

Trace4AD[®]

PRODUCT SHEET





LANGUAGES

p. 3 **ENGLISH**

p. 9 ITALIANO



THE PROBLEM

Dementia is a severe progressive cerebral dysfunction affecting 50M people worldwide. Alzheimer's disease (AD) is the most frequent form of dementia, more than 6M only in USA in 2019. Unfortunately, all clinical trials administering AD-modifying drugs to patients have failed and no cure exists right now.

Mild Cognitive Impairment (MCI) is the AD dementia early phase, and it is current opinion of neurologists that diagnosing AD patients at this stage could make potential treatments more effective.

However, early diagnosis of AD is currently a complex task for clinicians. Moreover, only 15% of subjects diagnosed with early AD progress to AD dementia. Many MCI do not progress to dementia or progress to other form of dementia. This has several consequences in developing AD cures and drugs, e.g., clinical trials need to enroll several subjects and last several years prior to be completed, when most of the enrolled subjects have progressed to AD: a bottleneck and an enormous waste of money.

Identifying early-stage AD subjects at high risk of progressing to AD dementia in a short time (within 24 months) can be of great advantage, both for the subjects themselves, who are taken care of in time by doctors, and for doctors who can plan interventions and keep patients monitored from the early stages of the disease, both for pharma companies which can evaluate the efficacy of drugs during clinical pharmacological studies in a much shorter time, with a great saving of resources, avoiding to treat those patients that would not benefit from AD-modifying drugs.



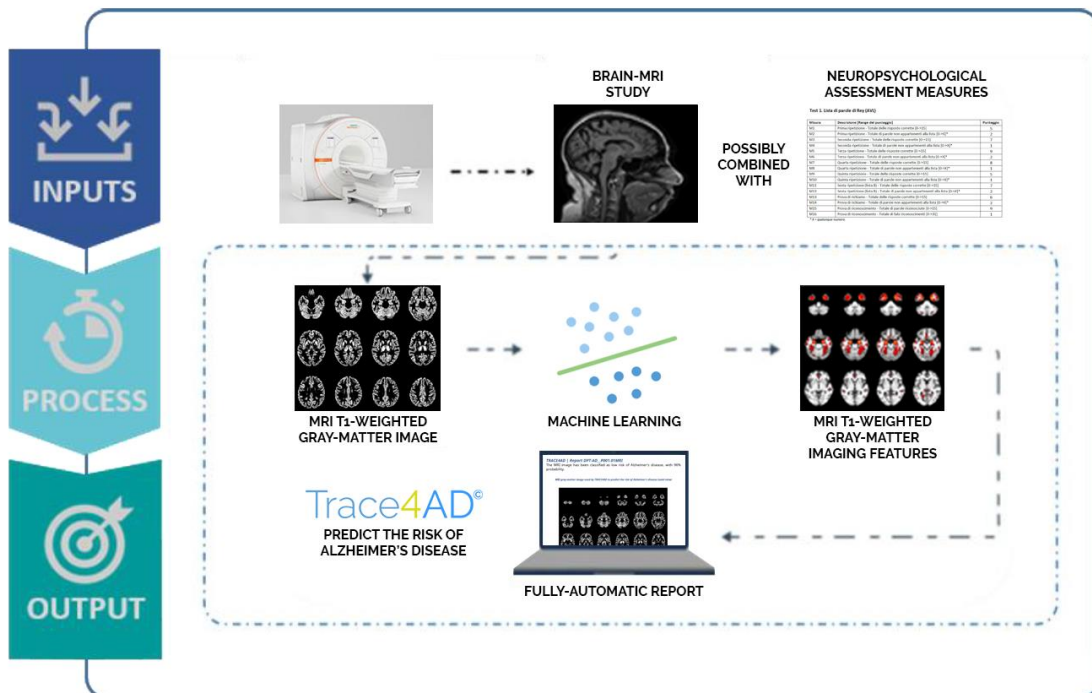
OUR SOLUTION: TRACE4AD®

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is recommended to monitor neurodegenerative signs of AD in the brain. However, radiologists are not always able to detect from MRI subtle cerebral signs of AD either to predict the course of MCI subjects.

TRACE4AD, "The RAdiologist's Cognitive Eyes for Alzheimer's Disease", is our proprietary licensed software that uses machine learning to deeply analyze brain MRI images of subjects at risk of AD (possibly in combination with cognitive measures). TRACE4AD provides the subject level of risk (low risk or high risk) of being affected by or progressing to Alzheimer's disease dementia within 24 months.

DESCRIPTION

TRACE4AD provides the subject's level of risk (low or high risk) of having or progressing to Alzheimer's disease dementia within 24 months, by an automatic reading of the subject's brain study, obtained from a structural MRI sequence of the duration of 10 minutes, T1-weighted, without contrast medium, possibly in combination with cognitive measures of the subject (when available).





INDICATION OF USE of TRACE4AD©

TRACE4AD is indicated for subjects at risk of AD dementia on the recommendation of neurology specialists.

Radiology specialists with neuroradiological expertise can use TRACE4AD to support the reporting of brain MRI investigations in these subjects. Neurology specialists can use TRACE4AD as an aid to diagnosis and prognosis.

TRACE4AD software provides the subject level of risk (low risk or high risk) of being affected by or progressing to Alzheimer's disease dementia within 24 months of the date of the TRACE4AD-processed examination, i.e., the subject's brain MRI investigation, possibly in combination with a neuropsychological examination performed no earlier than and no later than one month from the brain MRI study.

However, it should be noted that DeepTrace Technologies S.R.L. considers TRACE4AD as a support to the neurologists in their diagnosis and prognosis, and as a support to the radiology specialists with neuroradiological expertise in their reporting of brain MRI investigations, who have the sole decision-making responsibility.



HOW TRACE4AD© PREDICTS THE RISK OF ALZHEIMER'S DISEASE DEMENTIA

TRACE4AD is a stand-alone software based on analysis of brain MRI, data mining and machine learning classifiers. It is based on the automatic identification of features of brain gray matter atrophy that begins to occur following neuronal death caused by AD along with mild cognitive impairment typical of the early stages of AD dementia.

With TRACE4AD, a subject's brain gray matter characteristics are automatically extracted from his/her brain MRI images (obtained by a 10-min, T1-weighted, non-contrast MP-RAGE sequence), possibly combined with the subject's cognitive measures (when available through neuropsychological evaluation with tests and documentation for their administration and collection of scores supplied with the software), then automatically analyzed by "support vectors" machines, a family of classifiers which, suitably trained, allow to automatically distinguish between two classes of subjects of interest, in this case:

-subjects being affected by AD dementia or subjects with MCI converting to AD dementia within 24 months vs

-subjects with MCI not converting to AD dementia within 24 months or cognitively normal subjects.

TRACE4AD uses the features of the cerebral gray matter of subjects of the two classes described above whose follow-up is known, to learn how to find those "support vectors" able of separating the subjects of the two classes. TRACE4AD training is supervised by the clinical diagnosis of the subjects at a follow-up of 24 months (AD dementia, MCI, normal cognition).

When the MRI image of the brain of a subject at risk of AD dementia is provided as input to TRACE4AD, possibly in combination with the subject's neuropsychological test scores, the software uses its learning machines to classify the features of the gray matter of that subject in one of two classes (subjects with AD dementia or subjects with MCI who convert to AD dementia within 24 months vs subjects with MCI who do not convert to AD dementia within 24 months or subjects with normal cognition, assigning the corresponding risk level (high risk of AD dementia within 24 months, low risk of AD dementia within 24 months).



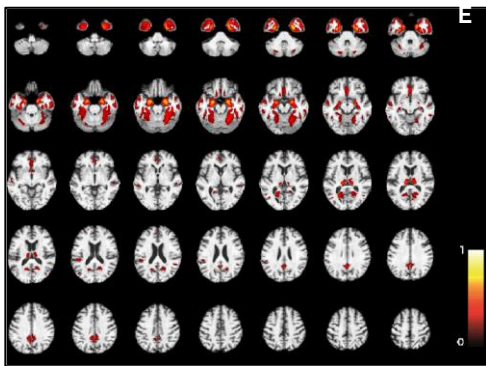
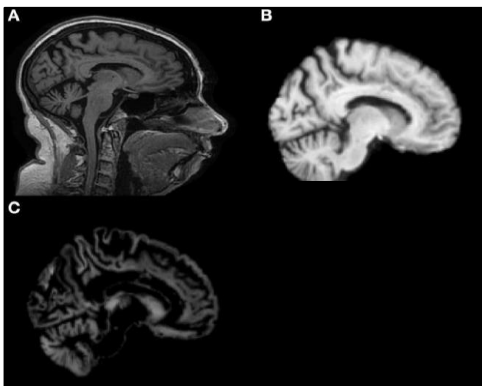
PERFORMANCES

Performance of TRACE4AD in predicting the individual risk of AD dementia within 24 months was tested on the data obtained from the subjects enrolled in the multicentre Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative¹ clinical trial, comparing stable clinical diagnosis of subjects at risk for AD at 24 months of follow-up with risk predicted from TRACE4AD analyzing the MRI-T1 brain images of subjects, sole or in combination with cognitive scores of the subjects 24 months prior to clinical diagnosis. TRACE4AD achieved an accuracy of 85%, sensitivity of 83%, specificity of 87% in predicting the risk of having or progressing to AD dementia.

ACCURACY 85%*
SENSITIVITY 83%*
SPECIFICITY 87%*

* performance tested on 1.5 T MRI studies in combination with cognitive measures. The performance tested using only 1.5 T MRI studies are: ACCURACY 79%, SENSITIVITY 79%, SPECIFICITY 78%

The performance tested on 3T MRI studies in combination with cognitive measures are: ACCURACY 83%, SENSITIVITY 87%, SPECIFICITY 79%. The performance tested using only 3 T MRI studies are: ACCURACY 78%, SENSITIVITY 78%, SPECIFICITY 79%



Canvas on top: example of sagittal input image of an MRI brain scan from an MCI patient who converted to AD within 24 months from date of MRI study: (A) MRI original image; (B) same slice, deskulled and re-oriented; same slice, segmented into Gray Matter (C).

Bottom canvas: output voxel-based pattern distribution of MRI grey brain matter differences (representing differences in atrophy features in the brain grey matter) between AD/early AD (MCI converters) vs normal subjects or MCI not converting to AD, 24 months before clinical stable diagnosis. The pattern is shown according to the color scale with a threshold of 35% and superimposed on a standard stereotactic brain.

SCALABILITY

The present version of TRACE4AD has been tailored using MRI T1 brain images of subjects at risks of AD, but the training set can be customized for other neuroimaging modalities including ¹⁸F¹⁸FDG and beta-amyloid-radiotracer PET, as well as biological and clinical biomarkers. The software can be customized depending on users’ needs and available data.

[1] ADNI: Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative <http://adni.loni.usc.edu/>



LANGUAGES

p. 3 ENGLISH

p. 8 ITALIANO



IL PROBLEMA

La demenza è una grave disfunzione cerebrale progressiva che affligge 50 milioni di persone in tutto il mondo. La malattia di Alzheimer (AD) è la forma di demenza più frequente, si registrano più di 6 milioni solo negli Stati Uniti nel 2019. Sfortunatamente, tutti gli studi clinici che somministrano ai pazienti farmaci modificanti l'AD hanno fallito e al momento non esiste una cura.

Il deterioramento cognitivo lieve (MCI) è la fase iniziale della demenza da AD ed è opinione corrente dei neurologi che riuscire a diagnosticare i pazienti con AD in questa fase potrebbe rendere più efficaci i potenziali trattamenti.

Tuttavia, la diagnosi precoce dell'AD è oggi un compito complesso per i medici. Inoltre, solo il 15% dei soggetti con diagnosi di AD precoce progredisce verso la demenza da AD. Molti MCI non progrediscono verso la demenza o progrediscono verso altre forme di demenza. Ciò ha diverse conseguenze nello sviluppo delle cure e di trattamenti per l'AD, ad esempio, gli studi clinici devono arruolare diversi soggetti e durare diversi anni prima di essere completati, quando la maggior parte dei soggetti arruolati sono progrediti alla demenza da AD: un collo di bottiglia e un enorme spreco di denaro.

Identificare i soggetti in fase precoce ad alto rischio di progredire verso la demenza AD in breve tempo (in meno di 24 mesi) può essere di grande vantaggio, sia per i soggetti stessi, che possono essere presi in carico per tempo dai medici, sia per i medici che possono programmare interventi e tenere monitorati i pazienti già dalle prime fasi di malattia, sia per le compagnie farmaceutiche che possono valutare l'efficacia dei farmaci durante gli studi clinici farmacologici in tempi molto più brevi, con un grande risparmio di risorse, evitando di trattare quei pazienti che non beneficerebbero di farmaci per l'AD.



INDICAZIONI D'USO DI TRACE4AD®

Il software TRACE4AD può essere utilizzato in soggetti a rischio di demenza del morbo di Alzheimer su indicazione di medici specialisti in neurologia.

Gli specialisti in radiologia con expertise neuroradiologico possono usare TRACE4AD come supporto alla refertazione delle indagini di risonanza magnetica cerebrale in questi soggetti. Gli specialisti in neurologia possono utilizzare TRACE4AD come supporto per la diagnosi e la prognosi.

Il software TRACE4AD fornisce il livello di rischio individuale del soggetto (basso rischio o alto rischio) di essere affetto o di progredire verso la demenza del morbo di Alzheimer entro 24 mesi dalla data dell'esame elaborato da TRACE4AD, ovvero l'indagine di risonanza magnetica cerebrale del soggetto, eventualmente in combinazione con un esame neuropsicologico eseguito non prima di e non oltre un mese dalla risonanza magnetica cerebrale.

Si sottolinea che DeepTrace Technologies S.R.L. considera TRACE4AD come supporto ai neurologi nella diagnosi e prognosi e come supporto agli specialisti di radiologia con esperienza in neuroradiologia nella refertazione di indagini MRI cerebrali. Questi professionisti medici mantengono la responsabilità decisionale finale.



COME TRACE4AD® PREDICE IL RISCHIO DI DEMENZA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

TRACE4AD è un software autonomo basato su analisi di immagini di risonanza magnetica (MRI) strutturali dell'encefalo, data mining e classificatori costituiti da macchine ad apprendimento (machine learning). Si basa sull'identificazione automatica di caratteristiche di atrofia della materia grigia cerebrale che comincia a verificarsi in seguito alla morte neuronale causata da AD insieme ad un lieve deterioramento cognitivo tipico delle fasi precoci della demenza da AD.

Con TRACE4AD, le caratteristiche della materia grigia cerebrale di un soggetto vengono automaticamente estratte dalle sue immagini cerebrali MRI (ottenute mediante sequenza MP-RAGE della durata di 10 min, pesate T1, senza mezzo di contrasto), eventualmente combinate con misure cognitive del soggetto (quando disponibili mediante valutazione neuropsicologica con tests e materiale per la loro somministrazione e raccolta dei punteggi fornito con il software), quindi analizzate automaticamente da macchine ad apprendimento a «vettori di supporto», una famiglia di classificatori che, opportunamente addestrati, consentono di distinguere automaticamente tra due classi di soggetti di interesse, in questo caso:

-soggetti affetti da demenza AD o soggetti con MCI che convertono in demenza AD entro 24 mesi vs

-soggetti con MCI che non convertono in demenza AD entro 24 mesi o soggetti cognitivamente normali.

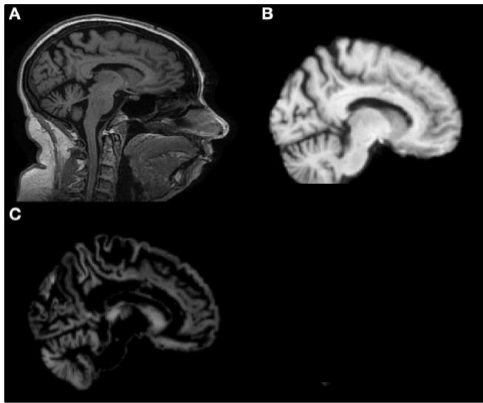
TRACE4AD utilizza le caratteristiche della materia grigia cerebrale di soggetti delle due classi sopra descritte di cui e' noto follow up, per imparare come trovare quei «vettori di supporto» in grado di separare i soggetti delle due classi. L'addestramento di TRACE4AD è supervisionato dalla diagnosi clinica dei soggetti ad un follow-up di 24 mesi (demenza AD, MCI, stato cognitivo normale).

Quando l'immagine MRI dell'encefalo di un soggetto a rischio di demenza da AD, viene fornita come input a TRACE4AD, possibilmente in combinazione con i punteggi dei tests neuropsicologici del soggetto, il software utilizza le sue macchine addestrate per classificare le caratteristiche della materia grigia di quel soggetto in una delle due classi (soggetti affetti da demenza AD o soggetti con MCI che convertono in demenza AD entro 24 mesi vs soggetti con MCI che non convertono in demenza AD entro 24 mesi o soggetti cognitivamente normali), assegnando il livello di rischio corrispondente (alto rischio di demenza AD entro 24 mesi, basso rischio di demenza AD entro 24 mesi).



PERFORMANCE

Le prestazioni di TRACE4AD nel predire il rischio individuale di demenza da AD entro 24 mesi sono state testate sui dati ottenuti dai soggetti arruolati nello studio clinico multicentrico Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [1], confrontando la diagnosi clinica stabile di soggetti a rischio di AD a 24 mesi di follow-up con il rischio predetto da TRACE4AD analizzando le immagini cerebrali MRI-T1 dei soggetti, da sole e in combinazione con i punteggi dei test cognitivi dei soggetti 24 mesi prima della diagnosi clinica. TRACE4AD ha raggiunto un'accuratezza dell'85%, una sensibilità dell'83%, una specificità dell'87% nel predire il rischio di avere o progredire verso la demenza da AD.



ACCURACY 85%*
SENSITIVITY 83%*
SPECIFICITY 87%*

* performance testate su studi 1,5 T MRI in combinazione con misure cognitive. The performance testate utilizzando solo studi 1,5 T MRI sono: ACCURACY 79%, SENSITIVITY 79%, SPECIFICITY 78%

Le performance testate su studi 3T MRI in combinazione con misure cognitive sono: ACCURACY 83%, SENSITIVITY 87%, SPECIFICITY 79%. Le performance testate utilizzando solo studi 3 T MRI sono: ACCURACY 78%, SENSITIVITY 78%, SPECIFICITY 79%

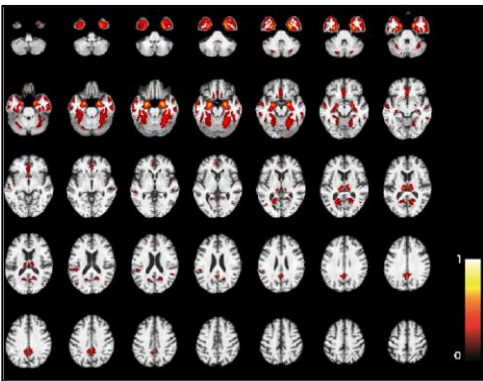


Immagine in alto: esempio di immagine di input sagittale di una scansione cerebrale MRI da un paziente MCI che sè convertito in AD entro 24 mesi dalla data dello studio MRI: (A) immagine originale MRI; (B) stessa fetta, descalpata e riorientata; stessa fetta, segmentata in materia grigia (C).

Immagine inferiore: output del modello, mappa dei voxel delle differenze di materia grigia MRI (che rappresentano differenze nelle caratteristiche di atrofia nella materia grigia del cervello) tra AD / AD precece (MCI) convertiti in AD rispetto a soggetti normali o MCI non convertiti in AD, 24 mesi prima della diagnosi clinica. Il modello è mostrato secondo la scala dei colori con una soglia del 35% e sovrapposto a un atlante cerebrale stereotassico standard.

SCALABILITÀ

L'attuale versione di TRACE4AD è stata adattata utilizzando immagini cerebrali MRI T1 di soggetti a rischio di AD, ma il set di addestramento può essere personalizzato per altre modalità di neuroimaging tra cui 18FDG e PET con radiotracciante beta-amiloide, nonché biomarcatori biologici e clinici. Il software può essere personalizzato in base alle esigenze degli utenti e ai dati disponibili.

[1] ADNI: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative <http://adni.loni.usc.edu/>

