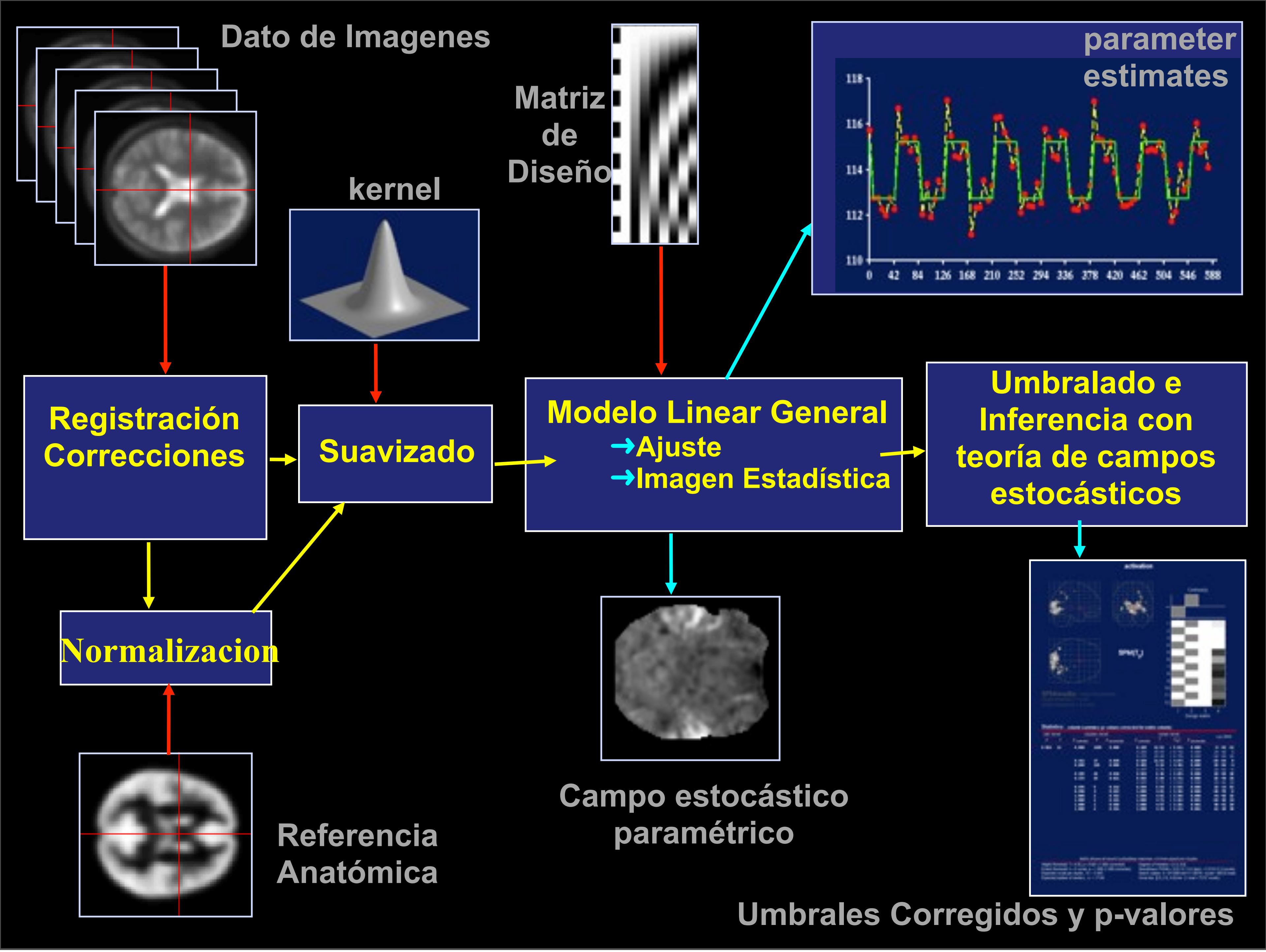
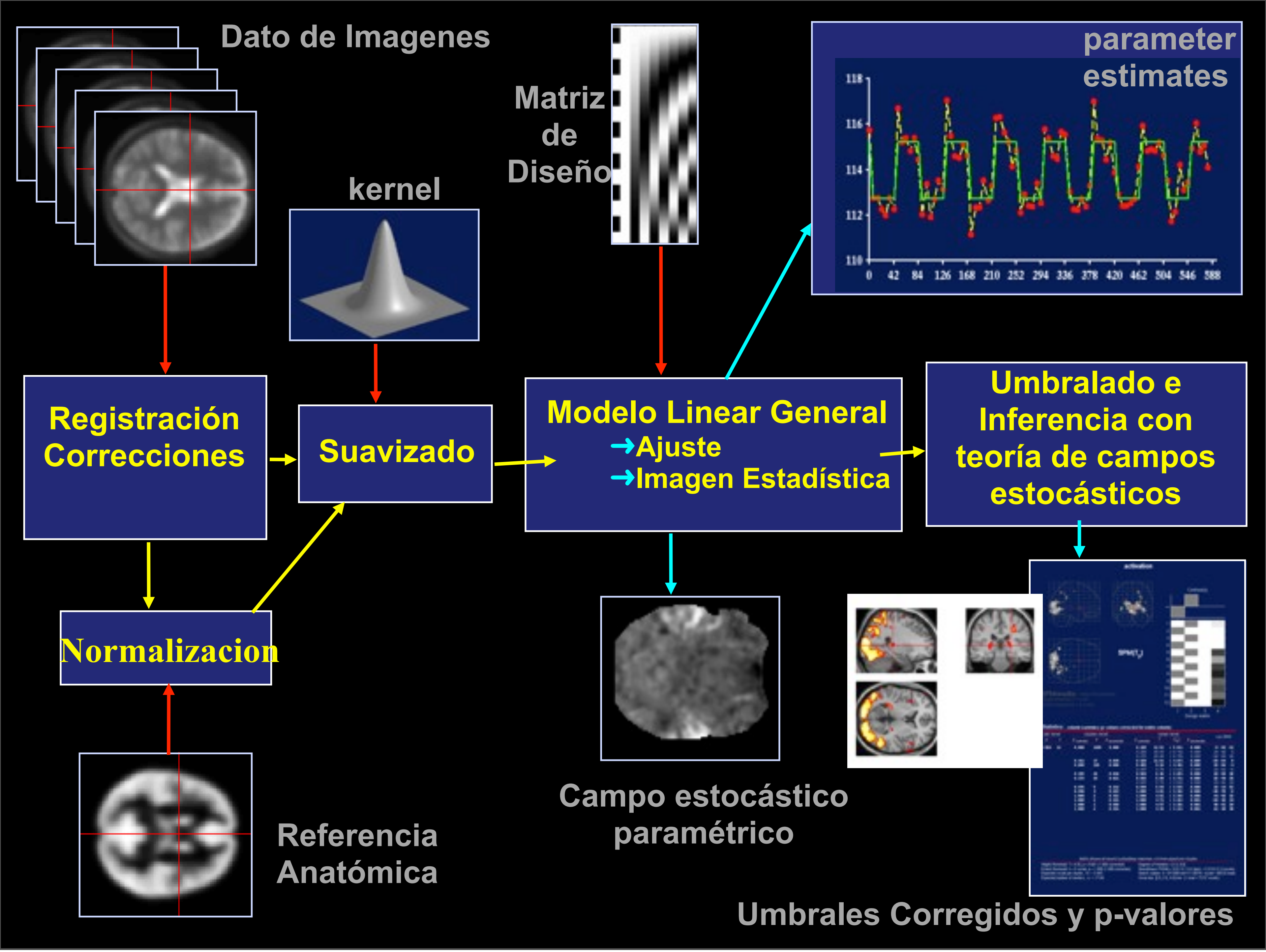
Inferencia Estadística y Modelos Poblacionales

Demián Wassermann
Departamento de Radiología
Harvard Medical School & Brigham and Women's Hospital
(Adaptado de la presentación de Thomas Nichols, University of Warwick)



Dato de Imagenes
Matriz
de
Diseño
kernel
parameter
estimates
118
116
114
112
110
0 42 84 126 168 210 252 294 336 378 420 462 504 546 588
Registración
Correcciones
Suavizado
Modelo Linear General
→Ajuste
→Imagen Estadística
Umbralado e
Inferencia con
teoría de campos
estocásticos
Normalizacion
Campo estocástico
paramétrico
Referencia
Anatómica
Umbrales Corregidos y p-valores

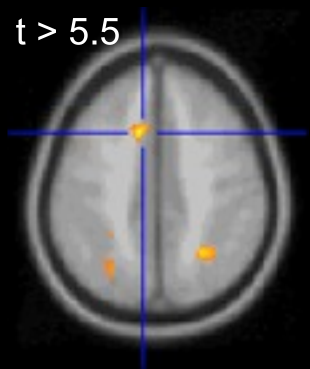

Dato de Imagenes
kernel
Matriz
de
Diseño
parameter
estimates
Registración
Correcciones
Suavizado
Modelo Linear General
→Ajuste
→Imagen Estadística
Umbralado e
Inferencia con
teoría de campos
estocásticos
Normalizacion
Campo estocástico
paramétrico
Referencia
Anatómica
Umbrales Corregidos y p-valores

Evaluando un Estadístico

Evaluando Imágenes Estadísticas

¿Donde está la señal?

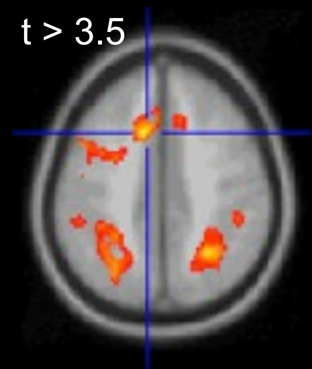
Umbral Alto



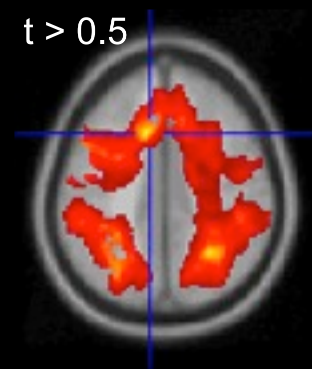
Buena Especificidad

Bajo Poder (riesgo de falsos negativos)

Umbral Medio



Umbral Bajo

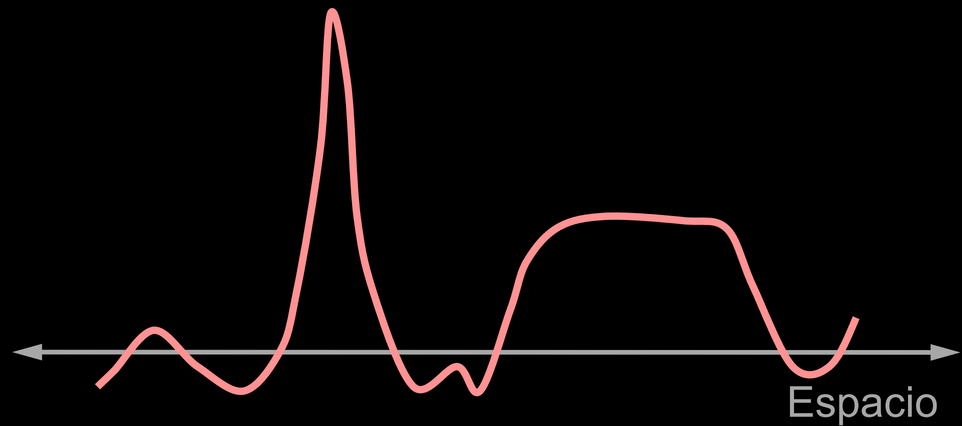


Baja Especificidad (riesgo de falsos positivos)

Buen Poder

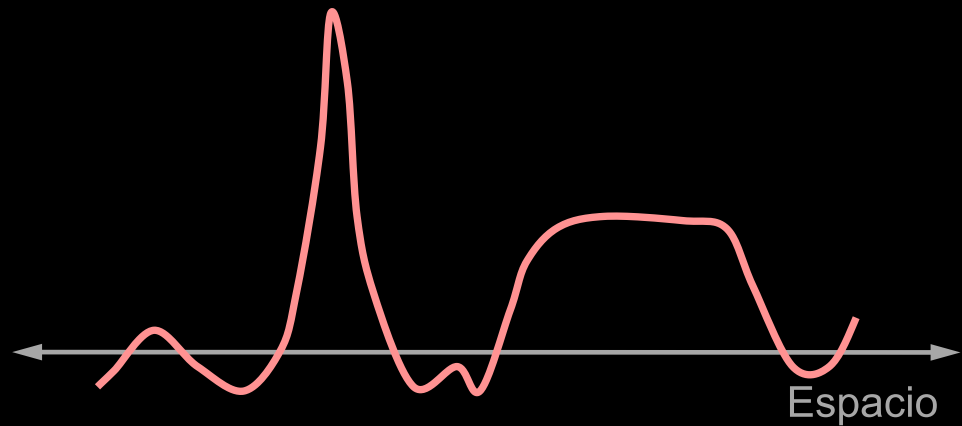
…¿porqué umbralar?

Inferencia Ideal: Objetivos Utópicos



Inferencia Ideal: Objetivos Utópicos

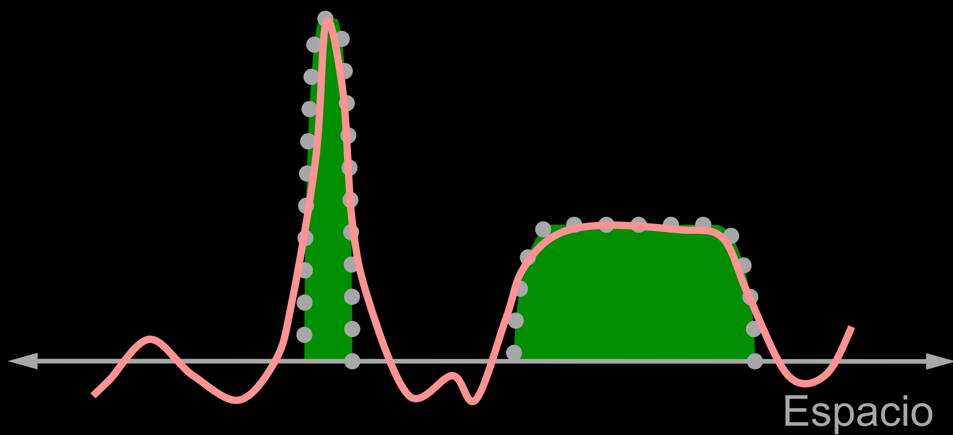
- No Umbralar, modelar la señal



Tuesday, November 12, 13

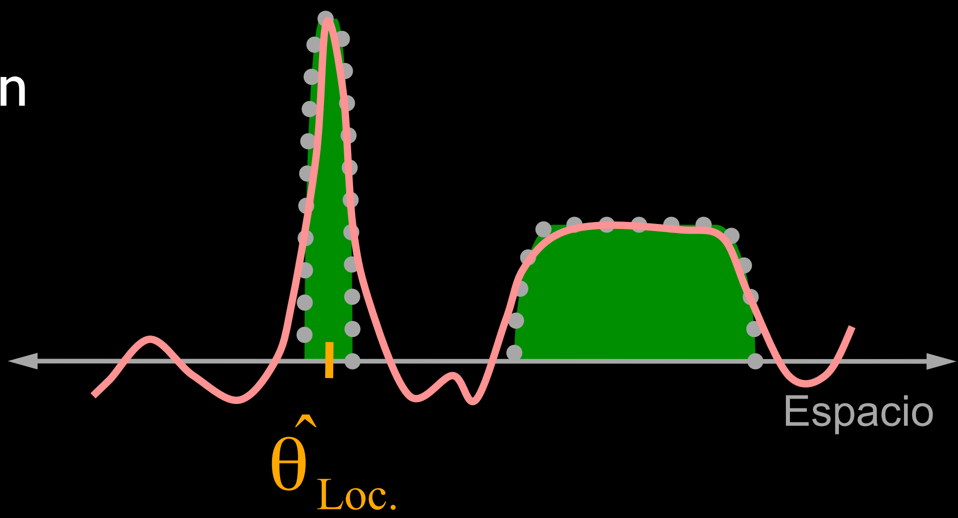
Inferencia Ideal: Objetivos Utópicos

- No Umbralar, modelar la señal



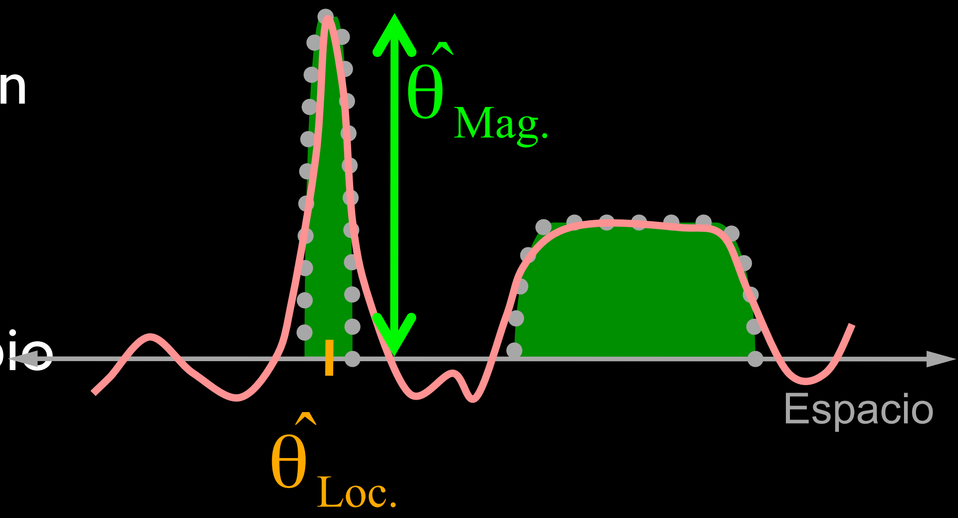
Inferencia Ideal: Objetivos Utópicos

- No Umbralar, modelar la señal
  - ¿Localización?
    - Estimadores e ICs en ubicación (x,y,z)



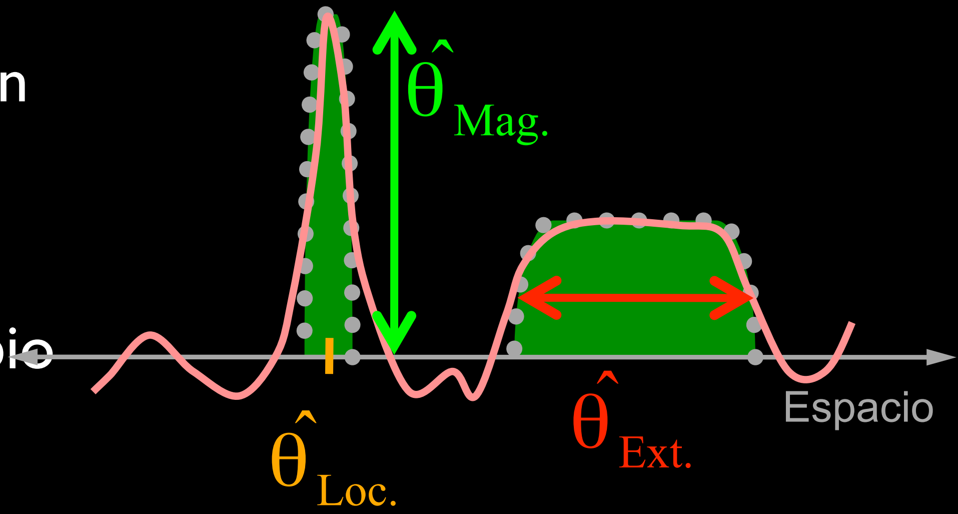
Inferencia Ideal: Objetivos Utópicos

- No Umbralar, modelar la señal
  - ¿Localización?
    - Estimadores e ICs en ubicación (x,y,z)
  - ¿Magnitud?
    - ICs en el % de cambio



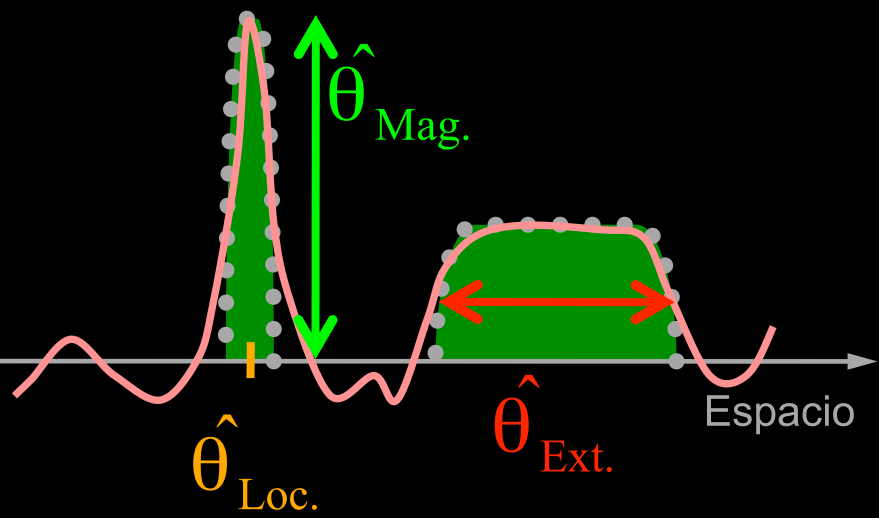
Inferencia Ideal: Objetivos Utópicos

- No Umbralar, modelar la señal
  - ¿Localización?
    - Estimadores e ICs en ubicación (x,y,z)
  - ¿Magnitud?
    - ICs en el % de cambio
  - ¿Extensión?
    - Estimadores e IC del volumen de la señal
    - Robusto a la selección de modelo de agrupamiento



Inferencia Ideal: Objetivos Utópicos

- No Umbralar, modelar la señal
  - ¿Localización?
    - Estimadores e ICs en ubicación (x,y,z)
  - ¿Magnitud?
    - ICs en el % de cambio
  - ¿Extensión?
    - Estimadores e IC del volumen de la señal
    - Robusto a la selección de modelo de agrupamiento
- ...esto requiere un modelo espacial específico



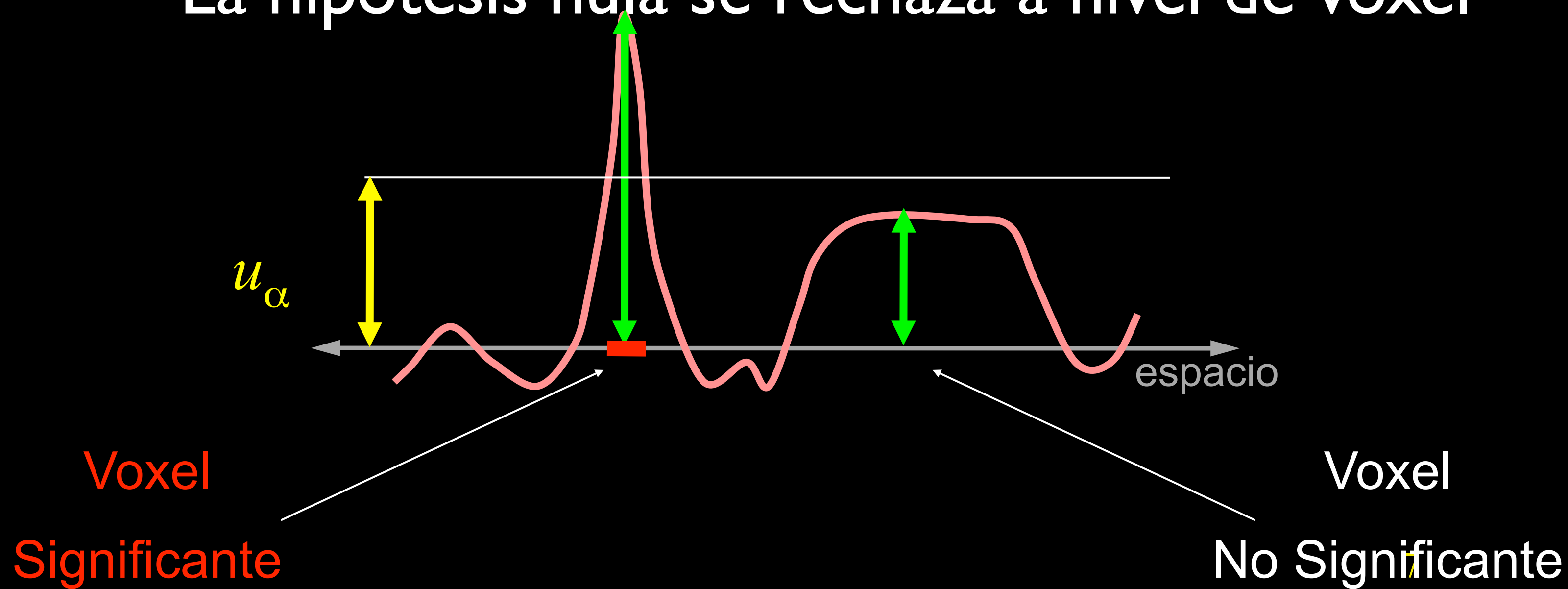
Tuesday, November 12, 13

Inferencia en la vida real

- Localización
  - Maximo local – *sin inferencia*
  - Centro de masa – *sin inferencia*
    - Sensible al umbralado para definir la burbuja
- Magnitud
  - Intensidad Local Máxima – P-valores (y ICs)
- Extensión
  - Volumen del Grupo – P-Valor, sin ICs
    - Sensible al umbralado para definir la burbuja

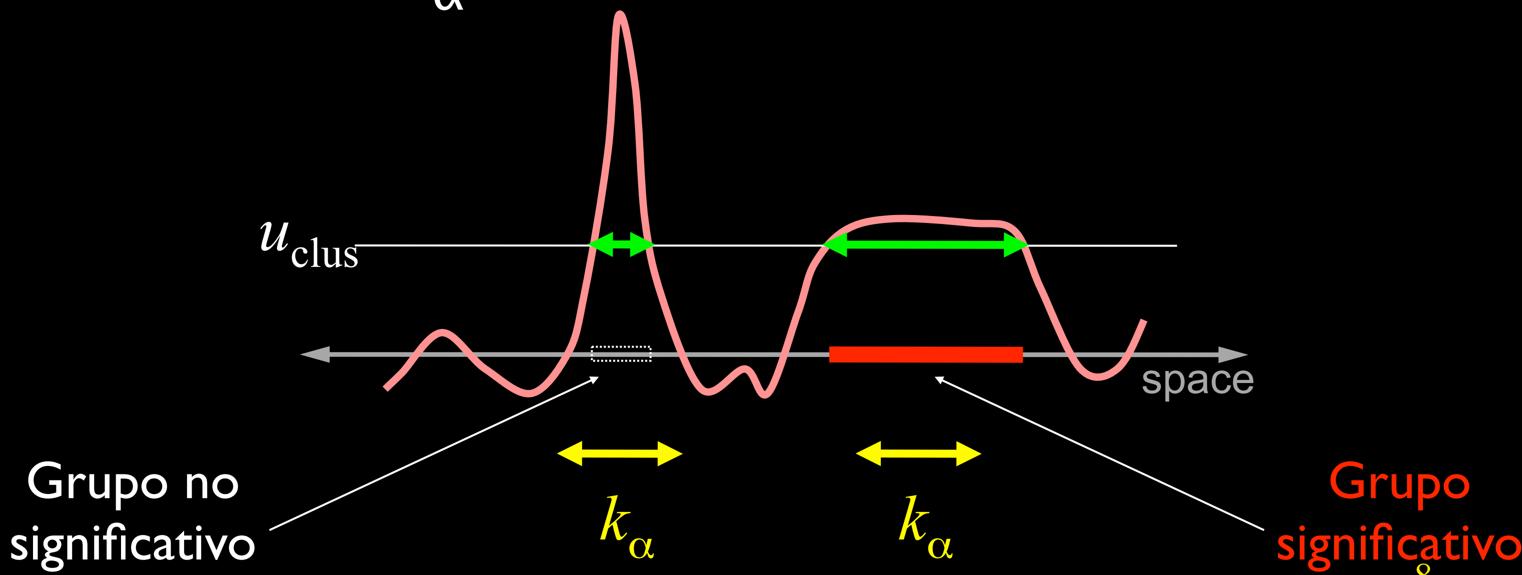
Inferencia a nivel voxel

- Seleccionar voxels sobre un umbral de nivel de α, u_{α}
- La mejor especificidad espacial
  - La hipótesis nula se rechaza a nivel de voxel



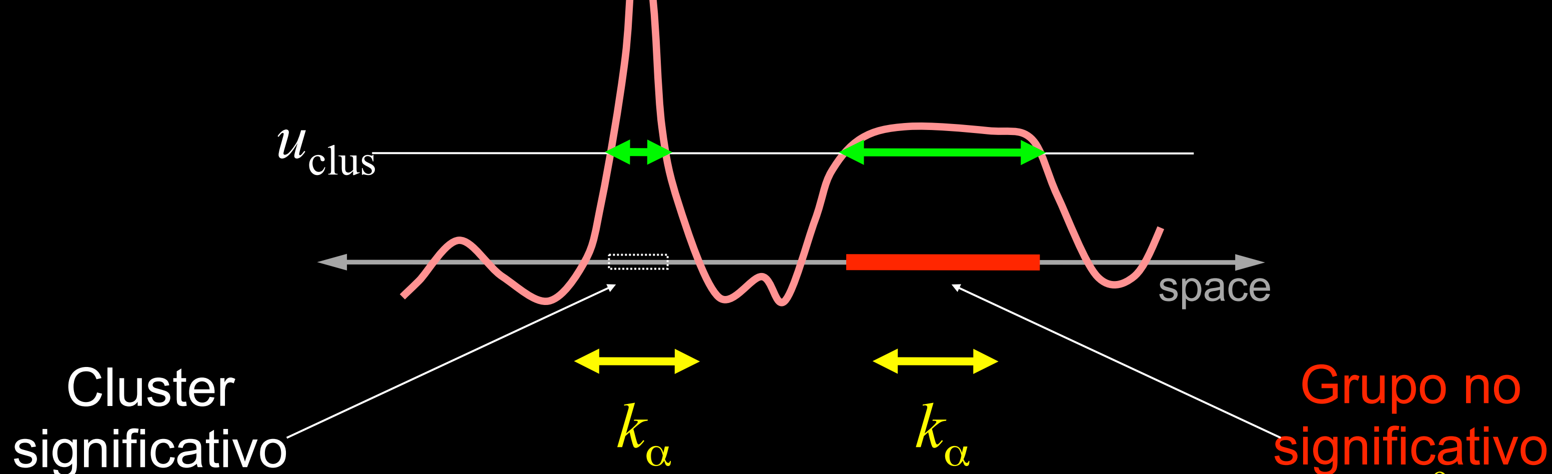
Inferencia de Grupos

- Proceso de dos pasos
  - Definir agrupamientos y un umbral u_{clus}
  - Retener grupos más grandes que un nivel α a u umbral k_{α}



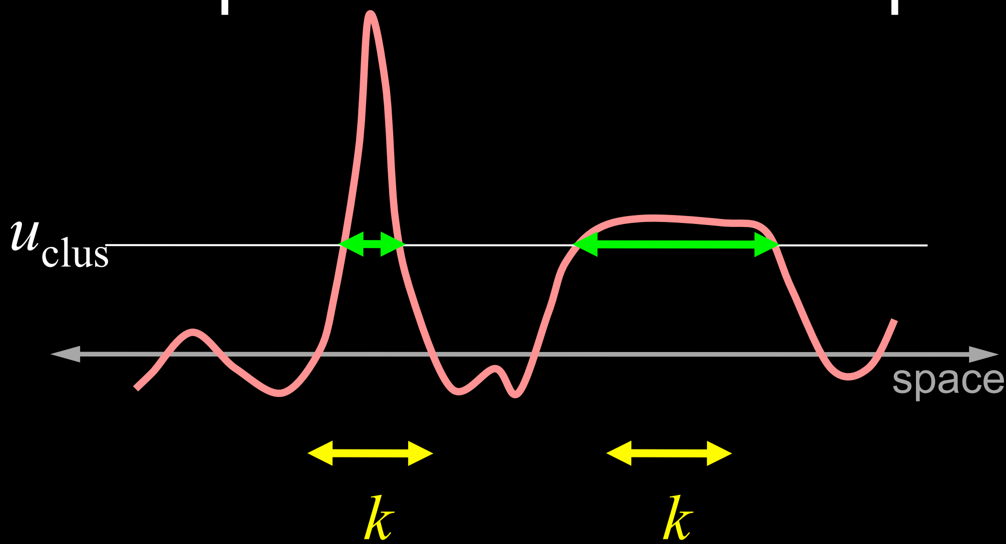
Inferencia de Grupos

- Tipicamente más sensible
- La especificidad espacial es peor
  - La hipótesis nula se rechaza por grupo
  - Solo significa que uno o más voxels en el cluster están activos



Inferencia a nivel conjuntos

- Contar el número de burbujas *c*
  - Considerar la burbuja de tamaño mínimo *k*
- La peor especificidad espacial
  - Uno solo puede considerar la hipótesis global

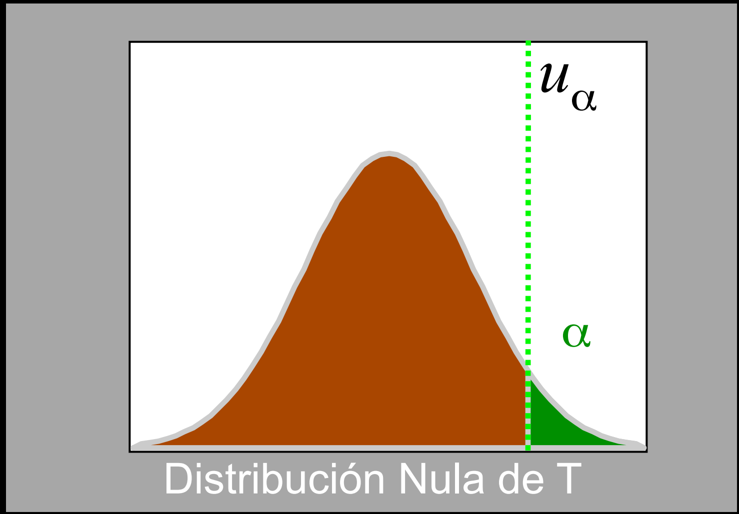


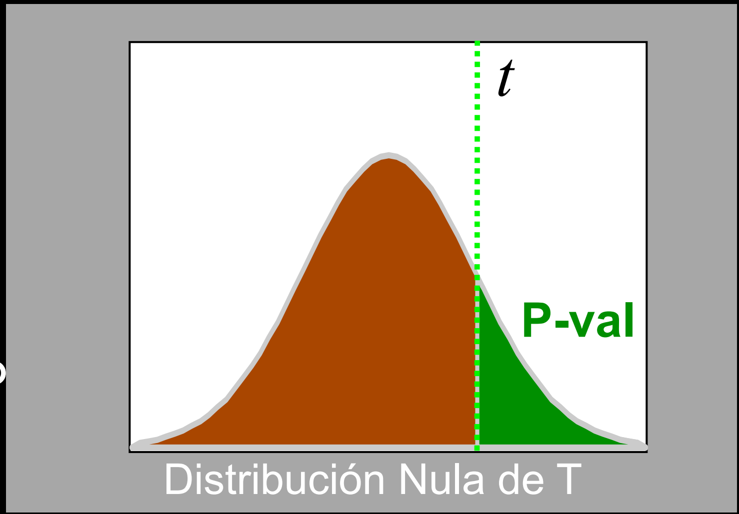
Con *c* = 1; sólo hay 1 grupo más grande que k

Comparaciones Múltiples...

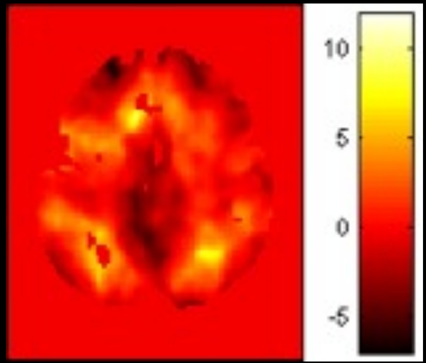
Test de Hipótesis

- Hipótesis Nulas H_0
- Estadístico del test T
  – t realización observada de T
- *Nivel de* α
  – Nivel aceptable de falsos positivos (FP)
  – Nivel $\alpha = P(\, T > u_\alpha \mid H_0 \,)$
  – Umbral u_α controla FP
- P-valor
  – Evaluación de t asumiendo H_0
  – $P(\, T > t \mid H_0 \,)$
    - Prob. de obtener t en otro experimento



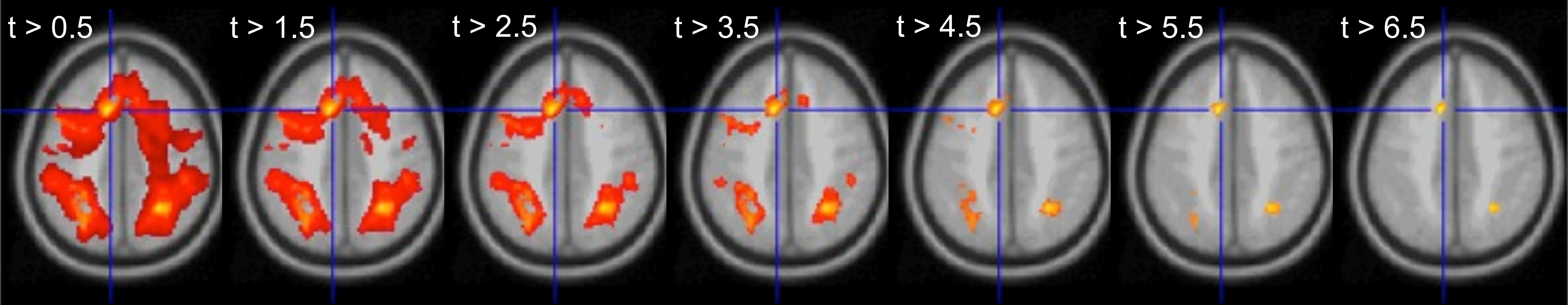


Problema de las Comparaciones Múltiples



- ¿Cual de los 100,000 voxels es señal?
  - α=0.05 ⇒ 5,000 falsos positivos

- ¿Cuál de los (al azar, ej.) 100 grupos es significativo?
  - α=0.05 ⇒ 5 grupos con falsos positivos



Measuring False Positives

- Familywise Error Rate (FWER)
  - Error de la Familia
    - Existencia de uno o mas falsos posiivos
  - FWER is probability of familywise error
- False Discovery Rate (FDR)
  - FDR = E(V/R)
  - R voxels declarados activos, V falsamente entonces
    - Realizaciónde la razón de falsos descubrimientos: V/R

Bonferroni

- Para un Estadístico T...
  - T_i i^{th} voxel de la imagen estadística T
- ...usar $\alpha = \alpha_0/V$
  - α_0 nivel FWER (e.g. 0.05)
  - V numero de voxels
  - u_α α-level umbral estadístico, $P(T_i \geq u_\alpha) = \alpha$
- Por la desigualdad de Bonferroni...

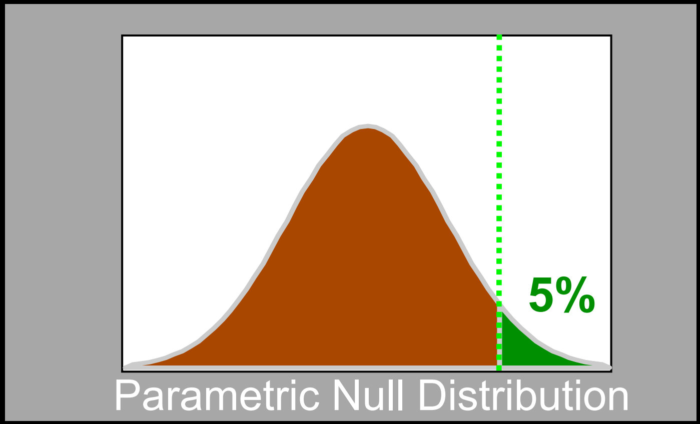
$$
\begin{aligned}
\text{FWER} &= P(\text{FWE}) \\
&= P(\cup_i \{T_i \geq u_\alpha\} \mid H_0) \\
&\leq \textstyle\sum_i P(T_i \geq u_\alpha \mid H_0) \\
&= \textstyle\sum_i \alpha
\end{aligned}
$$

Muy conservativo con correlaciones

Independiente: V tests
Algo de dep.: ? tests
Dependencia total.: 1 test

Inferencia no Paramétrica

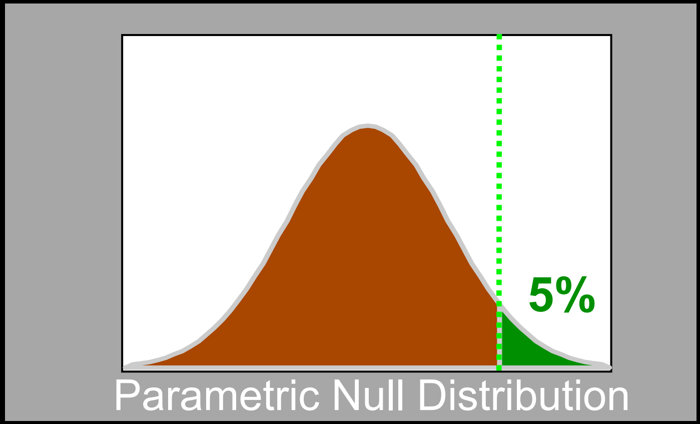
- Metodos Paramétricos
  - Se asume la distribución bajo la hipótesis nula
  - Necesitamos saber os p-valores, u_α



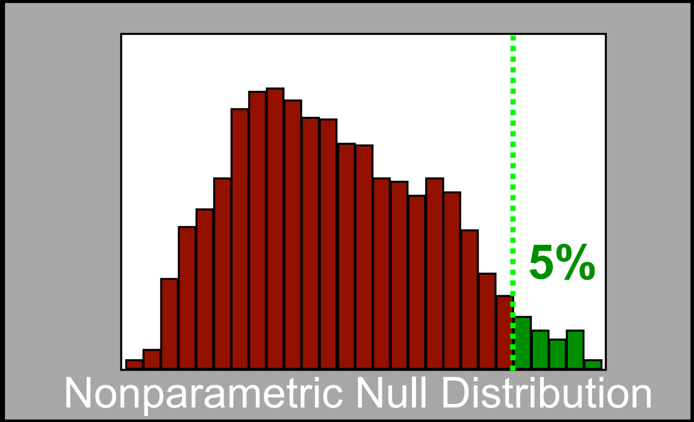
- Metodos no parametricos
  - Usamos los datos para la distribución
  - Cualquier estadístico vale

Inferencia no Paramétrica

- Metodos Paramétricos
  - Se asume la distribución bajo la hipótesis nula
  - Necesitamos saber os p-valores, u_α



- Metodos no parametricos
  - Usamos los datos para la distribución
  - Cualquier estadístico vale



TCE vs Bonf. vs Perm.

		t Threshold (0.05 Corrected)		
	df	RF	Bonf	Perm
Verbal Fluency	4	4701.32	42.59	10.14
Location Switching	9	11.17	9.07	5.83
Task Switching	9	10.79	10.35	5.10
Faces: Main Effect	11	10.43	9.07	7.92
Faces: Interaction	11	10.70	9.07	8.26
Item Recognition	11	9.87	9.80	7.67
Visual Motion	11	11.07	8.92	8.40
Emotional Pictures	12	8.48	8.41	7.15
Pain: Warning	22	5.93	6.05	4.99
Pain: Anticipation	22	5.87	6.05	5.05

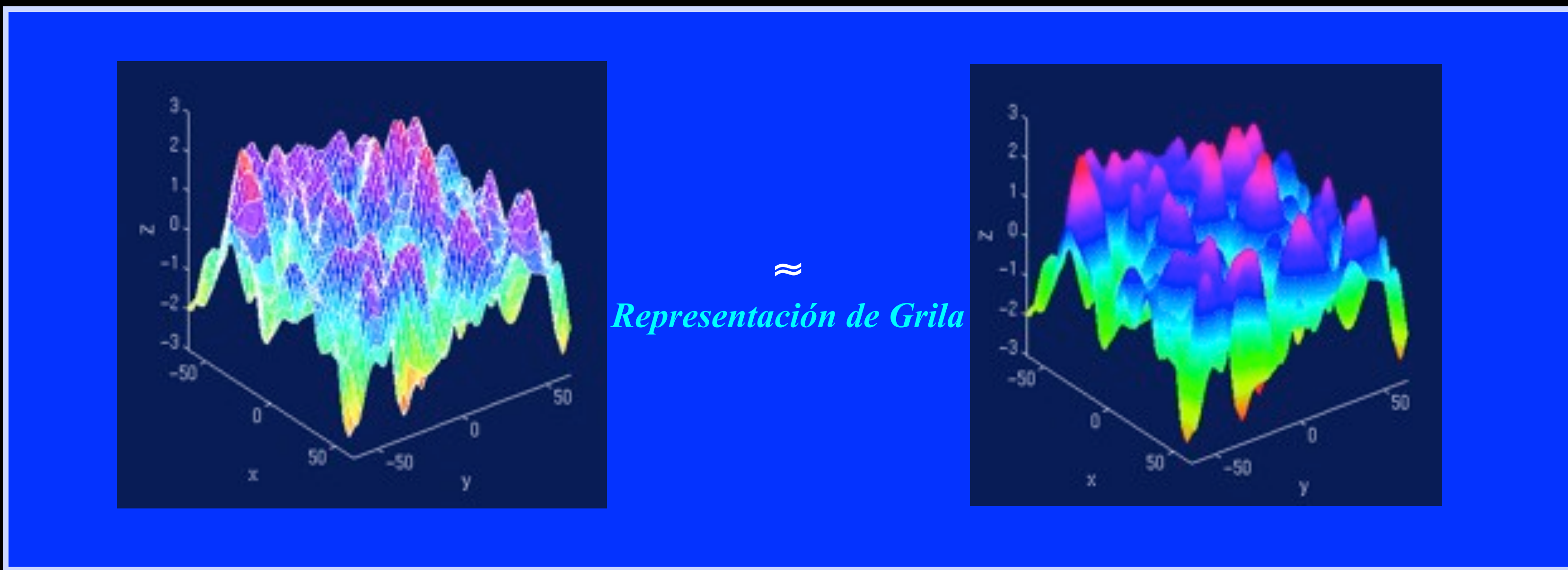
TCE vs Bonf. vs Perm.

			No. Significant Voxels (0.05 Corrected)		
			t		SmVar *t*
	df	RF	Bonf	Perm	Perm
Verbal Fluency	4	0	0	0	0
Location Switching	9	0	0	158	354
Task Switching	9	4	6	2241	3447
Faces: Main Effect	11	127	371	917	4088
Faces: Interaction	11	0	0	0	0
Item Recognition	11	5	5	58	378
Visual Motion	11	626	1260	1480	4064
Emotional Pictures	12	0	0	0	7
Pain: Warning	22	127	116	221	347
Pain: Anticipation	22	74	55	182	402

Teoría de Campos Aleatorios

Enfoque SPM: Campos Aleatorios…

- Consideramos la imagen como una grilla representando un campo aleatorio
- Usamos resultados de campos aleatorios



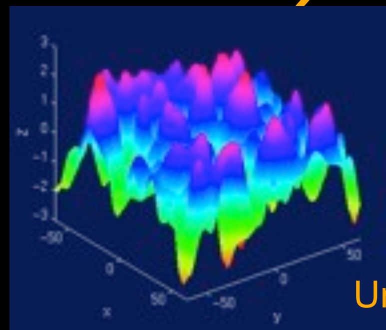
Soluciones FWER PCM: Teoría de Campos Aleatorios

- Característica de Euler χ_u
  - Medida Topológica
    - #burbujas - #agujeros
  - Si el umbral es alto, solo contamos burbujas
  - FWER = P(Max voxel $\geq u \mid H_o$)

$$= \text{P(Una o más burb.} \mid H_o)$$
$$\approx P(\chi_u \geq 1 \mid H_o)$$
$$\approx E(\chi_u \mid H_o)$$

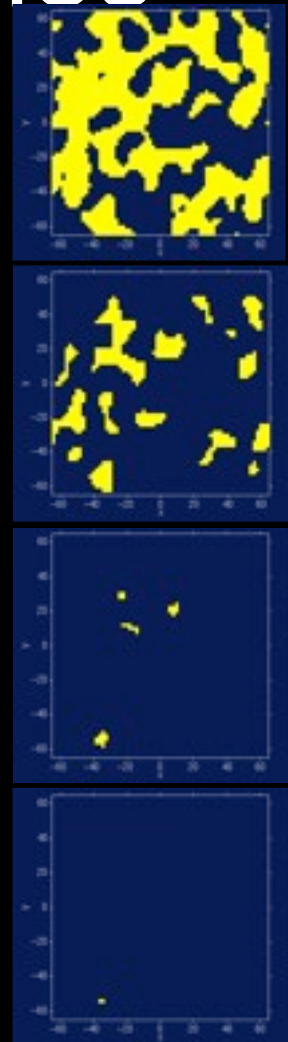
Sin agujeros

Nunca más de una burbuja



Umbral

Campo Aleatorio

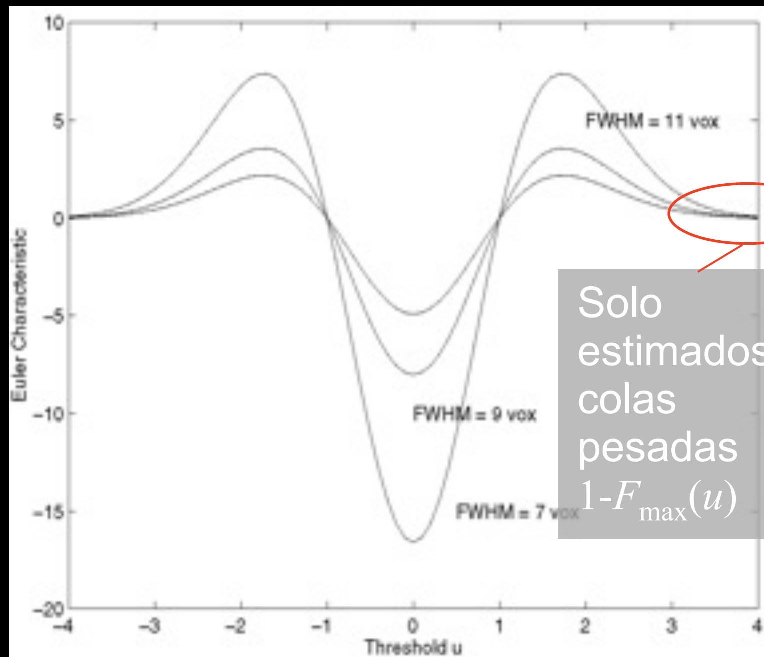


Suprathreshold Sets

Detalles TCA:
Esperanza de la Carac. de Euler

$$E(\chi_u) \approx \lambda(\Omega)\ \ |\Lambda|^{1/2}\ (u^2 - 1)\ \exp(-u^2/2)\ /\ (2\pi)^2$$

- Ω → *Buscamos en el dominio* $\Omega \subset R^3$
- $\lambda(\Omega)$ → *volumen*
- $|\Lambda|^{1/2}$ → *aspereza*



Solo estimados de colas pesadas $1\text{-}F_{\max}(u)$

- *Hipótesis*
  - *Normal Multivariada*
  - *Estacionaria**
  - *ACF dos veces diferenciable en 0*

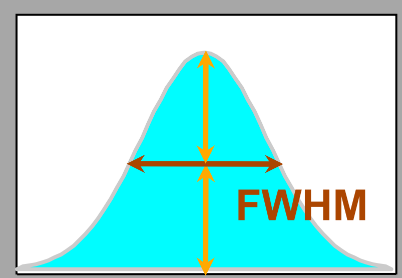
* *Estacionaria*
  - *Resultados válidos sin la hipótesis*
  - *Más precisos con ella*

Random Field Theory
Smoothness

- $E(\chi_u)$ depende de $|\Lambda|^{1/2}$
  - Λ matriz de aspereza:

$$\Lambda = \mathrm{Var}\left(\frac{\partial G}{\partial(x,y,z)}\right) = \begin{pmatrix} \mathrm{Var}\left(\frac{\partial G}{\partial x}\right) & \mathrm{Cov}\left(\frac{\partial G}{\partial x}, \frac{\partial G}{\partial y}\right) & \mathrm{Cov}\left(\frac{\partial G}{\partial x}, \frac{\partial G}{\partial z}\right) \\ \mathrm{Cov}\left(\frac{\partial G}{\partial y}, \frac{\partial G}{\partial x}\right) & \mathrm{Var}\left(\frac{\partial G}{\partial y}\right) & \mathrm{Cov}\left(\frac{\partial G}{\partial y}, \frac{\partial G}{\partial z}\right) \\ \mathrm{Cov}\left(\frac{\partial G}{\partial z}, \frac{\partial G}{\partial x}\right) & \mathrm{Cov}\left(\frac{\partial G}{\partial z}, \frac{\partial G}{\partial y}\right) & \mathrm{Var}\left(\frac{\partial G}{\partial z}\right) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_{xx} & \lambda_{xy} & \lambda_{xz} \\ \lambda_{yx} & \lambda_{yy} & \lambda_{yz} \\ \lambda_{zx} & \lambda_{zy} & \lambda_{zz} \end{pmatrix}$$

- Suavidad parametrizada como Full Width at Half Maximum
  - FWHM de un núcleo Gaussiano necesitada para suavizar un campo de ruido blanco a la aspereza Λ

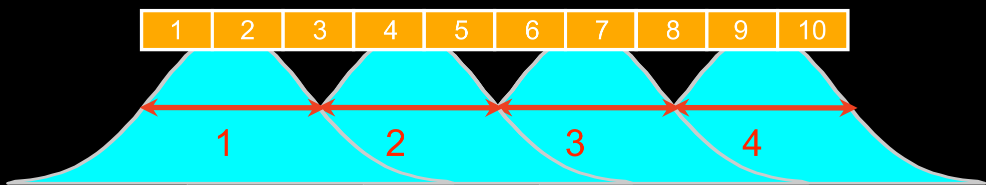


Autocorrelation Function

$$|\Lambda|^{1/2} = \frac{(4\log 2)^{3/2}}{\mathrm{FWHM}_x \mathrm{FWHM}_y \mathrm{FWHM}_z}.$$

Random Field Theory
Smoothness Parameterization

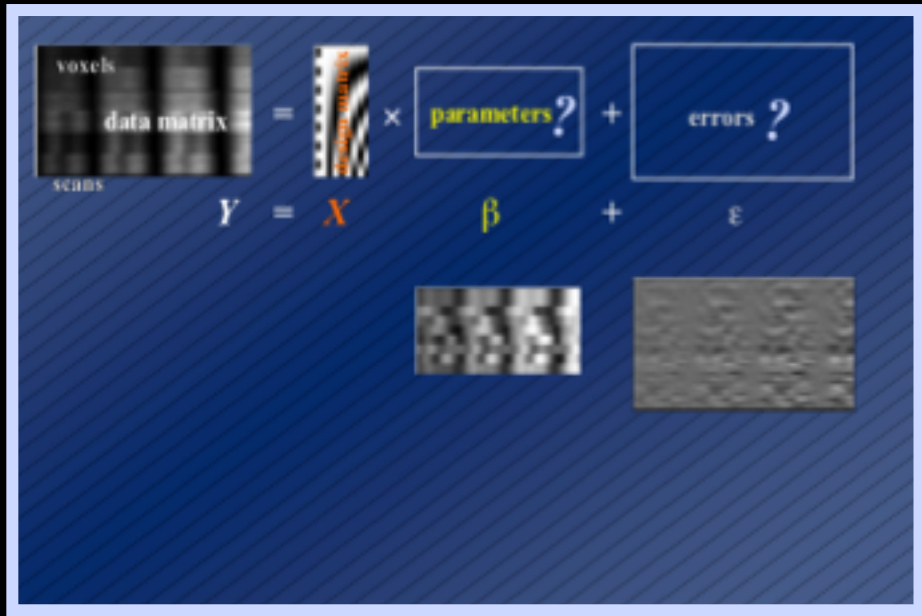
- RESELS
  - Resolution Elements
  - 1 RESEL = $\text{FWHM}_x \times \text{FWHM}_y \times \text{FWHM}_z$
  - Cantidad de RESELs R
    - $R = \lambda(\Omega) \sqrt{|\Lambda|} = (4\log 2)^{3/2} \lambda(\Omega) \; / \; (\text{FWHM}_x \times \text{FWHM}_y \times \text{FWHM}_z)$
    - Volumen de búsqueda en unidades de suavidad
    - Eg: 10 voxels, 2.5 FWHM 4 RESELS



- Cuidado con la siguiente RESEL mala interpretación
  - RESEL *no son el* "número de cosas independientes en la imagen"
    - Ver Nichols & Hayasaka, 2003, Stat. Meth. in Med. Res.

Teoría de Campos Aleatorios

- Suavidad est. de los residuos estandarizados
  - Variance del gradiente
  - Devuelve resels per voxel (RPV)
- Imagen de RPV
  - Estimación local de aspereza
  - Puede transformarse en est. de suavidad
    - FWHM Img = (RPV Img)$^{-1/D}$
    - Dimension D, e.g. D=2 or 3



Intuición de CA

- P-valor corregido para el t del voxel

$$
\begin{aligned}
P^c &= \mathrm{P}(\max T > t) \\
&\approx \mathrm{E}(\chi_t) \\
&\approx \lambda(\Omega)\, |\Lambda|^{1/2}\, t^2 \exp(-t^2/2)
\end{aligned}
$$

- El valor estático de t se incrementa
  - P^c se decrementa (mejor señal!)
- El volumen de búsqueda se incrementa ($\lambda(\Omega) \uparrow$)
  - P^c se incrementa (CPM más severo)
- Suavidad se incrementa ($|\Lambda|^{1/2} \downarrow$)
  - P^c se decrementa (CPM menos severa)

Detalles de TCA: Fórmula Unificada

- Forma general de la característica de Euler
  - Campos χ^2, *F*, & *t* • Regiones restringidas • *D* dimensiones•

$$E[\chi_u(\Omega)] = \sum_d R_d(\Omega)\ \rho_d(u)$$

$R_d(\Omega)$: Funcional de Minkowski d-dimensional

Ω

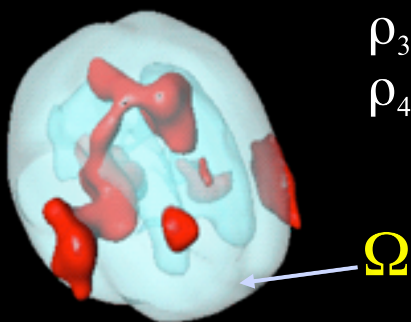
– función de dimensión D, espacio Ω y suavidad dada:

$R_0(\Omega) = \chi(\Omega)$ característica de Euler de Ω

$R_1(\Omega) =$ diámetro en resel

$R_2(\Omega) =$ superficie en resel

$R_3(\Omega) =$ volumen en resel



$\rho_d(\Omega)$: densidad de CE d-dimensional de $Z(\underline{x})$

– función de dimensión y umbral, específica para cada tipo de CA:

Ej. Gaussian RF:

$\rho_0(u) = 1 - \Phi(u)$

$\rho_1(u) = (4 \ln 2)^{1/2} \exp(-u^2/2) / (2\pi)$

$\rho_2(u) = (4 \ln 2) \quad \exp(-u^2/2) / (2\pi)^{3/2}$

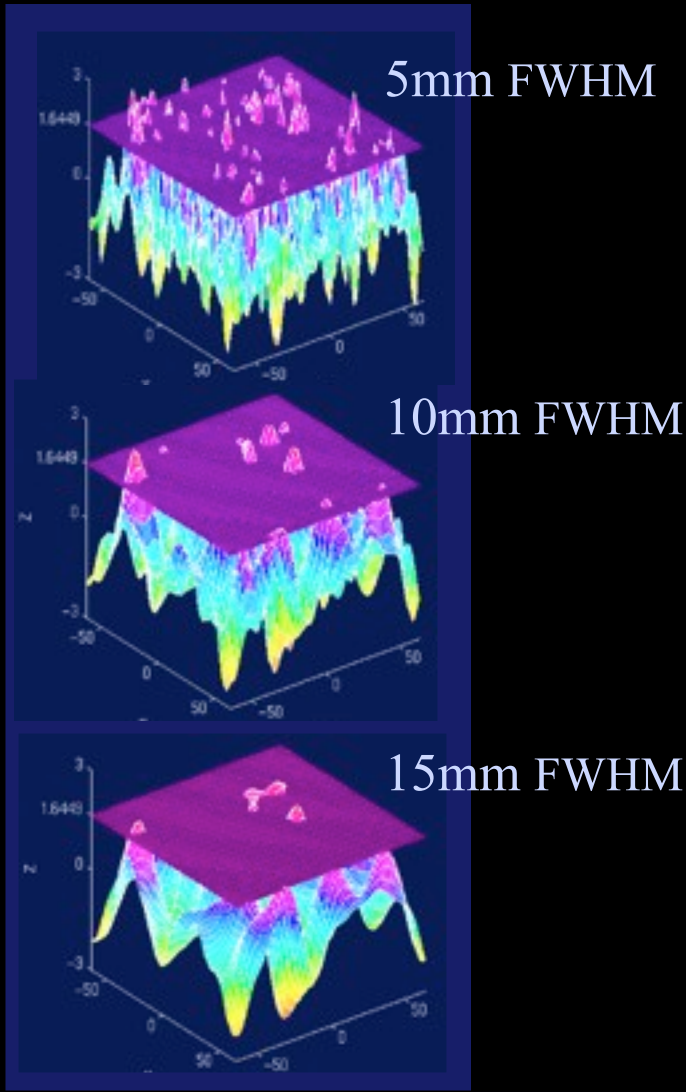
$\rho_3(u) = (4 \ln 2)^{3/2} (u^2 - 1) \quad \exp(-u^2/2) / (2\pi)^2$

$\rho_4(u) = (4 \ln 2)^2 \quad (u^3 - 3u) \exp(-u^2/2) / (2\pi)^{5/2}$

Tuesday, November 12, 13

TAC Clusters

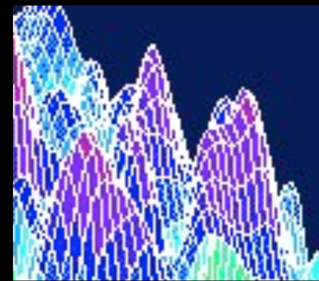
- Esperanza del tamaño del grupo
  - E(S) = E(N)/E(L)
  - S tamaño del grupo
  - N volumen sobre umbral $\lambda(\{T > u_{clus}\})$
  - L numero de grupos
- $E(N) = \lambda(\Omega)\ P(\ T > u_{clus}\ )$
- $E(L) \approx E(\chi_u)$
  - Asumiendo que no hay agujeros



Limitaciones de TCA

- Necesidad de suavidad
  - La suavidad de FWHM 3-4× tam. voxel (Z)
  - En realidad ~10× para imágenes T images con pocos GL
- Estimación de la suavidad
  - Estimación sesgada cuando la imagen es áspera
- Normalidad multivariada
  - Imposible de verificar
- Muchas aproximaciones
- Necesidad de que sea estacionaria

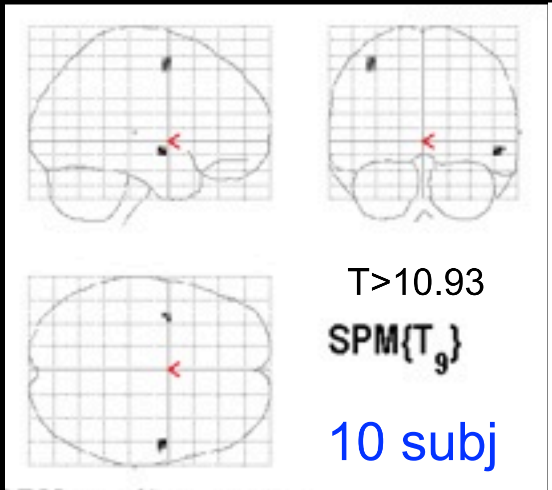
Grilla

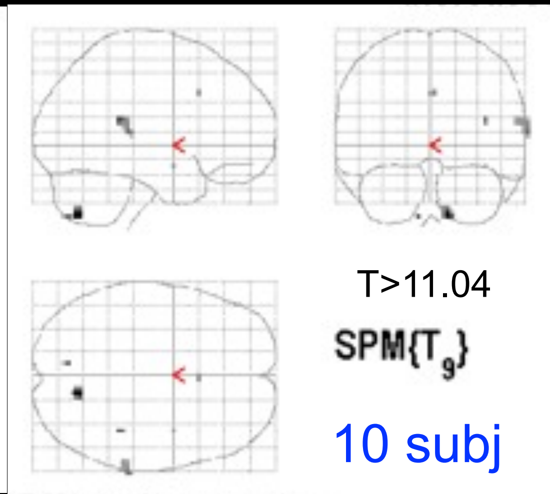


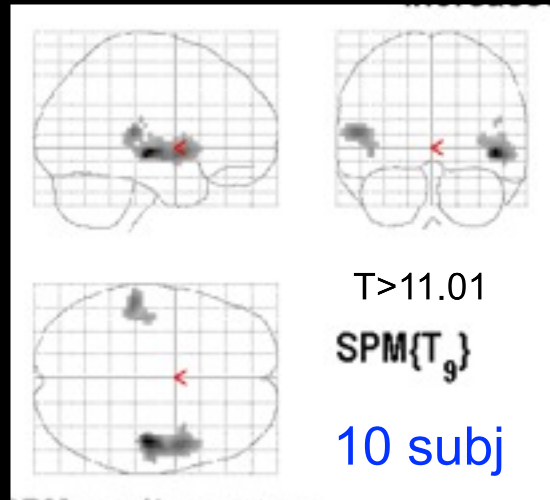
≈

Campo continuo

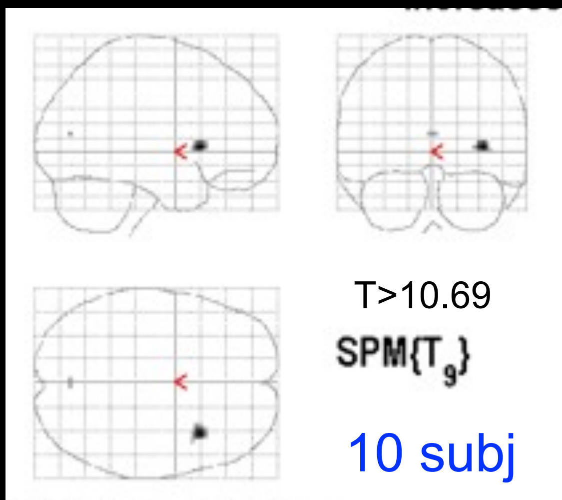
SPM t_{11}: 5 groups of 10 vs all 50
5% FWE Threshold

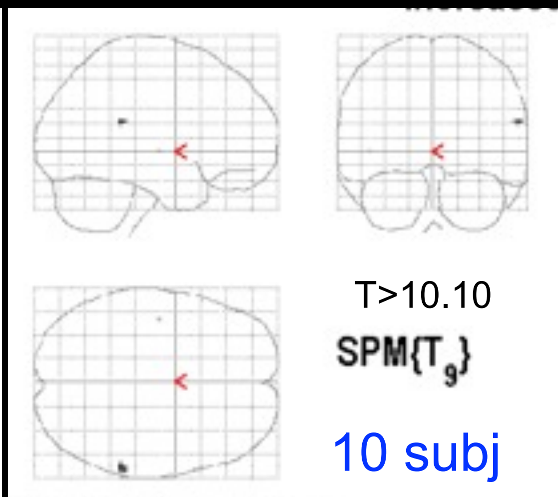


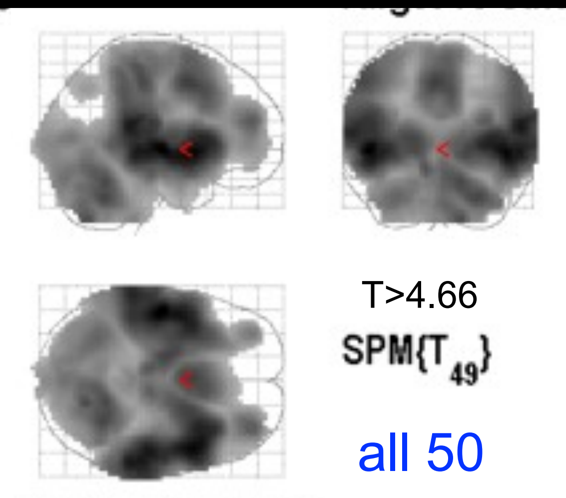




2 8 11 15 18 35 41 43 44 50 | 1 3 20 23 24 27 28 32 34 40 | 9 13 14 16 19 21 25 29 30 45

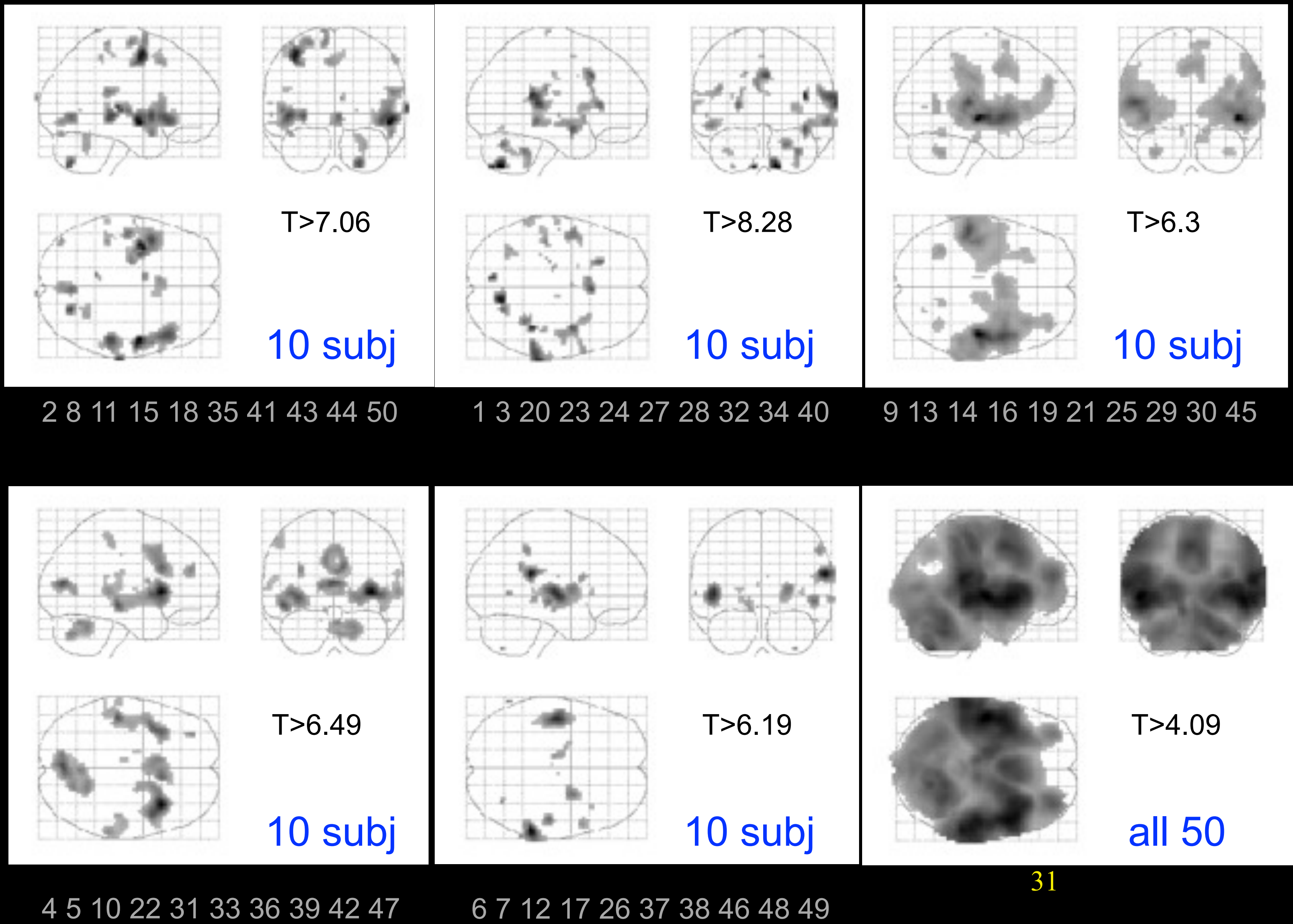




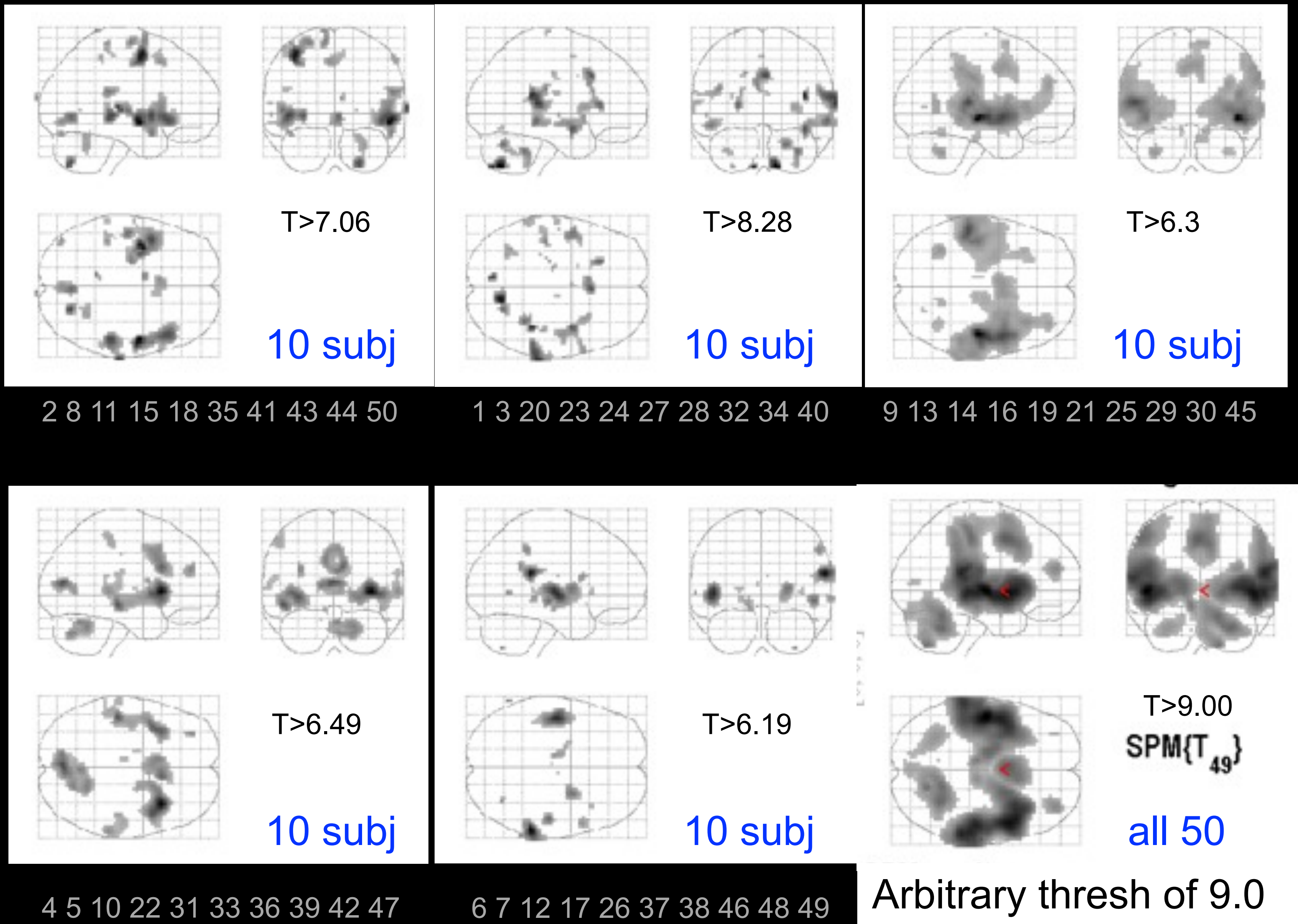


4 5 10 22 31 33 36 39 42 47 | 6 7 12 17 26 37 38 46 48 49

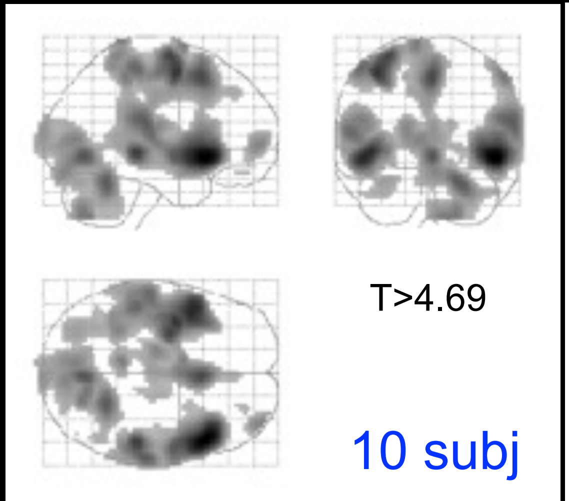
SnPM *t*: 5 groups of 10 vs. all 50
5% FWE Threshold



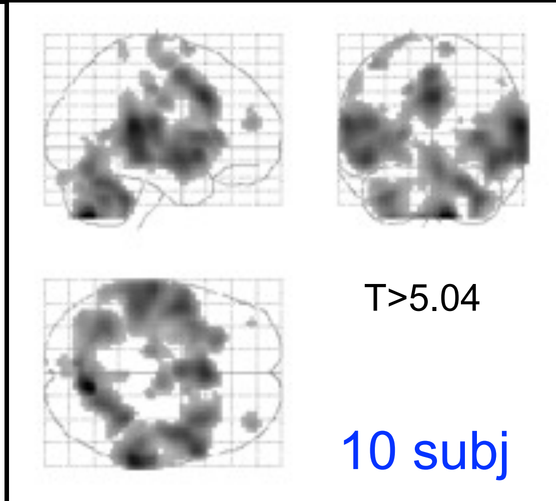
SnPM *t*: 5 groups of 10 vs. all 50
5% FWE Threshold



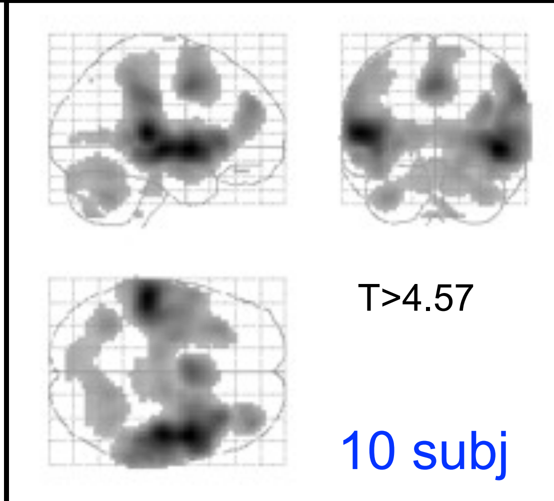
SnPM SmVar *t*: 5 groups of 10 vs. all 50
5% FWE Threshold



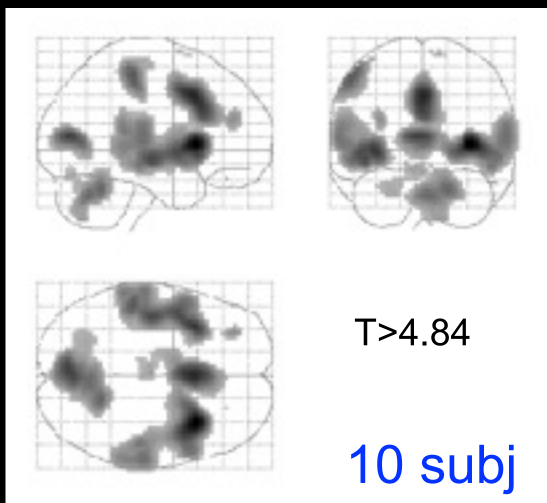
2 8 11 15 18 35 41 43 44 50



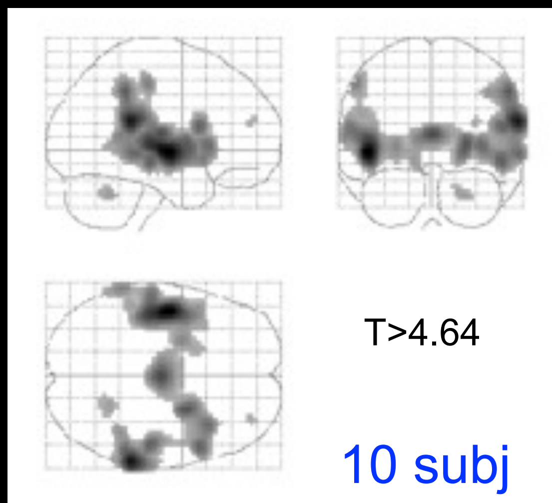
1 3 20 23 24 27 28 32 34 40



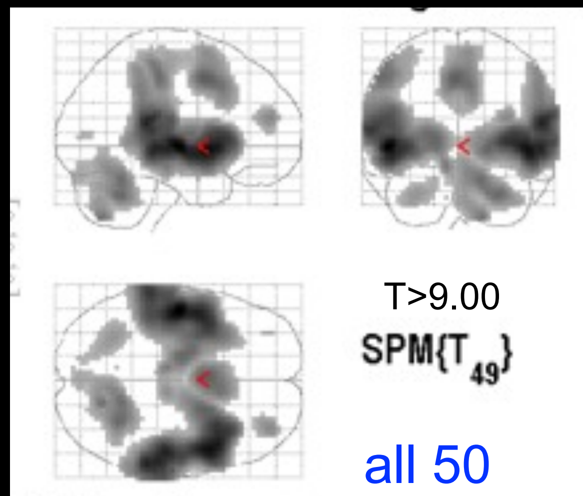
9 13 14 16 19 21 25 29 30 45



4 5 10 22 31 33 36 39 42 47



6 7 12 17 26 37 38 46 48 49



Arbitrary thresh of 9.0