



Entwicklungen im IASON-Projekt zur Alzheimer-Früherkennung und -Therapie

Dr. Thomas Fritsch, Tokeya Deep Data Dive GmbH & Co. KG am 29.07.2019
Kick-off-meeting: Tokeya, ifectis, KLIPS (FAU), VDI VDE (BMBF)



Schmerzpunkte bei „Alzheimer“

- **Demenz-Erkrankungen**, v.a. Alzheimer, entwickeln sich wie **Epidemie**
- **Keine Heilung** oder medikamentöse Behandlung mit Erfolg in Aussicht
- Alzheimer entsteht aber bereits bis zu **18 Jahre vor** ersten sichtbaren Zeichen
- **Frühdiagnose** von Alzheimer **erschwert** durch monokausale Amyloid-These
- **Neue Erkenntnisse** (Glymphatisches System) → **neue Therapien?**
- **Kommunikation** und **geistige Beschäftigung** mit den/der Patienten **verzögert** kognitiven Abbau - *je früher, um so nachhaltiger*
- **Aber: Immer weniger** Betreuer/Pfleger bei **immer mehr** Patienten
- **Pflegenotstand** verschärft sich bei überproportionaler Zunahme des Anteils Demenzkranker in einer **rasch alternden** Gesellschaft!

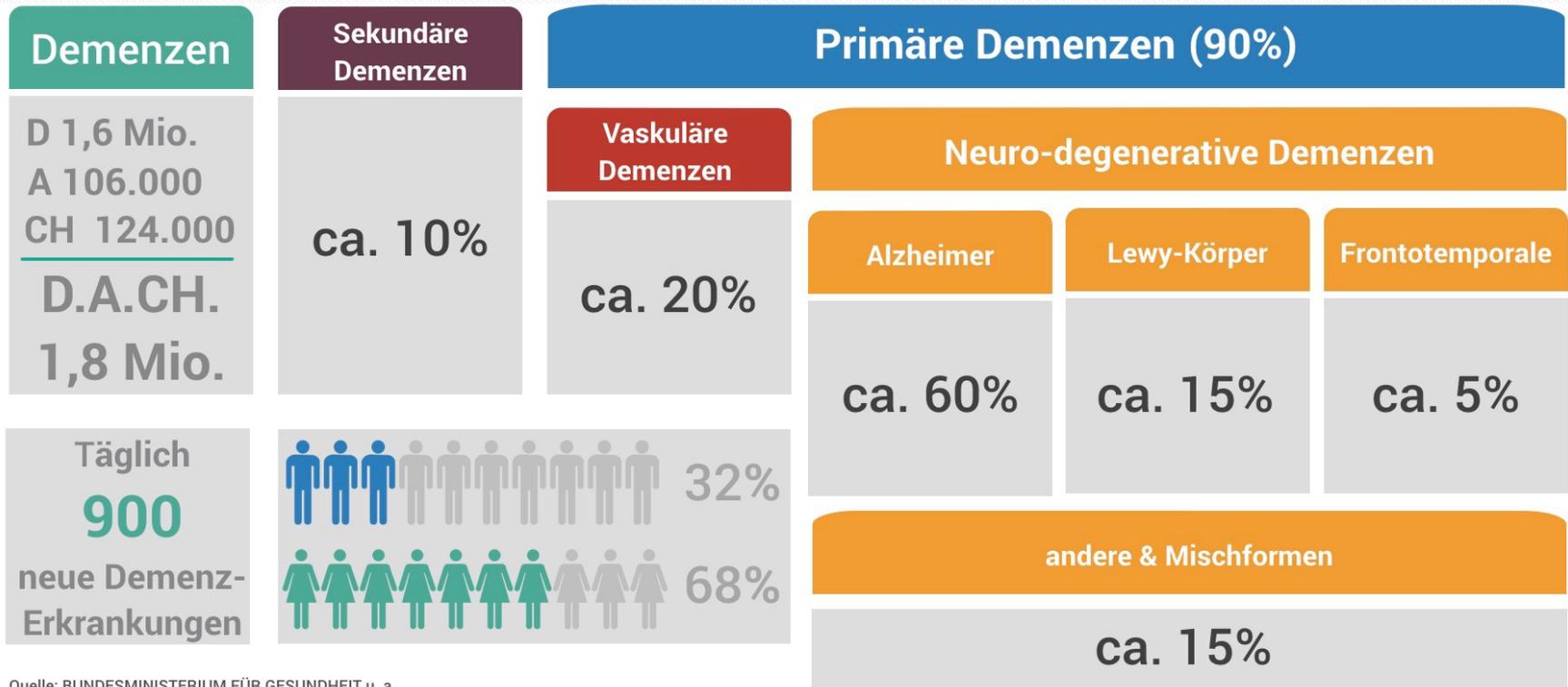


Schmerzpunkt: Entwicklung Alzheimer-Demenz

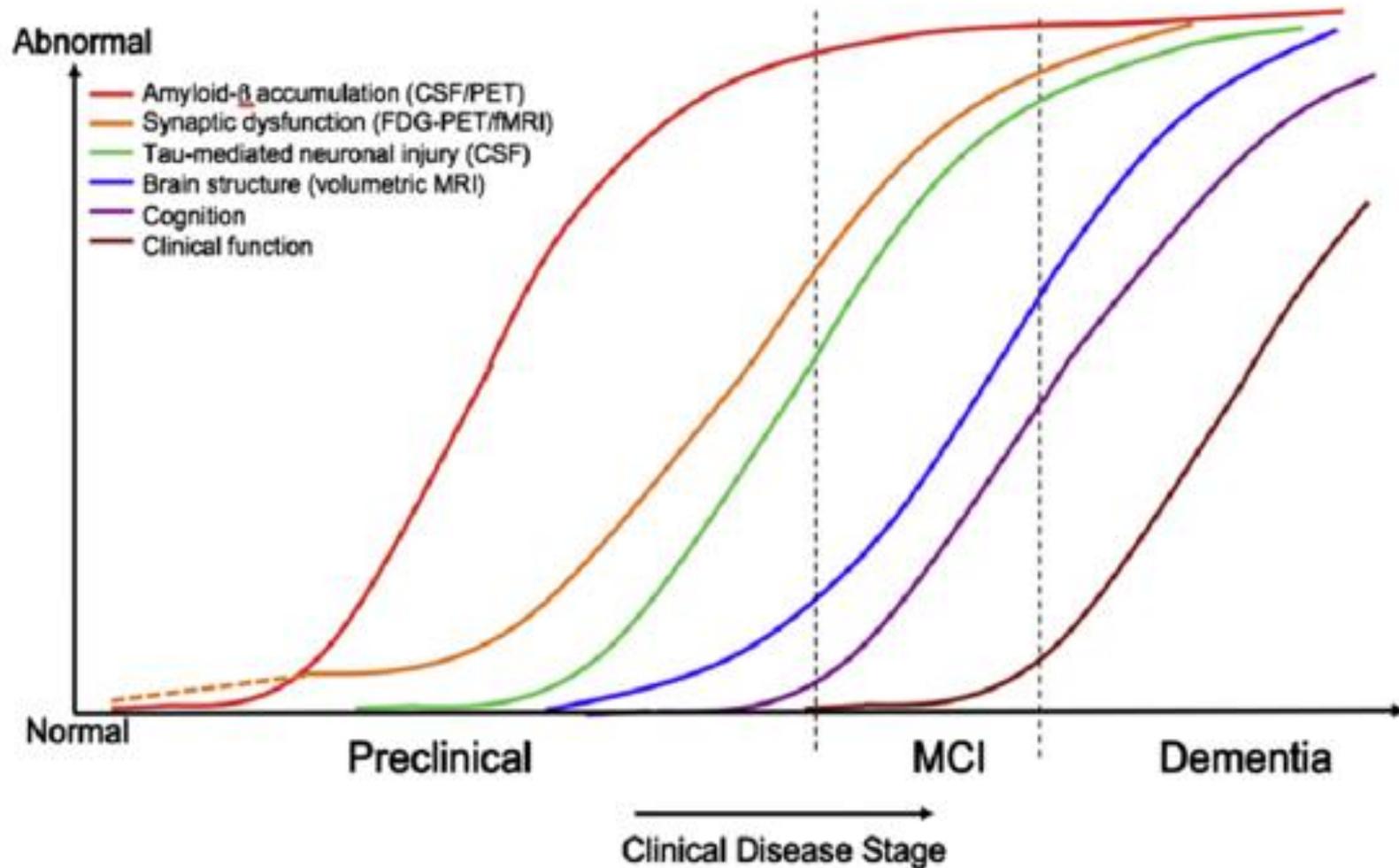
Im Jahr 1999 gab es 900.000 Demenzkranke Neuerkrankungen in D pro Jahr: 300.000

Zuwachs: 40.000 pro Jahr, im Jahr 2030 2,14 Mio Bis dahin fehlen 500.000 Pflegekräfte!

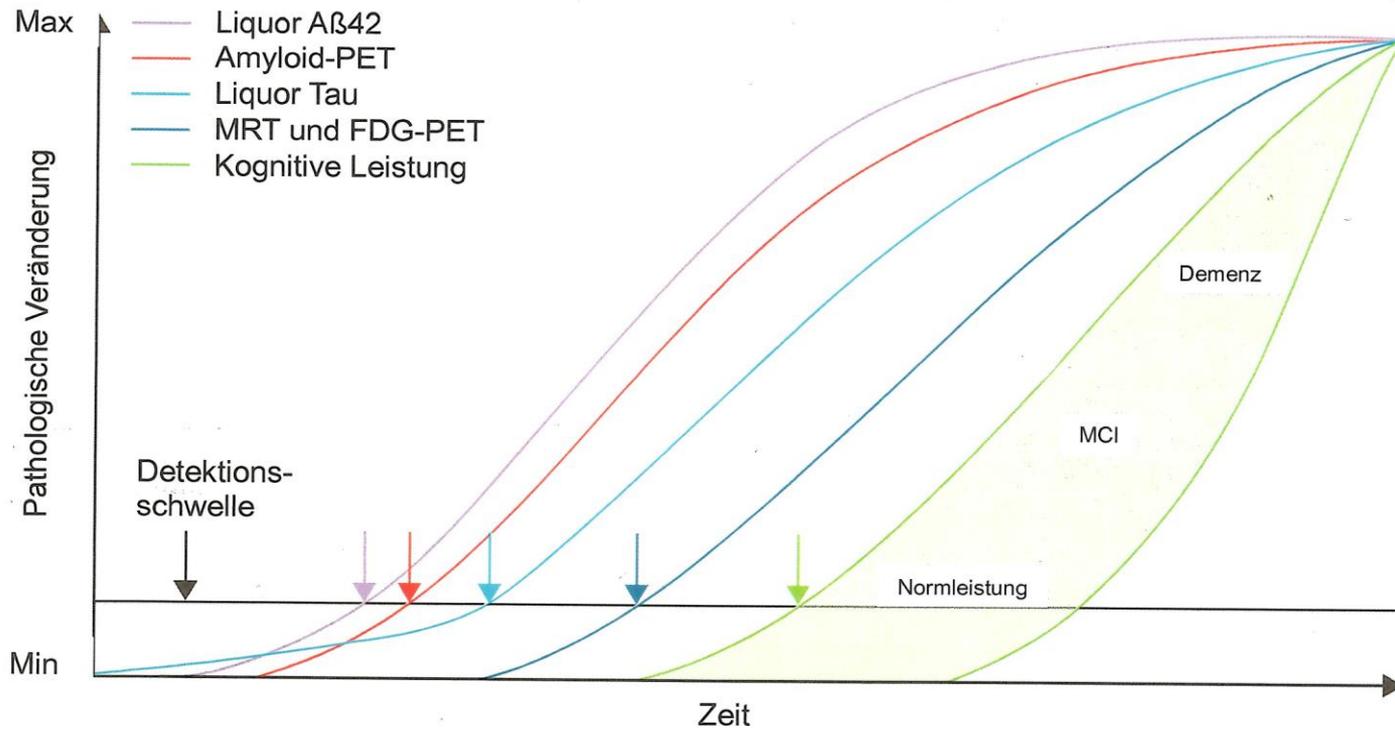
Im Jahr 2050: 3 Mio. Demenz-Kranke, davon 2 Mio. mit Alzheimer, was dann?



Verlauf der Alzheimer-Erkrankung (nach Stadien)



Verlauf Alzheimer-Erkrankung (Jessen, 2016, AD-Biomarker-Onset)

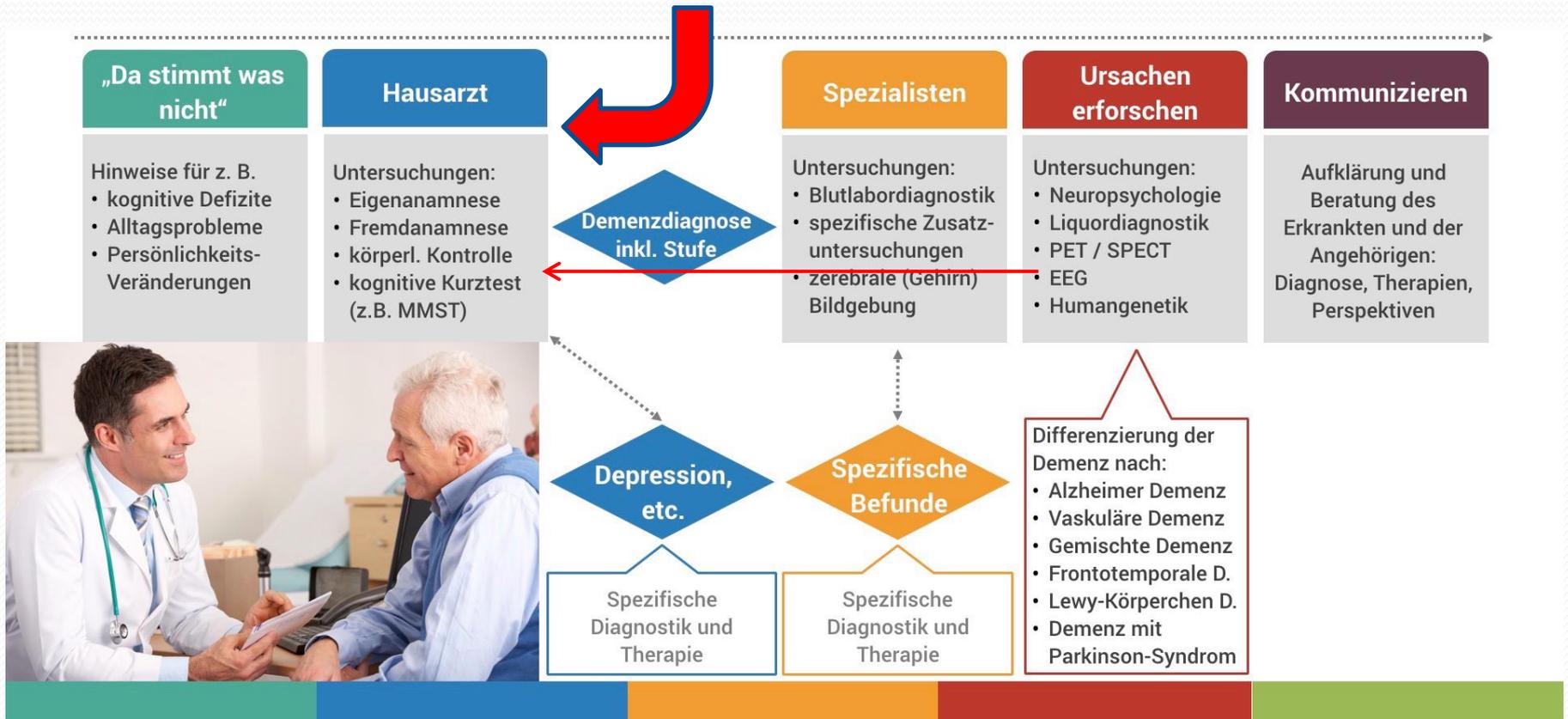


Schmerzpunkt: Diagnose Alzheimer-Demenz

Die vorhandenen **MMST- Tests** sind zu unspezifisch. Erhöhung durch eigenen **ToCA-Test!**

Bildgebende Verfahren sind bislang teuer. **EEG** bisher mit reduzierter räumlicher Auflösung.

Funktionelles EEG in Verbindung mit **ToCA-Test** soll Lücke schließen → Hausarzt!



IASON- doppelt angelegter Nutzen

Für Arzt:

- Neuropsychologischer **ToCA-Test** – Demenz-Detektion!
- **Riechsinn**-Überprüfung mit Standard-Riechtest → Alzheimer?
- Intelligente **Signal-Analyse** des Ruhe-EEG → Alzheimer/MCI?
- Funktionelles EEG (mit Test) → MCI/MCI-Übergang zu AD?
- **Sprache und Schrift**, persönliche **Konstellation**

Für Patient:

- **Sprachanalyse** durch **IEEDA** → Verlaufskontrolle von AD +
- **Kommunikation** und **Mental Fitness Coaching** (MFC)
- **Computerspiel**, u.a mit ToCA-Test als **Gamification** des MFC für MCI-/mild-Alzheimer-Patienten bereits zu Beginn!

IASON

IEEDA Patienten-Modul Software-Paket

Arzt-Modul Software-Paket

Kommunikations-
Rahmen-Programm

Sprach-
erkennungs-
Modul

Modul zur
Emotions-
erkennung
mit Sprachanalyse

Modul zur
künstlichen
Empathie

Mental
Fitness Coach

Kommunika-
tions-Modul
mit empathischer
Interaktion

Schrift- und
Schriftform-
Analyse-
Modul

Ablauf- und
Interaktionskontrolle

Human Computer Interface (HCI)

Abfrage Persönlicher
Kontext & Riechtest

Modul für
die neuropsy-
chologische
Testbatterie

EEG-Analyse-
Modul

Sprachanalyse
-Modul

Schrift- und
Schriftform-
analyse-Modul

A³-Alzheimer-
Analysis-
Assessment

Prognose-
und Trend-
Modul

IMES-C Intelligent Medical
Examination Session Control

Human Computer Interface (HCI)

Daten-
übertragung

Die ToCA-Testbatterie (Tokeya Cognitive Assessment)



Tokeya-Test-App

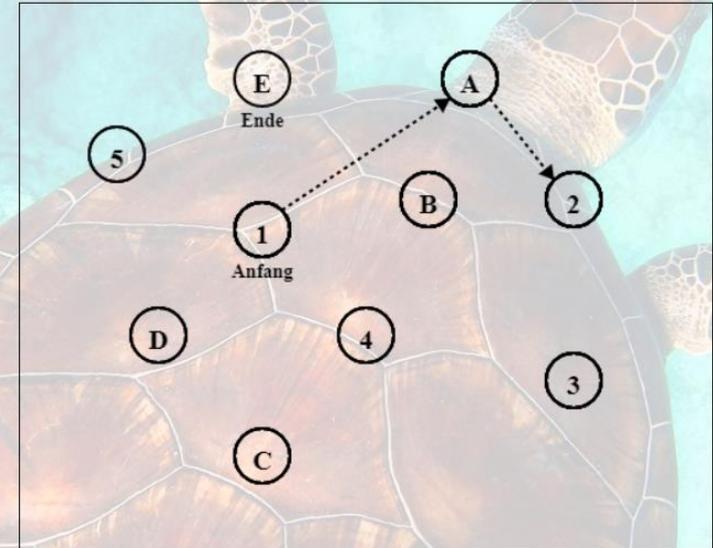
Wählen Sie einen Test aus:

- ToCA-Test
- Stroop-Test
- Bilder erinnern
- Handschrift

(Demomodus)

Aufgabe 1: Kreise verbinden

Verbinden Sie die Kreise, und zwar abwechselnd eine Zahl und einen Buchstaben, jeweils in aufsteigender Reihenfolge: 1-A-2-B-...



zur nächsten Aufgabe

Aufgabe 2: Würfel zeichnen

Aufgabe 3: Tiere benennen

Aufgabe 4: Gedächtnis

Aufgabe 5: Wörter mit „F“

ToCA-Test Aufgabe 1 (räumliche Navigation)

Aufgaben Kreise verbinden nächste Aufgabe >

Kreise verbinden

Uhr

Würfel

Tiere erkennen

Gedächtnis

Wörter mit „F“

Zahlen umwandeln

Subtrahieren

Wechselgeld

Zahlen wiederholen

Klopfen

Datum

Sätze wiederholen

Kategorie

Verzögerter Abruf

Resultat

Verbinden Sie die Kreise, und zwar abwechselnd eine Zahl und einen Buchstaben, jeweils in aufsteigender Reihenfolge: 1-A-2-B-...

Aufgaben Kreise verbinden nächste Aufgabe >

Kreise verbinden

Uhr

Würfel

Tiere erkennen

Gedächtnis

Wörter mit „F“

Zahlen umwandeln

Subtrahieren

Wechselgeld

Zahlen wiederholen

Klopfen

Datum

Sätze wiederholen

Kategorie

Verzögerter Abruf

Resultat

Verbinden Sie die Kreise, und zwar abwechselnd eine Zahl und einen Buchstaben, jeweils in aufsteigender Reihenfolge: 1-A-2-B-...

ToCA-Test „Uhrentest“ (mit KI) nach Shulman

The screenshot displays a digital interface for a cognitive test. On the left, a vertical menu lists various tasks: 'Aufgaben', 'Kreise verbinden', 'Uhr', 'Würfel', 'Tiere erkennen', 'Gedächtnis', 'Wörter mit „F“', 'Zahlen umwandeln', 'Subtrahieren', 'Wechselgeld', 'Zahlen wiederholen', 'Klopfen', 'Datum', 'Sätze wiederholen', 'Kategorie', 'Verzögerter Abruf', and 'Resultat'. The 'Uhr' task is currently selected. The main area has a green background and contains the instruction: 'Zeichnen Sie eine Uhr mit allen Zahlen. Die Zeiger sollen auf 5 vor 7 stehen.' Below the text, a black circle represents the clock face. Hand-drawn in blue ink are the numbers 1 through 12, each with a small number next to it (e.g., 10₀, 11₀, 12₄, 1₁, 2₂, 3₃, 4₄, 5₅, 6₀, 7₄, 8₅, 9₀). Two hands are drawn in white: the hour hand points to the 7, and the minute hand points to the 5. A white stylus is shown pointing at the center of the clock face.

Aufgabe: Visuelles Bilder-Erinnern

Aufgaben Bilder erinnern [zum Ergebnis](#)

Kreise verbinden

Uhr

Würfel

Tiere erkennen

Gedächtnis

Wörter mit „F“

Zahlen umwandeln

Subtrahieren

Wechselgeld

Zahlen wiederholen

Klopfen

Datum

Sätze wiederholen

Kategorie

Verzögerter Abruf

Bilder erinnern

Ergebnis

Resultat

Sie sehen eine nacheinander eine zufällige Abfolge von Bildern. Jedes Mal, wenn Sie ein Bild sehen, dass schon mal in dieser Abfolge gezeigt wurde, tippen Sie bitte auf das Bild. Klicken Sie auf „Start“, um die Aufgabe zu beginnen.

Statistics: 2 correct, 0 wrong, 4 missed

Aufgaben Bilder erinnern [zum Ergebnis](#)

Kreise verbinden

Uhr

Würfel

Tiere erkennen

Gedächtnis

Wörter mit „F“

Zahlen umwandeln

Subtrahieren

Wechselgeld

Zahlen wiederholen

Klopfen

Datum

Sätze wiederholen

Kategorie

Verzögerter Abruf

Bilder erinnern

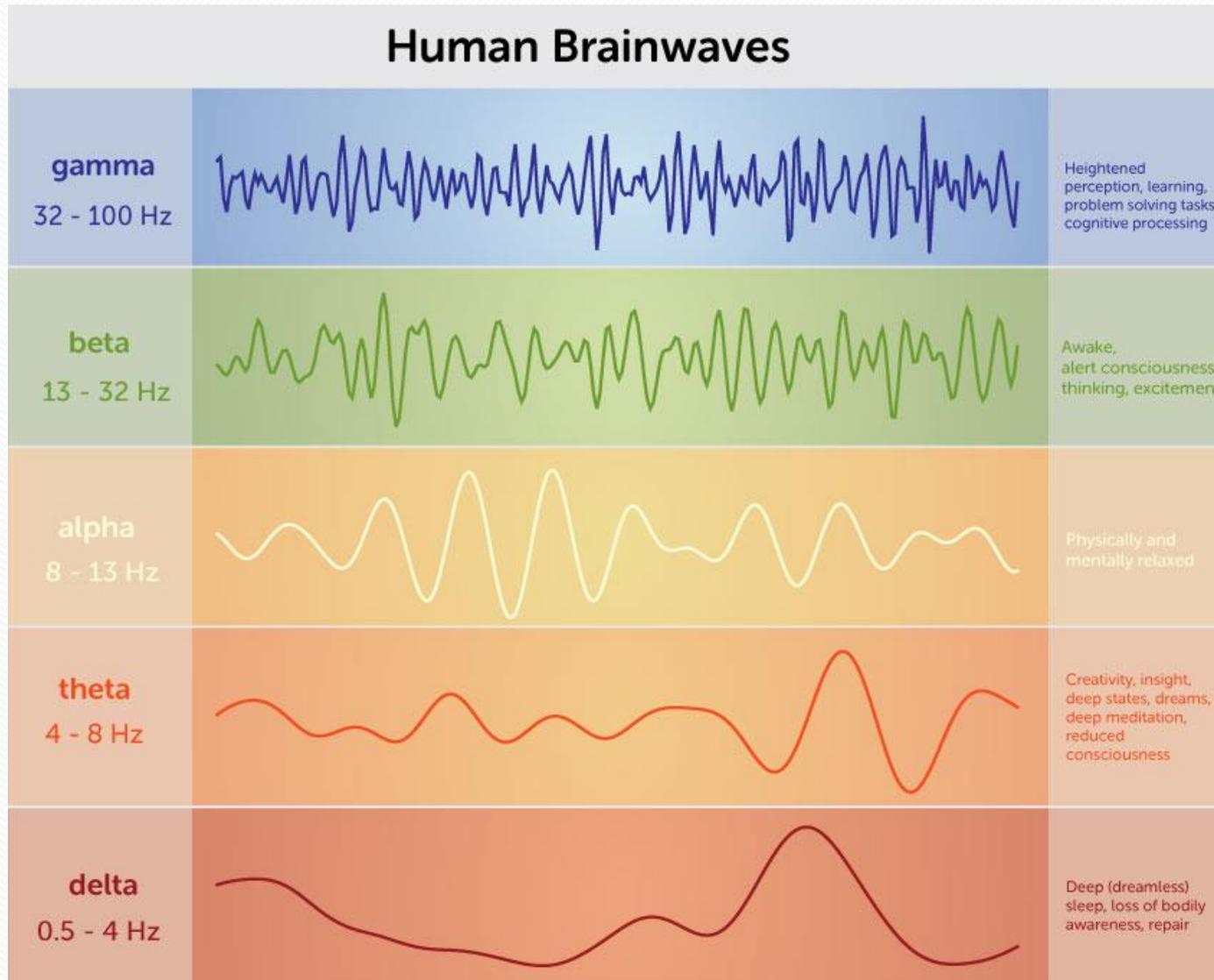
Ergebnis

Resultat

Sie sehen eine nacheinander eine zufällige Abfolge von Bildern. Jedes Mal, wenn Sie ein Bild sehen, dass schon mal in dieser Abfolge gezeigt wurde, tippen Sie bitte auf das Bild. Klicken Sie auf „Start“, um die Aufgabe zu beginnen.

Statistics: 6 correct, 0 wrong, 8 missed

EEG – Aktivität bei verschiedenen Frequenzen



AD-Merkmale bei Alzheimer's Disease (AD)

Ruhe EEG: AD

- **Verringerung** Aktivität (relative power) bei **Alpha** (slowing)
→ **Erhöhung** Aktivität bei **Theta** und **Delta**!
- **Komplexitätsreduktion**
- Verlust der **Synchronizität** (Dauwels et al., 2011)

Schlaf-EEG: AD

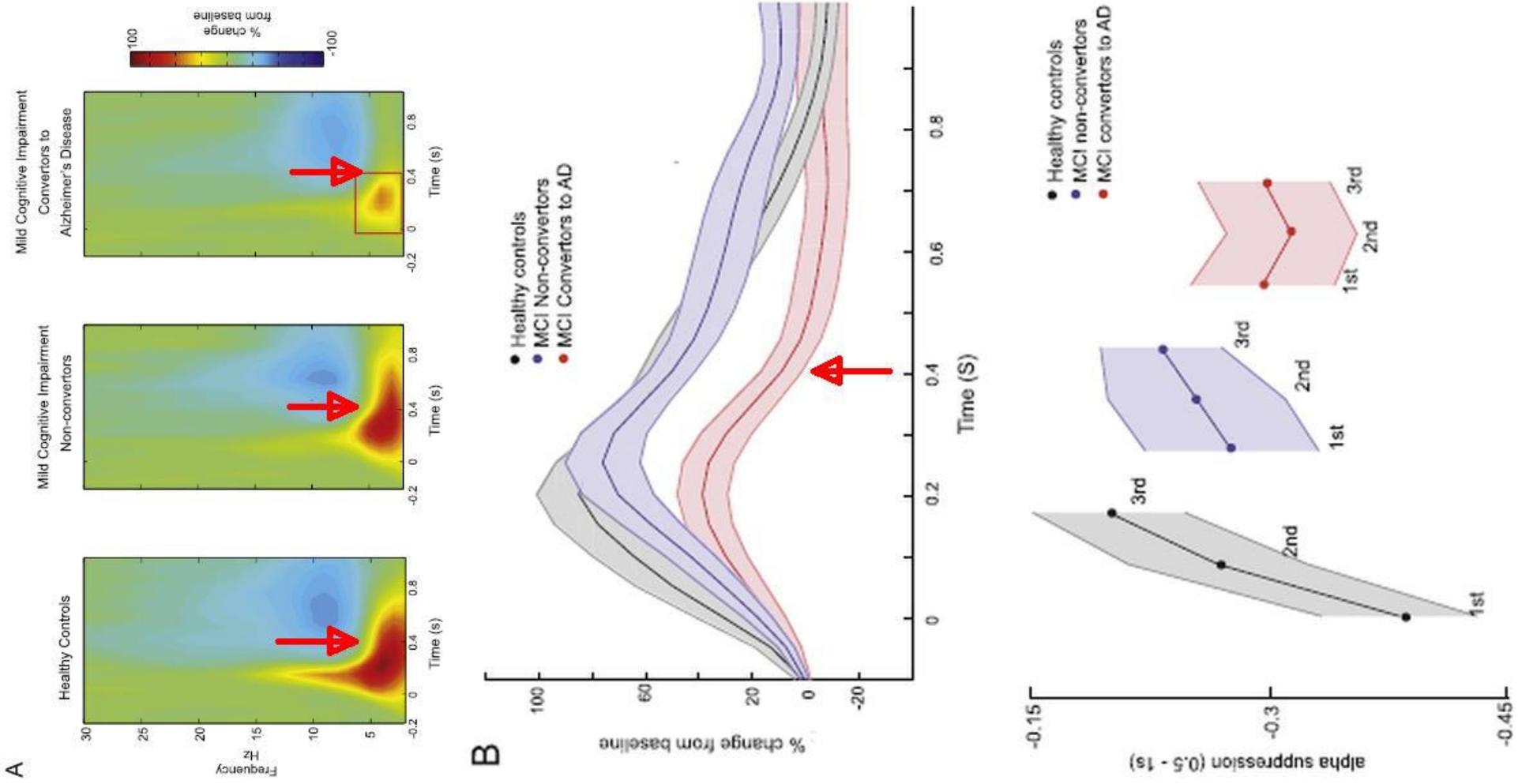
- **Reduktion** NREM-Anteil (Tiefschlaf) (Lucey, 2019)
- **Veränderung** Anteil des slow wave (Delta)–Schlafs, gestörtes GLS?
- Mehr Aufwach-Phasen; **Störung** der Regeneration

IASON: AD mit quantitativem EEG (qEEG)

- **Hinausgehen** über übliche Klassifizierung von AD im EEG
- **Verknüpfung** kognitiver ToCA-Test mit EEG (Mazaheri, 2018)
- **Unterscheidung** MCI, AD, Kontroll-Personen, (Non-)Convertors

Funktionelles EEG – Unterscheidung MCI/MCI-Alzheimer-Übergang

nach Mazaheri et al, EEG oscillations during word processing predict MCI conversion to Alzheimer's disease, 2018
 Bilder wurden dieser Publikation zu Illustrationszwecken entnommen, rote Pfeile von Tokeya



Warum Empathie?

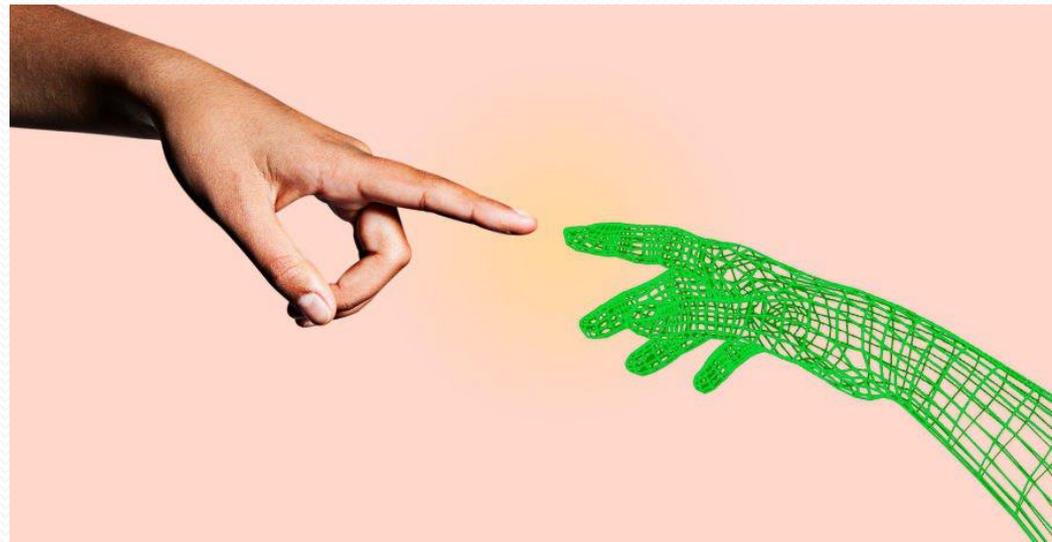


Künstliche Empathie – „KI zum Wohlfühlen“

- DER Schlüssel für **akzeptierte** Mensch-KI-Kommunikation (Pegasystems, 70% der Kunden wollen sie) → **Chatbots!**
- Gilt vielleicht sogar **generell** für Akzeptanz der KI...
- künstliche Empathie ist aber **komplexes und hartes Problem!**
- "Nicht nur „*laut geäußerte Anteilnahme an meinem Problem/meiner Situation...*“ (Leslie Jamison „Die Empathie-Tests“), sondern... ?
- Aber: Empathie ist für KI wesentlich **einfacher** als für Menschen (Fritsch, Breithaupt, Nietzsche)! **Warum?**
- -> Text-Essay zum Stück "**Mitwisser**" von Ph. Löhle im Torturmtheater Sommerhausen von Thomas Fritsch und Angelika Relin...

Therapeutische IEEDA – Empathie ist der Schlüssel

- **Kommunikationsfunktion** mit Patienten durch „Intelligente Emotional-Empathische Digitale Assistenten“ (IEEDA)
- **1. Stufe:** Sprach-Kommunikation mit NLP (natural language processing)
- **2. Stufe:** Emotions-Erkennung (sentiment analysis)
- **3. Stufe:** Stimmungs-Ermittlung (mood estimation)
- **4. Stufe:** Empathische Kommunikation (artificial empathy)
- **5. Stufe:** Interaktion mit dem Patienten (mutual interaction)
- **6. Stufe:** Aktion – Übergabe an ausführenden Prozess (z.B. Spiel, Telefon)
- **7. Stufe:** Feedback zum Kommunikationspartner in empathischer Weise



„Mental Fitness Coaching“ – KI-Computerspiel für MCI-Patienten

- **Computerspiel** für **MCI-Patienten** und Patienten mit **milder AD/Demenz**
- **Szenarien** in klassischer Form → mehrere **Levels** zu erreichen, hierfür mehrere **Gedächtnisaufgaben** (z.B. Labyrinth, auch Bewegungsaufgaben, über Handy-Sensoren ermittelbar) zu lösen, **Reinforcement** durch Belohnungen und **Motivation** durch Wettbewerb mit Mitspielern, ansprechende visuelle **Oberfläche**
- **Gamification** des **Mental Fitness Coaching** : Einbettung von Aufgaben in Spiel, Wechsel von passiver Fitness-Aufforderung zu aktiver Gestaltung
- **ToCA-Test** mit jeweils automatisierten neuen Inhalten zur Fortschrittskontrolle jederzeit ausführbar

Siehe <https://www.sueddeutsche.de/news/wirtschaft/computer---bad-arolsen-videospiele-therapie-heime-testen-memorebox-fuer-senioren-dpa.urn-newsml-dpa-com-20090101-190721-99-148767>

„Mental Fitness Coaching“ – KI-Computerspiel für MCI-Patienten

- **Sprach-Kommunikation** auf höheren **Levels** bzw. bei fortgeschrittener Erweiterung des Spiels um **KI-Funktionen**
- **Lernfähigkeit** des Spiels über **KI** soll Anpassung des Spielniveaus auf die aktuellen Möglichkeiten des Patienten erlauben.
- Gleichzeitig sollen hierbei **Szenen** und **Aufgaben** adaptiv patientengerecht **modifiziert** werden
- Mit **Erlernen der „Sprache“** des Patienten soll in einer IEEDA-Version des Spiels ein hoher Grad an persönlicher **Interaktion** erreicht werden
- Auf dem später zu erreichenden **höchsten Entwicklungsgrad** des Spiels soll **IEEDA** dann wie ein **menschlicher Mit-Spieler** wahrgenommen werden
- **Reinforcement** kann/soll dann über **Neurofeedback** via **EEG** erfolgen.

Siehe <https://www.schwarzwaelder-bote.de/inhalt.calw-pflegeheim-testet-kuenstliche-intelligenz.8675ca66-000f-4218-aafd-6deo3e5a69c3.html>

Go-To-Market für IASON

- **Generell** Anwendung zentraler **Vertriebskanäle** (soziale Medien, Plattformen, Blogs, Foren, Vorträge)
- **Therapeutische IEEDA**: Nutzung der Spezifika des Gesundheitswesens (Kooperation mit Krankenkassen, Ärzten, Pflegeheimen, Pflegestationen, Apotheken) – Hierbei Unterstützung von Prof. Wehnes und Prof. em. Tran-Gia
- **Persönliche und therapeutische IEEDA**: z.B. als App über Google Play/Apple Store, soziale Medien
- **Konferenzen** (Papers und Vorträge), Messen wie z.B. Medica, Workshops, AI-Medien, Blogs, medizinische Fach-Journale, Ärzte-Blatt, Pharmazeutische Zeitung
- **Partnerschaft** mit einem „Großen“ (z.B. Apple) nach gewisser „Erfolgszeit“

Aktuelle Entwicklungen und News

- **KI Elements** (DFKI Spin-off) : Digitalisierte neuropsychologische Tests, siehe <https://ki-elements.de/de/>
- **Altoida** - komplexe Testbatterie zur Früherkennung von Demenz mit KI-Methoden, siehe <https://altoida.com/>
- **GLS (Glymphatisches System)** –erstmal Drainage-Pfad für Hirnliquor mit „A β -Eiweiß-Ablagerungen“ festgestellt und visualisiert (Nature, Ahn et al, 24.7.19 sowie vorher hierzu in Annual Review Pathology, Plog u. Nedergaard, 24.1.2018)
- **EEG im delta-Frequenz-Bereich** korreliert stark mit Influx von Hirnwasser (CSF) ins ISF (interstitielle Flüssigkeit im extrazellulären Bereich der Neuronen, wo sich u.a. A β -Eiweiße ablagern). Störungen des **GLS (u.a. bei AD)** als dynamisches Zirkulations- und Transport- System (A β) sind als Konsequenz potenziell über **EEG** bestimmbar! (Science Advances, Hablitz et al, 27.2. 2019)
- Linksseitige Schlafstellung beeinflusst GLS positiv - wirkt so gegen AD! (Lee et al, 24.1.2018)

Vision: Technik gemäß der Bedeutung menschlicher Sinne!

