GABA¹⁴ und cAMP¹⁵, Spermidin¹⁶ und Chaperone¹⁷, um nur die wichtigsten Hoffnungsträger zu nennen) einen überprüfbaren Fortschritt in der Behandlung bewirkt. ... Quantitatives EEG wie beim IASON-System ist für die Überprüfung der Wirksamkeit von Medikamenten wesentlich flexibler einsetzbar, als dies bei den kostspieligen bildgebenden Verfahren mit möglichen Gesundheitsrisiken möglich ist. Insoweit könnte das IASON-System, insbesondere aufgrund seiner differentialdiagnostischen Eigenschaften, in Kombination mit einem zukünftig ausgereiften Tübinger Bluttest, auch die Entwicklung einer neuen Generation

von Alzheimer-Medikamenten begleiten und vielen Patienten damit eine positive Perspektive eröffnen.

VI.3 Notwendigkeit der Zuwendung

Die **Notwendigkeit staatlicher Fördermittel** wurde bereits in Abschnitt VI.3 der Gesamtvorhabenbeschreibung erläutert.

Das Start-up Tokeya besitzt sehr gute Voraussetzungen zur erfolgreichen Umsetzung des beantragten Vorhabens, kann es jedoch aufgrund der wissenschaftlich-technischen Risiken sowie des hohen finanziellen und personellen Aufwands nicht ohne staatliche Fördermittel finanzieren.

Als Hochschule ist der Verbundpartner FAU grundsätzlich auf finanzielle Förderung bei einem risikobehafteten innovativen Forschungsprojekt angewiesen.

¹ 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>

² Techniker Krankenkasse Innovationsreport 2018, PDF S. 292-313,
<https://www.tk.de/tk/mobil/aerzte/innovationsreport/521220>

³ Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., Infoblatt 1, „Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen“, zum Download verfügbar unter <https://www.deutsche-alzheimer.de/unser-service/informationsblaetter-downloads.html>

⁴ 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>, siehe auch Pressemitteilung des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung: https://www.hih-tuebingen.de/fileadmin/web/img/content/Presse/PM-Jucker_Bluttest_NatMed_DEU_final.pdf

⁵ Entnommen aus F. Jessen, „S3-Leitlinie „Demenzen“, PDF, S.16“, Uniklinik Köln, DGN (2016)

⁶ P. Tran-Gia, „Einführung in die Leistungsbewertung und Verkehrstheorie“, (2005) Oldenbourg-Verlag

⁷ J. Dauwels et al, „*Slowing and loss of complexity in Alzheimer's EEG: two sides of the same coin?*“, SAGE-Hindawi Access to Research, *International Journal of Alzheimer's Disease*, Volume 2011, Article ID 539621, doi:10.4061/2011/539621, <https://www.hindawi.com/journals/ijad/2011/539621/>

⁸ F. Fraga et al, „*Characterizing Alzheimer's disease severity via resting-awake EEG amplitude modulation analysis*“, (2013), PLoS ONE <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072240>

⁹ T. Fritsch et al; „*A Survey on the Application of Self-Organizing Neural Nets to different Rating-Scale Data of Parkinson Patients*“, (1996), Proceedings of the International Conference on Engineering Applications of Neural Networks (EANN 96), 17.-19. 6. 1996, London, England, edited by A. Bulsari, S. Kallio and D. Tsaprasinos

¹⁰ Von T. Fritsch betreute Diplomarbeit von G. Bleckert, „Untersuchung zur Anwendbarkeit eines selbstorganisierenden Netzes nach T. Kohonen auf multivariate Daten, insbesondere EEG-Zeitreihen“, (1992), (unveröffentlicht)

¹¹ „T. Kohonen und SOMs (Selbstorganisierende Merkmalskarten)“ in Wikipedia:
https://de.m.wikipedia.org/wiki/Teuvo_Kohonen und <http://www.cis.hut.fi/research/som-research/teuvo.html>

¹² A. Al-nuaimi et al, „*Higuchi Fractal Dimension of the Electroencephalogram as a Biomarker for Early Detection of Alzheimer's Disease*“, (2017),
https://www.researchgate.net/publication/317772207_Higuchi_Fractal_Dimension_of_the_Electroencephalogram_as_a_Biomarker_for_Early_Detection_of_Alzheimer's_Disease

¹³ T. Meissner, „Gingko biloba wirkt auch bei Demenz“, (2017) Ärztezeitung vom 6.3.2017,
<https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/demenz/article/930949/studien-ginkgo-biloba-wirkt-demenz.html>

¹⁴ C. Wolf, „Wirkstoff gegen Alzheimer weckt Hoffnung“, (2019), Spektrum der Wissenschaft, 1.3.2019,
https://www.spektrum.de/news/neuer-wirkstoff-gegen-alzheimer-und-depression-weckt-hoffnungen/1627406?utm_source=zon&utm_medium=teaser&utm_content=news&utm_campaign=ZON_KOOP

¹⁵ zum cAMP-signaling, <https://tetradiscovery.com/science/>

¹⁶ 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>

¹⁷ Wikipedia: "Chaperon (Protein)" [https://de.m.wikipedia.org/wiki/Chaperon_\(Protein\)](https://de.m.wikipedia.org/wiki/Chaperon_(Protein))