Threshold-Free Cluster Enhancement

Luigi Giugliano[1], Marco Mecchia[1]

[1]Università degli studi di Salerno

3 giugno 2016

Overview

Overview

Mappa statistica associata ad un esperimento FMRI

Mappa statistica

Per un dato esperimento di *Risonanza Magnetica Funzionale (FMRI)*, una mappa statistica é un immagine in cui ad ogni voxel corrisponde un valore statistico.

- Solitamente, tali valori rappresentano la *significativitá statistica* di attivazioni neuronali avvenute durante l'esperimento.
- Le attivazioni vengono stimate attraverso il GLM, su cui viene fatta *inferenza* per ottenere i valori statistici.

GLM - Aspetti teorici (1/3)

Il Generelized Linear Model (GLM) descrive il comportamento di ogni voxel con la seguente equazione:

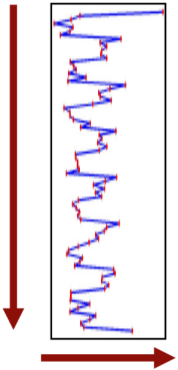
$$Y = X\beta + \epsilon$$

Genaralized Linear Model

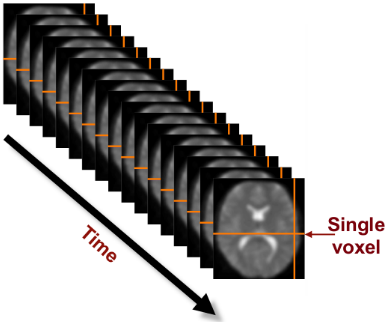
Descrive la risposta y in termini della combinazione lineare di tutti i fattori in gioco ($X\beta$), includendo l'errore ϵ.

GLM - Aspetti teorici (2/3)

Osservando l'intensitá dei voxel nel tempo, si ottiene il vettore delle osservazioni.

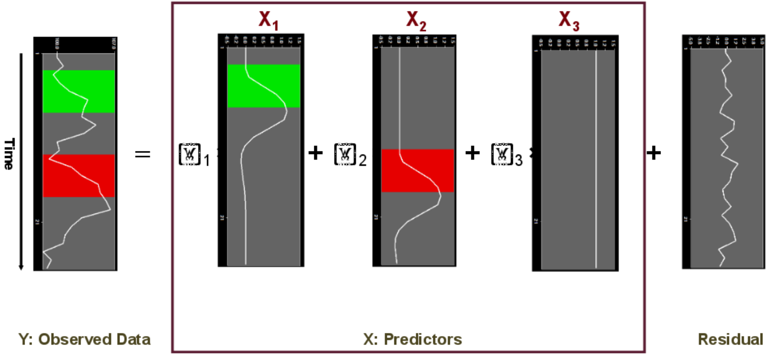


=



GLM - Aspetti teorici (3/3)

Come per i voxel, anche i predittori hanno una certa durata temporale.



GLM - Riepilogo

Tenendo conto degli aspetti appena visti, il modello completo del GLM diventa:

$$Y = \beta X + \epsilon$$

dove:

- Y é il vettore $N \times 1$ dei dati osservati.
- X é la matrice $N \times r$ a rango pieno dei predittori.
- β é il vettore $r \times 1$ dei coefficienti di regressione.
- ϵ é il vettore $N \times 1$ degli errori casuali.

GLM - Stima dei β

Il numero dei parametri spesso é $<<$ del numero di data point, per cui tra le infinite soluzioni del sistema si sceglie quella che minimizza l'errore residuale, cioé la stima dei minimi quadrati:

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$$

Nei casi in cui $(X^T X)$ risulti non invertibile, si utilizza la *Pseudoinversa di Monroe*.

GLM - Inferenza statistica(1/2)

- Per poter effettuare inferenza statistica sui valori restituiti dal GLM, occorre stimare la varianza del residuale.
- Si suppone che il rumore abbia una distribuzione *gaussiana*, per cui é possibile stimare la varianza tramite la *distribuzione chi quadrato*:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\epsilon^T \epsilon}{J-p} \sim \sigma^2 \frac{\chi^2_{J-p}}{J-p}$$

dove:

- ϵ é il rumore.
- J é il numero di data points.
- $p = rank(X)$ é il numero di parametri indipendenti introdotto.
- $J - p$ rappresenta il numero di gradi di libertá del GLM.

GLM - Inferenza statistica(2/2)

Se la matrice X é a rango pieno allora:

$$\hat{\beta} \sim \mathcal{N}(\beta, \sigma^2 (X^T X)^{-1})$$

Segue che qualunque combinazione lineare dei β, cioé un contrasto statistico segue la stessa distribuzione:

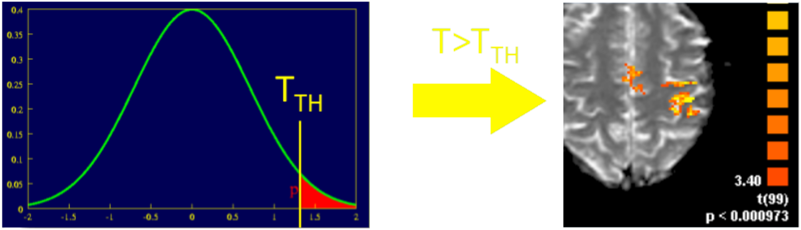
$$c^T \hat{\beta} \sim \mathcal{N}(c^T \beta, c^T \sigma^2 (X^T X)^{-1} c)$$

Pertanto, dopo la stima, si calcola direttamente il parametro T:

$$T = \frac{c^T \hat{\beta} - d}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^{-1} c}}$$

Grafico Inferenza

$$p = \int_{T_{TH}}^{\infty} t(T, v)\,dT$$



Sogliatura delle immagini statistiche

Sogliatura statistica

Generalmente, in statistica la sogliatura é un processo che permette di visualizzare i risultati di un esperimento maggiori di una soglia scelta.

Una soglia ben scelta consente di visualizzare solo i risultati piú significativi di un esperimento, eliminando in parte il rumore.

Spatial information enhancing

Lo spatial information enhancing é una tecnica particolarmente utile per la sogliatura di mappe statistiche derivate da FMRI:

- le informazioni spaziali vengono usate per aumentare l'autenticità di estese aree di segnale.
- le regioni del segnale sono infatti più estese del rumore e quindi trovare tali zone aumenta la possibilità che esse siano segnale e non artefatti.

Cluster-based Thresholding

Il cluster-based thresholding é l'approccio piú comune in neuroimaging:

- Consiste nel visualizzare solo i voxel che fanno parte di aree la cui estensione é $\geq$ di una soglia fissata.

Problemi:

- Necessitá di definire una soglia di clustering.
- Sogliatura di tipo *hard*.
- Difficoltá nel riconoscimento di eventuali *subcluster*.

Overview

TFCE

TFCE tenta di superare i problemi degli approcci precedenti.

- Input: Una mappa statistica di qualsiasi tipo(T, Z, F).
- Output: Una mappa statistica in cui il valore di ogni voxel é un punteggio che rappresenta il contributo spaziale del cluster di cui fa parte.

- Clustering dell'immagine intrinseco.

Assegnazione dei punteggi (1/2)

Il punteggio del voxel p viene stabilito dalla seguente formula:

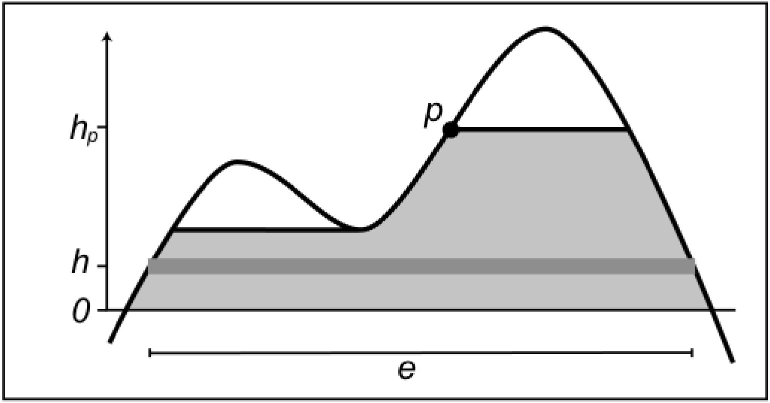
$$TFCE(p) = \int_{h=h_0}^{h_p} e(h)^E h^H dh$$

dove:

- h_p é il valore statistico del voxel p.
- $e(h)$ é l'area del cluster ad altezza h.
- E ed H sono costanti.

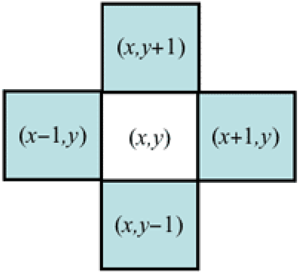
Questo integrale viene calcolato approssimandolo con una sommatoria ponendo $dh = 0.1$.

Assegnazione dei punteggi (2/2)

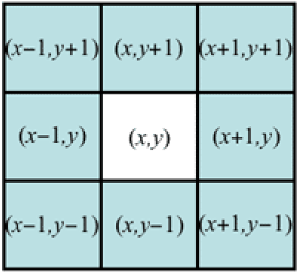


Calcolo estensione cluster (1/2)

- Il calcolo dell'estensione del cluster nel caso di immagini tridimensionali risulta essere piú complesso.
- Occorre controllare il vicinato di ogni voxel in base alla 26 connectivity.



4-neighbourhood



8-neighbourhood

Calcolo estensione cluster (2/2)

La nostra implementazione consiste in un semplice algoritmo:

1. Viene generata, a partire dall'immagine statistica, una mappa binaria in base alla soglia h corrente.

Calcolo estensione cluster (2/2)

La nostra implementazione consiste in un semplice algoritmo:

1. Viene generata, a partire dall'immagine statistica, una mappa binaria in base alla soglia h corrente.
2. Una visita in ampiezza della mappa binaria etichetta tutti i cluster.

$$\begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 3 & 3 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 2 & 2 \end{bmatrix}$$

Calcolo estensione cluster (2/2)

La nostra implementazione consiste in un semplice algoritmo:

1. Viene generata, a partire dall'immagine statistica, una mappa binaria in base alla soglia h corrente.
2. Una visita in ampiezza della mappa binaria etichetta tutti i cluster.

$$\begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 3 & 3 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 2 & 2 \end{bmatrix}$$

3. Per ogni voxel della mappa, il valore $e(h)$ é il numero di elementi presenti nel cluster di cui fa parte.

$$\begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 3 & 3 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 2 & 2 \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} 5 & 5 & 0 & 2 & 2 \\ 5 & 5 & 0 & 0 & 0 \\ 5 & 0 & 0 & 2 & 2 \end{bmatrix}$$

Scelta dei parametri E ed H (1/2)

Ricordando la formula di assegnazione dei punteggi:

$$TFCE(p) = \int_{h=h_0}^{h_p} e(h)^E h^H dh$$

- La scelta dei parametri E ed H risulta essere cruciale per avere dei punteggi coerenti.
- Tali parametri sono stati scelti in modo da adattarsi ad un ampio set di segnali e rumore.

Scelta dei parametri E ed H (2/2)

La scelta finale é stata $H = 2$ ed $E = 0.5$ poiché:

- Scegliere $H > 1$ ha il risultato di far si che gli score scalino piú che linearmente con l' "altezza" dei cluster.
  - Ció é desirabile in quanto vengono favoriti cluster di intensitá molto alta rispetto a quelli con intensitá piú bassa.
- Scegliere $E < 1$ fa si che il risultati scali meno che linearmente con la "larghezza" dei cluster.
  - Ció é desirabile specie con h molto basso poiché é probabile che ci siano pochi cluster di dimensioni molto grandi, che forniscono poca informazione spaziale.

Sogliatura esplicita

- L'algoritmo TFCE produce un'immagine con gli score calcolati sull'immagine originale.

Sogliatura esplicita

- L'algoritmo TFCE produce un'immagine con gli score calcolati sull'immagine originale.
- Tuttavia, l'immagine prodotta manca di *valenza statistica*.

Sogliatura esplicita

- L'algoritmo TFCE produce un'immagine con gli score calcolati sull'immagine originale.
- Tuttavia, l'immagine prodotta manca di *valenza statistica*.
- Per calcolare la valenza statistica dell'immagine degli score, occorre calcolare i p-value per ogni voxel.

Sogliatura esplicita

- L'algoritmo TFCE produce un'immagine con gli score calcolati sull'immagine originale.
- Tuttavia, l'immagine prodotta manca di *valenza statistica*.
- Per calcolare la valenza statistica dell'immagine degli score, occorre calcolare i p-value per ogni voxel.
- Essendo TFCE una particolare statistica che sfrutta informazioni spaziali, é possibile calcolare i p-value effettuando il test delle permutazioni sull'esperimento originale.

Test delle permutazioni applicato al GLM single study(1/2)

- Il GLM asserisce che il comportamento di ogni voxel puó essere descritto dalla legge $Y = \beta X + \epsilon$.

Test delle permutazioni applicato al GLM single study(1/2)

- Il GLM asserisce che il comportamento di ogni voxel puó essere descritto dalla legge $Y = \beta X + \epsilon$.
- Sotto l'ipotesi nulla $\mathcal{H}_0 : \beta = 0 \implies Y = \epsilon$, cioé i dati sono puro rumore.

Test delle permutazioni applicato al GLM single study(1/2)

- Il GLM asserisce che il comportamento di ogni voxel puó essere descritto dalla legge $Y = \beta X + \epsilon$.
- Sotto l'ipotesi nulla $\mathcal{H}_0 : \beta = 0 \implies Y = \epsilon$, cioé i dati sono puro rumore.
- Sotto questa ipotesi, i voxel osservati Y possono essere quindi permutati.

Test delle permutazioni applicato al GLM single study(1/2)

- Il GLM asserisce che il comportamento di ogni voxel puó essere descritto dalla legge $Y = \beta X + \epsilon$.
- Sotto l'ipotesi nulla $\mathcal{H}_0 : \beta = 0 \implies Y = \epsilon$, cioé i dati sono puro rumore.
- Sotto questa ipotesi, i voxel osservati Y possono essere quindi permutati.
- In caso di assenza di variabili di disturbo, permutare i predittori e' equivalente:

$$PY = X\beta + \epsilon \iff Y = P'X\beta + P'\epsilon$$

Test delle permutazioni applicato al GLM single study(2/2)

- Data la *permutabilitá* garantita dall'ipotesi nulla, i dati osservati possono derivare in maniera equiprobabile da qualsiasi condizione sperimentale.

Test delle permutazioni applicato al GLM single study(2/2)

- Data la *permutabilitá* garantita dall'ipotesi nulla, i dati osservati possono derivare in maniera equiprobabile da qualsiasi condizione sperimentale.
- Ció vale anche per la statistica calcolata a partire dai dati.

Test delle permutazioni applicato al GLM single study(2/2)

- Data la *permutabilitá* garantita dall'ipotesi nulla, i dati osservati possono derivare in maniera equiprobabile da qualsiasi condizione sperimentale.
- Ció vale anche per la statistica calcolata a partire dai dati.
- La distribuzione delle permutazioni é quindi l'insieme delle statistiche calcolate dalle possibili permutazioni dei dati di partenza.

Test delle permutazioni applicato al GLM single study(2/2)

- Data la *permutabilitá* garantita dall'ipotesi nulla, i dati osservati possono derivare in maniera equiprobabile da qualsiasi condizione sperimentale.
- Ció vale anche per la statistica calcolata a partire dai dati.
- La distribuzione delle permutazioni é quindi l'insieme delle statistiche calcolate dalle possibili permutazioni dei dati di partenza.
- Tale distribuzione ci consente di formalizzare la probabilitá di un certo risultato.

P-value

Il P-value é la proporzione dei valori statistici nella distribuzione delle permutazioni che sono maggiori o uguali del valore osservato nell'esperimento.

Test delle permutazioni - Casi particolari

Il semplice modello appena visto puó essere esteso a diversi casi:

- Il modello di Freedman-Lane tiene conto di variabili di disturbo, ed é quello utilizzato dall'algoritmo *Randomise*.
- Negli studi di gruppo, il caso é ancora piú semplice: i blocchi di permutazione sono definiti dai pazienti.

Per ulteriori approfondimenti consultare:

Permutation inference for the general linear model

Overview

Metodo di montecarlo per la sogliatura basata su cluster

Il metodo prende in input una soglia di significatività α e restituisce la taglia del cluster a cui sogliare.

- Vengono generate n mappe statistiche random con il metodo di Montecarlo
- Od ogni mappa viene applicato uno smoothing spaziale calcolato sulla mappa di input
- Si sceglie la taglia t tale che la probabilità di osservare cluster generati casualmente di taglia maggiore di t sia uguale ad α

Il valore così ottenuto viene utilizzato per la sogliatura basata su cluster.

Bonferroni(1/2)

In statistica la **correzione di Bonferroni** viene utilizzata per contrastare il problema dei confronti multipli.

Cercando di mantenere il **familywise error rate**(FWER) all'interno di una determinata soglia. L'FWER é la probabilitá di effettuare

errori di Tipo 1 "falsi positivi" su tutte le ipotesi quando si effettuano test multipli.

Bonferroni(2/2)

Se si sta svolgendo l'esperimento con m ipotesi, un modo per mantenere l'FWER é quello di testare ogni ipotesi individualmente con una significanza statistica di $1/m$ moltiplicato per il livello massimo desiderato.

Quindi, se vogliamo un *p-value* totale di α, la correzione di Bonferroni testerá ogni singolo esperimento con un valore di α/m e rifiuterá l'ipotesi nulla se il p-value di quell'esperimento é minore di tale valore.

False Discovery Rate (1/2)

Il **False Discovery Rate** come la correzione di Bonferroni si prefigge l'obiettivo di contrastare il problema dei confronti multipli.

La procedura per il controllo FDR è stata creata per gestire la proporzione attesa di rifiuto dell'ipotesi nulla, che però sarebbe stato sbagliato rifiutare (false discoveries).

La procedura FDR fornisce un controllo meno stringente sugli errori di *Tipo 1* rispetto a Bonferroni.

False Discovery Rate (2/2)

Sia:

- V il numero di falsi positivi (Errori di Tipo 1)
- S il numero di veri positivi
- $R = V + S$

La FDR è definita:

$$FDR = E\left[\frac{V}{S+V}\right] = E\left[\frac{V}{S+V}\right]$$

dove $\frac{V}{R} = 0$ quando $R = 0$.

Avendo $H_1 \dots H_m$ test sull'ipotesi nulla e $p_1 \dots p_m$ *p-value* corrispondenti. Ordiniamo i *p-value* in ordine crescente; il *p-value* più piccolo corrisponde al test con valore statistico più alto.

La procedura Benjamini–Hochberg controlla il false discovery rate (al livello α) con i seguenti passi:

1. Per un dato α, trova il più grande k per cui: $p_k \leq \frac{k}{m}\alpha$
2. Rifiuta l'ipotesi nulla (accetta come discovery vere) tutte i test $H_i \dot{H}_k$

La procedura di Benjamini–Hochberg è valida quando i m test sono indipendenti e soddisfa anche la seguente equazione:

$$FDR \leq \frac{m_0}{m}\alpha \leq \alpha$$

Overview

Suddivisione del codice

I file principali che compongono il plugin sono:

- Tfce.cpp
- Utilities.cpp

Tfce è il core del plugin, dove avviene il calcolo dei punteggi.

Utilities contiene tutte le funzioni di supporto.

Funzioni pubbliche (1/3)

L'unica funzione che viene esposta dal file **Tfce.h** è:

```
float * tfce_score(float * map, int dim_x, int dim_y,
    int dim_z, float E, float H, float dh);
```

Funzioni pubbliche (2/3)

Le funzioni che espone **Utilities.h** sono:

```
void findMinMax(float *map, int n, float *min, float
    *max, float * range);

int * getBinaryVector(float * map, int n, int
    (*confront)(float, float), float value, int *
    numOfElementsMatching);
```

Funzioni pubbliche (3/3)

```
float * fromBinaryToRealVector(float * map, int n, int
    * binaryVector);

float * fill0(int n);

void apply_function(float * vector, int n, float (*
    operation) (float a, float b), float argument);

int linearIndexFromCoordinate(int x, int y, int z, int
    max_x, int max_y);

void coordinatesFromLinearIndex(int index, int max_x,
    int max_y, int * x, int * y, int * z);

float * copyAndConvertIntVector(int * vector, int n);
```

Funzione tfce score

```
float * tfce_score(float * map, int dim_x, int dim_y,
    int dim_z, float E, float H, float dh){
findMinMax(map, n, &minData, &maxData, &rangeData);
precision = rangeData/dh;
if (precision > 200) {
increment = rangeData/200;
} else{
increment = rangeData/precision;
}
steps = ceil((maxData - minData) / (increment));
#pragma omp parallel for
for (i = 0; i < steps; i++) {
 computeTfceIteration(minData + i*increment, map, n,
     dim_x, dim_y, dim_z, E, H, dh, toReturn);
}
return toReturn;
}
```

Funzione computeTfceIteration (1/3)

```
void computeTfceIteration(float h, float * map, int n,
    int dim_x, int dim_y, int dim_z, float E, float H,
    float dh, float * toReturn){
int * indexMatchingData = getBinaryVector(map, n,
    moreThan, h, &numOfElementsMatching);
clustered_map = find_clusters_3D(indexMatchingData,
    dim_x, dim_y, dim_z, n, &num_clusters);
extent_map = new int[n];
for (j = 0; j < n; ++j){
extent_map[j] = 0;
}
delete [] indexMatchingData;
```

Funzione computeTfceIteration (2/3)

```
for (i = 1; i <= num_clusters; ++i) {
numOfElementsMatching = 0;
for (j = 0; j < n; ++j){
    if(clustered_map[j] == i)
        numOfElementsMatching++;
}
for (j = 0; j < n; ++j) {
   if(clustered_map[j] == i)
       extent_map[j] = numOfElementsMatching;
}
}
```

Funzione computeTfceIteration (3/3)

```
clustered_map_float =
    copyAndConvertIntVector(extent_map, n);
apply_function(clustered_map_float, n, elevate, E);
apply_function(clustered_map_float, n, multiply,
    pow(h, H));
apply_function(clustered_map_float, n, multiply, dh);
for (i = 0; i < n; ++i) {
#pragma omp atomic
    toReturn[i] += (clustered_map_float[i]);
}
delete[] clustered_map_float;
delete[] clustered_map;
delete[] extent_map;
```

Funzione getBinaryVector

Questa funzione emula il risultato del costrutto Matlab (matrice <condizione> valore).

```
int * getBinaryVector(float * map, int n, int
    (*confront)(float, float), float value, int *
    numOfElementsMatching){
    int * binaryVector = new int [n];
    (*numOfElementsMatching) = 0;
    int i;
    for (i = 0; i < n; ++i) {
        if(confront(map[i],value)){
            binaryVector[i] = 1;
            (*numOfElementsMatching)++;
        }
        else
            binaryVector[i] = 0;
    }
    return binaryVector;
}
```

Calcolo dell'estensione dei cluster

La funzione **find_cluster_3D**:

```
int * find_clusters_3D(int * binaryVector, int dim_x,
    int dim_y, int dim_z, int n, int * num_clusters)
```

restituisce la mappa dei cluster trovati utilizzando la **26-connectivity** nell'immagine binaria fornita in input.

E' stato utilizzata la specifica OpenMP per rendere il calcolo degli score più veloce.

OpenMP (Open Multiprocessing) è un API multipiattaforma per la creazione di applicazioni parallele su sistemi a memoria condivisa.

Il comando:
#pragma omp parallel for
viene utilizzato per rendere un for parallelo.

Il comando:
#pragma omp atomic
invece viene utilizzato per rendere un istruzione atomica.

Abbiamo deciso di utilizzare, OMP perché l'effort per utilizzarlo é praticamente nullo, e le prestazioni sono ottime.

Inoltre essendo che l'implementazione dei *Thread* in *C* cambia tra Windows e Linux, si sarebbe reso necessario modificare il codice per renderlo funzionante su entrambe le piattaforme.

Overview

Overview