

# **Voxel-based Lesion Symptom Mapping**

## **Manual for iVLSM Matlab Toolbox**

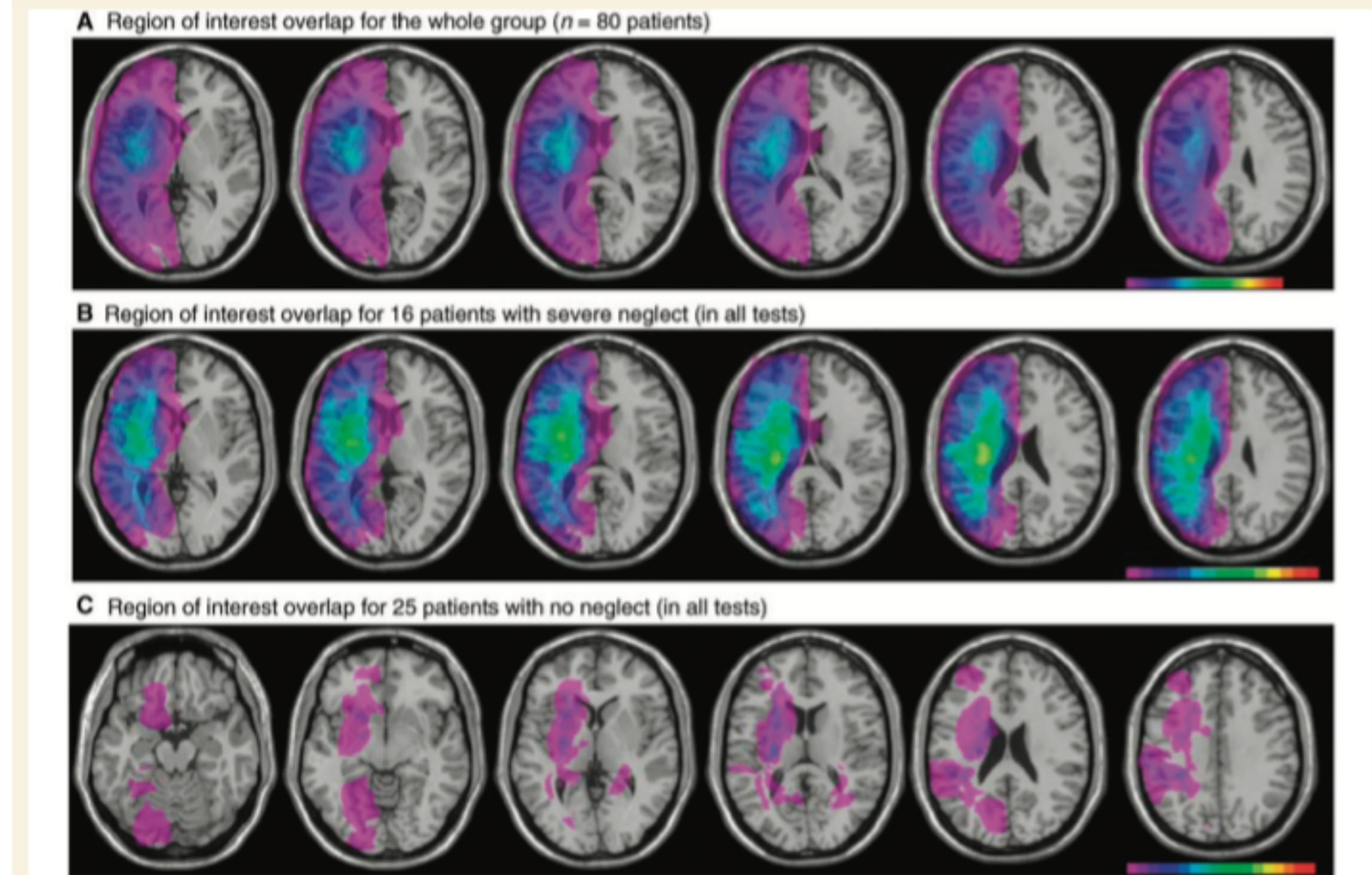
***Sunghyon Kyeong, PhD***

Severance Biomedical Science Institute,  
Yonsei University College of Medicine

# **What can we do using iVLSM?**

## Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping

Vincent Verdon,<sup>1,2</sup> Sophie Schwartz,<sup>2,4</sup> Karl-Olof Lovblad,<sup>3</sup> Claude-Alain Hauert<sup>1,4</sup> and Patrik Vuilleumier<sup>2,4</sup>



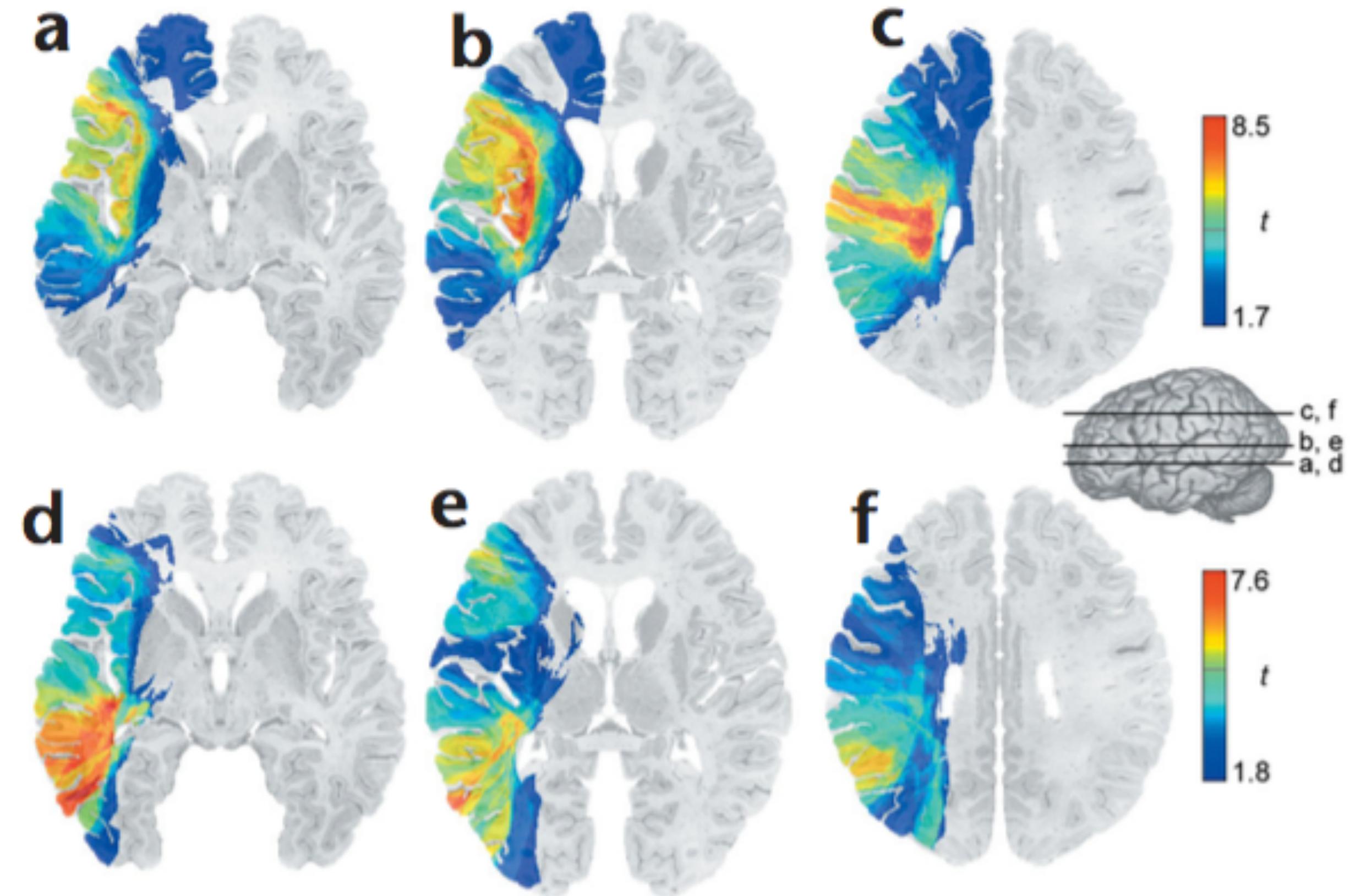
**Figure 2** Overlap of the brain lesions for (A) all 80 patients included in our study, (B) a subgroup of 16 patients showing consistent neglect in all clinical tests, and (C) a subgroup of 25 patients showing no neglect in any of the clinical test. The colour range indicates the proportion of overlap between different patients, from violet ( $\leq 6\%$  overlap) to red (100% overlap). Note that the maxima of damage to posterior white matter for patients with severe neglect corresponded to 13 out of 16 cases (yellow, 80% overlap). Brain slices displayed from z-coordinates +3 to +27 (A and B) and -17 to +33 (C) in MNI space.

# Voxel-based lesion–symptom mapping

Elizabeth Bates<sup>1</sup>, Stephen M. Wilson<sup>2</sup>, Ayse Pinar Saygin<sup>1</sup>,  
Frederic Dick<sup>1</sup>, Martin I. Sereno<sup>1</sup>, Robert T. Knight<sup>3,4</sup> and  
Nina F. Dronkers<sup>4,5</sup>

VLSM for  
**(a-c)** verbal fluency  
**(d-f)** auditory comprehension

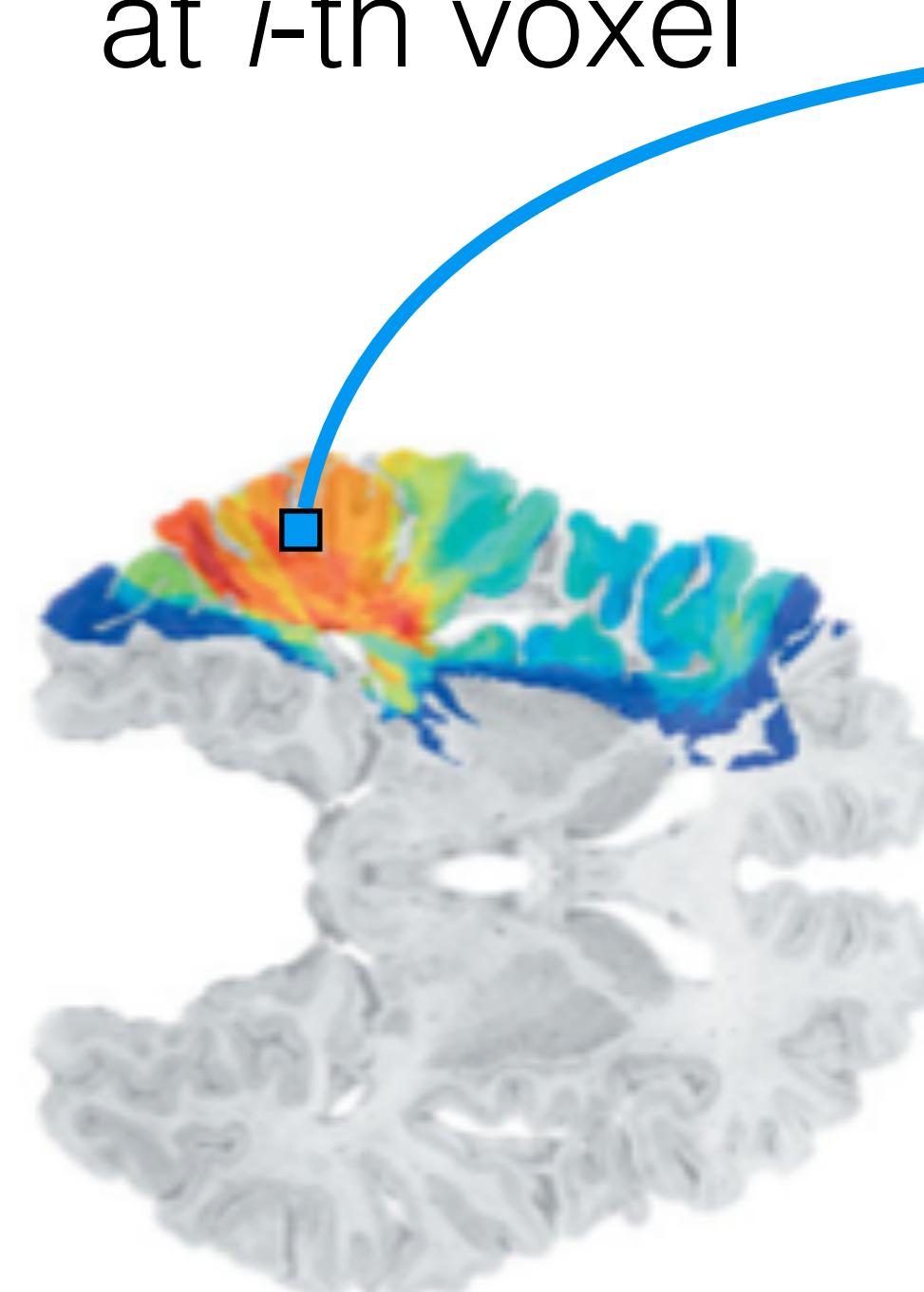
Nature *neuroscience* • volume 6 no 5 • may 2003



**Fig. 1.** Representative slices from VLSM maps computed for fluency and auditory comprehension performance of 101 aphasic stroke patients. These maps are colorized depictions of t-test results evaluating patient performance on a voxel-by-voxel basis. Patients with lesions in a given voxel were compared to those without lesions in that voxel on measures of fluency (a–c) or auditory comprehension (d–f). High t-scores (red) indicate

# What is VLSM analysis

at  $i$ -th voxel



has lesion?

subj01	1
subj02	1
subj03	1
subj04	1
subj05	0
subj06	0
subj07	0
subj08	1
subj09	1
subj10	0
subj11	1
subj12	0
subj13	1

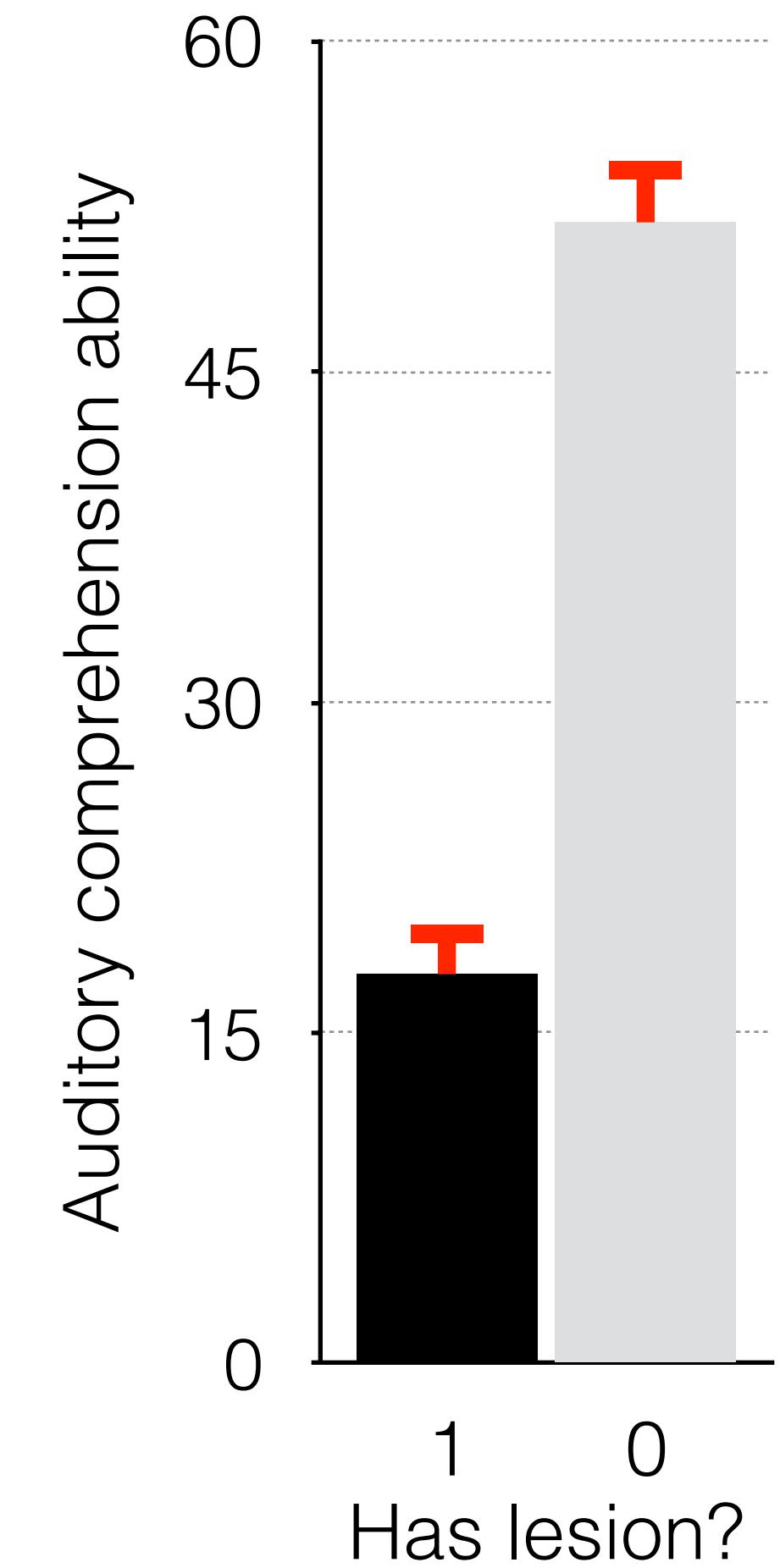
re-grouping



Sx

	subj01	subj02	subj03	subj04	subj08	subj09	subj11	subj13	subj05	subj06	subj07	subj10	subj12
	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Sx	10	13	12	19	20	15	22	30	60	52	54	50	43

ex)  
MMSE,  
Auditory comprehension

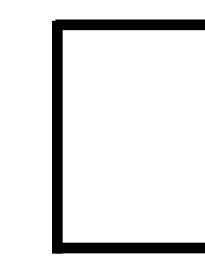


# Steps in iVLSM

- Drawing lesion ROI maps using MRIcro
- Reset origin of all lesion maps
- Normalising lesion images within iVLSM  
(During this steps, SPM12 functions are automatically incorporated.)
- Overlaying lesion images from multiple subjects
- Statistical comparisons between groups by two sample t-test or Mann-Witney U-test

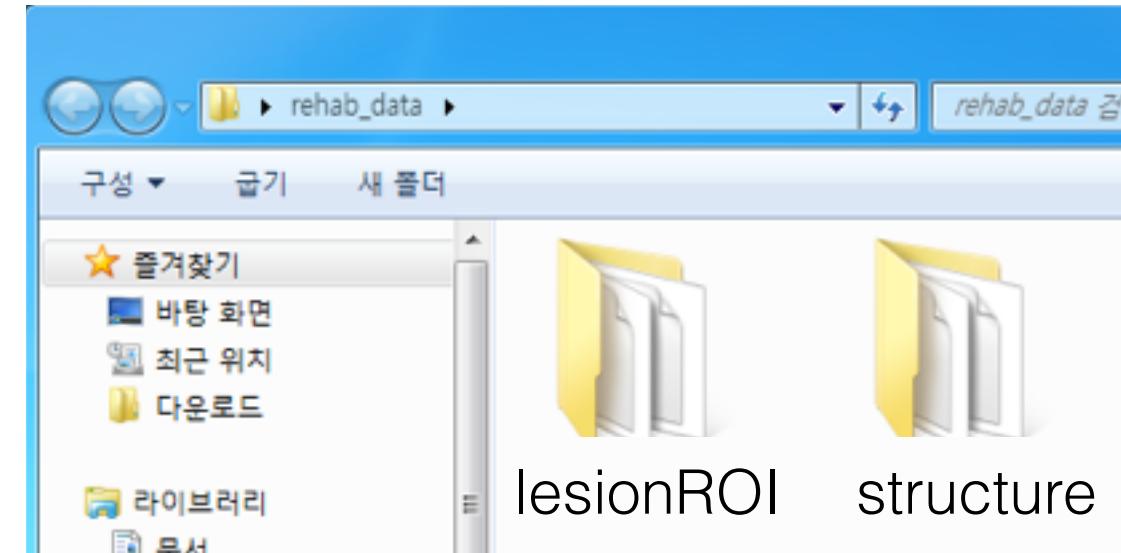
# 데이터 저장소 (폴더) 구조

c:\rehab\_data



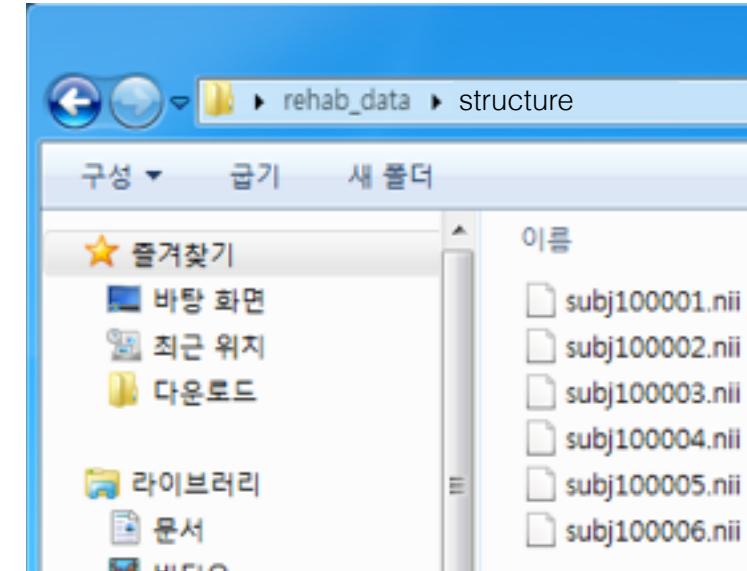
structure : 구조영상들이 저장되어 있는 폴더

lesionROI : lesion 영상들이 저장되어 있는 폴더

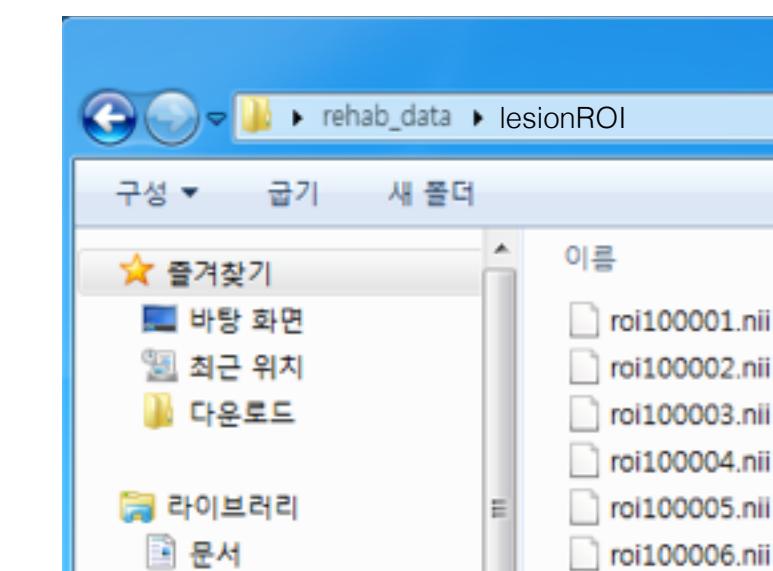


- 많은 데이터를 다룰 때에는 데이터를 잘 저장하는 것이, 추후에 생길 수 있는 재앙을 막는데 큰 도움이 됩니다.
- 데이터가 위치한 전체 경로에 ‘한글’로 된 폴더 이름이나, 폴더명에 공백space이 없어야 합니다. MATLAB은 한글과 공백을 싫어해요.

c:\rehab\_data\structure

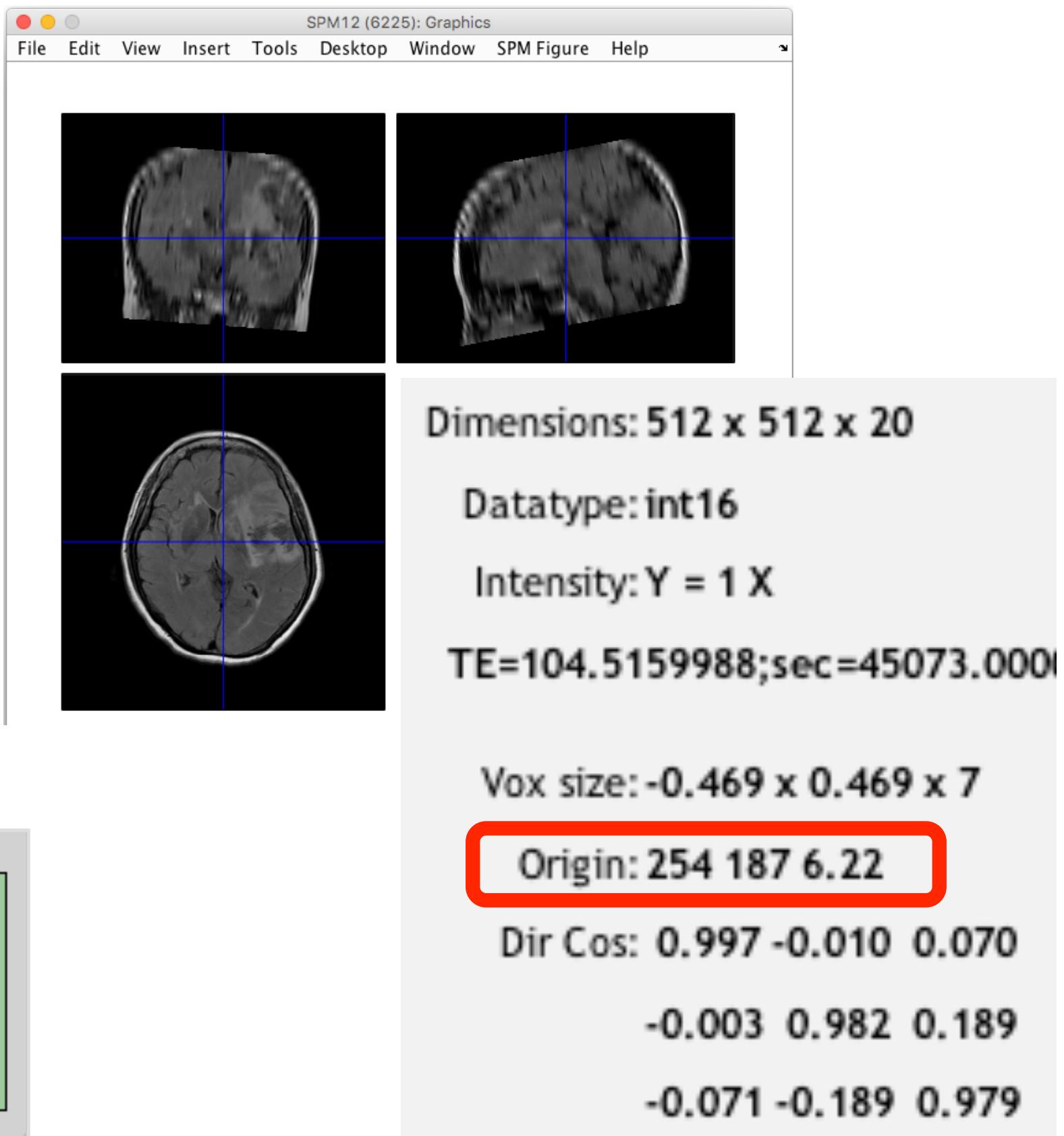
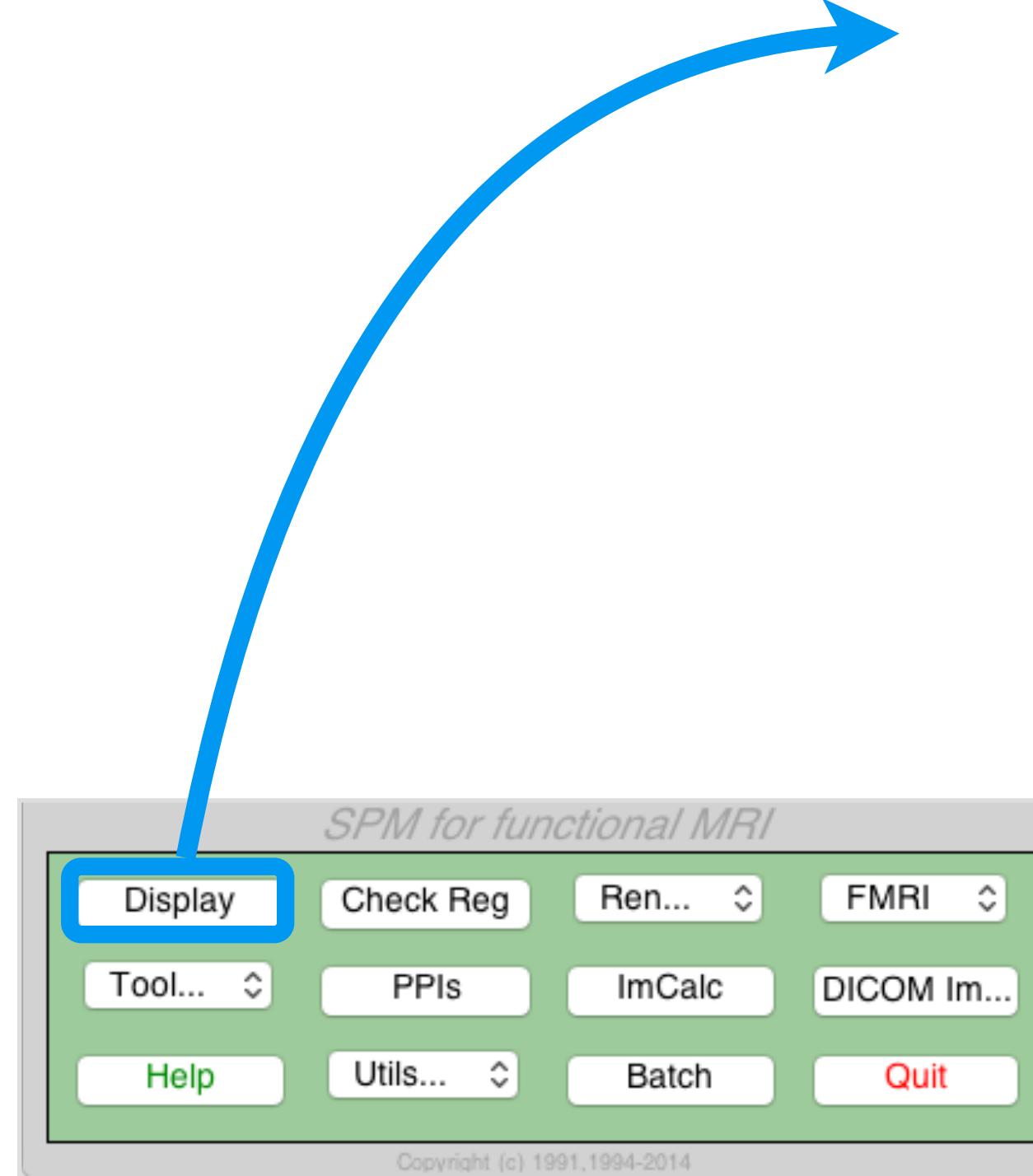


c:\rehab\_data\lesionROI

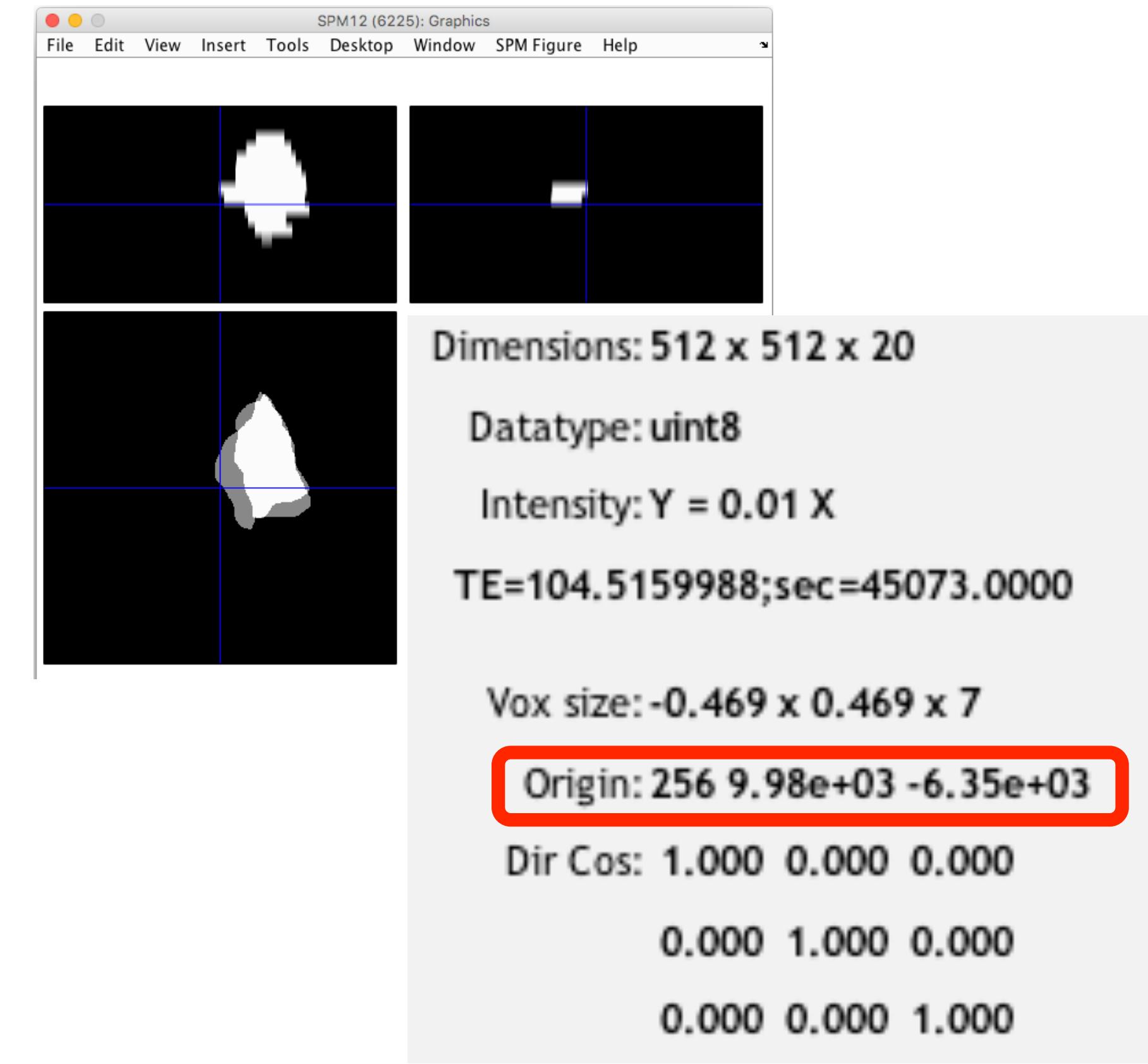


# Display images and check Origin

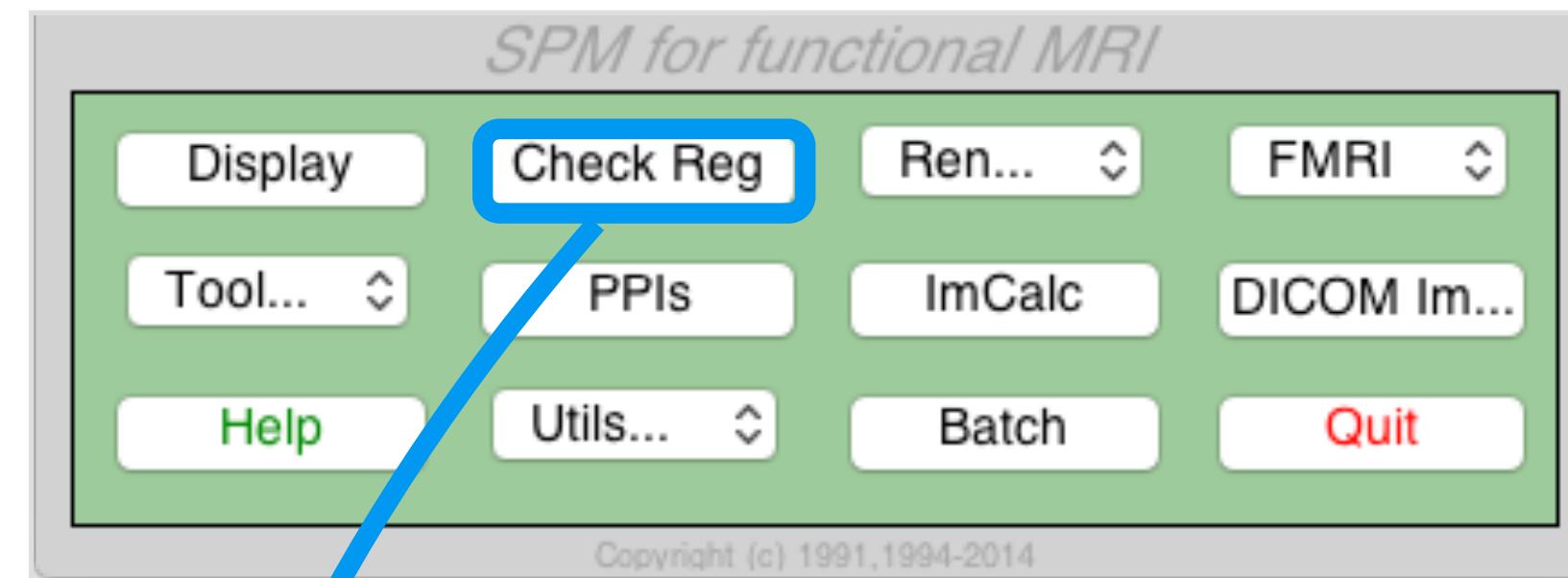
## Structural image



## Lesion ROI map

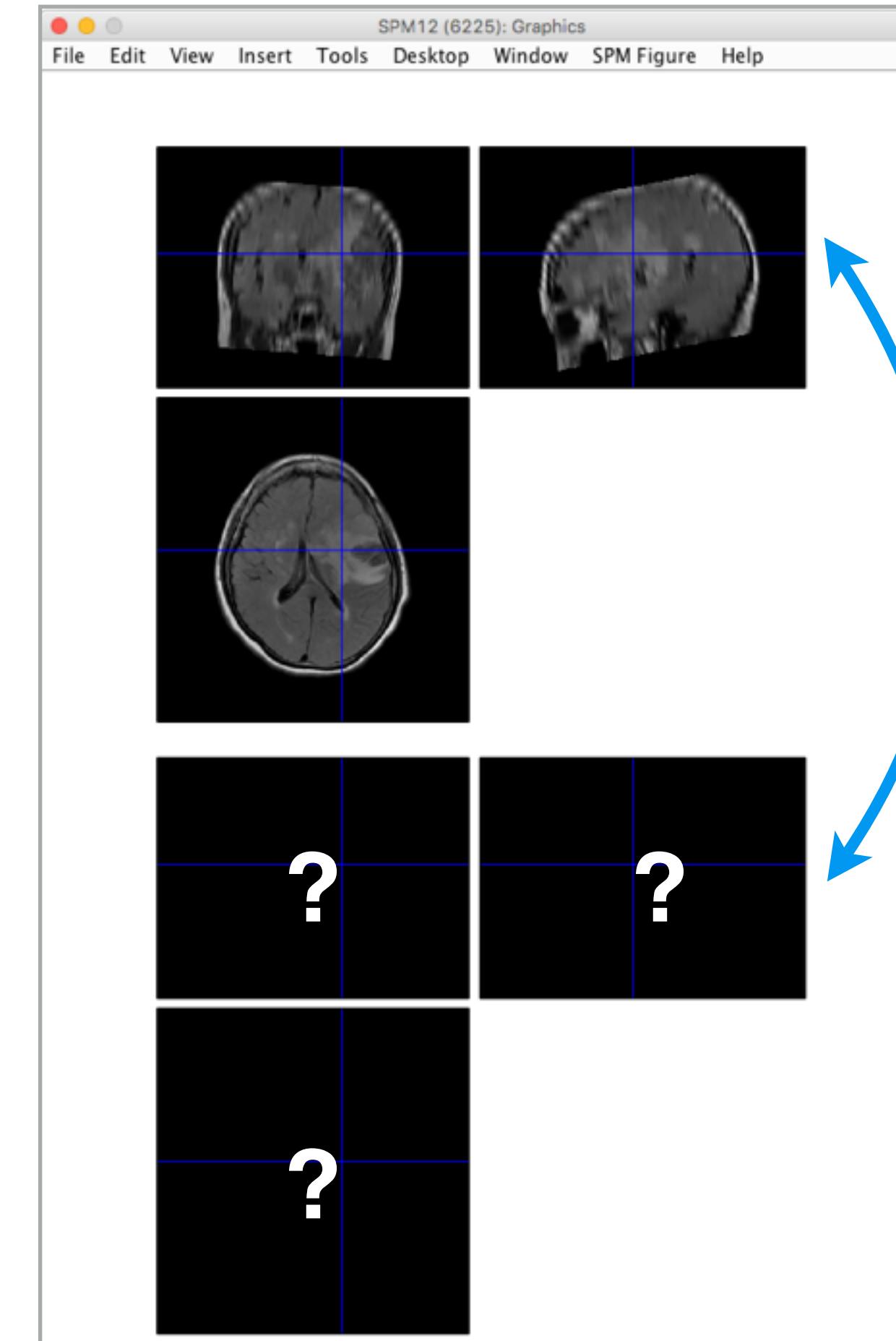


# Check origins of MRI & ROI



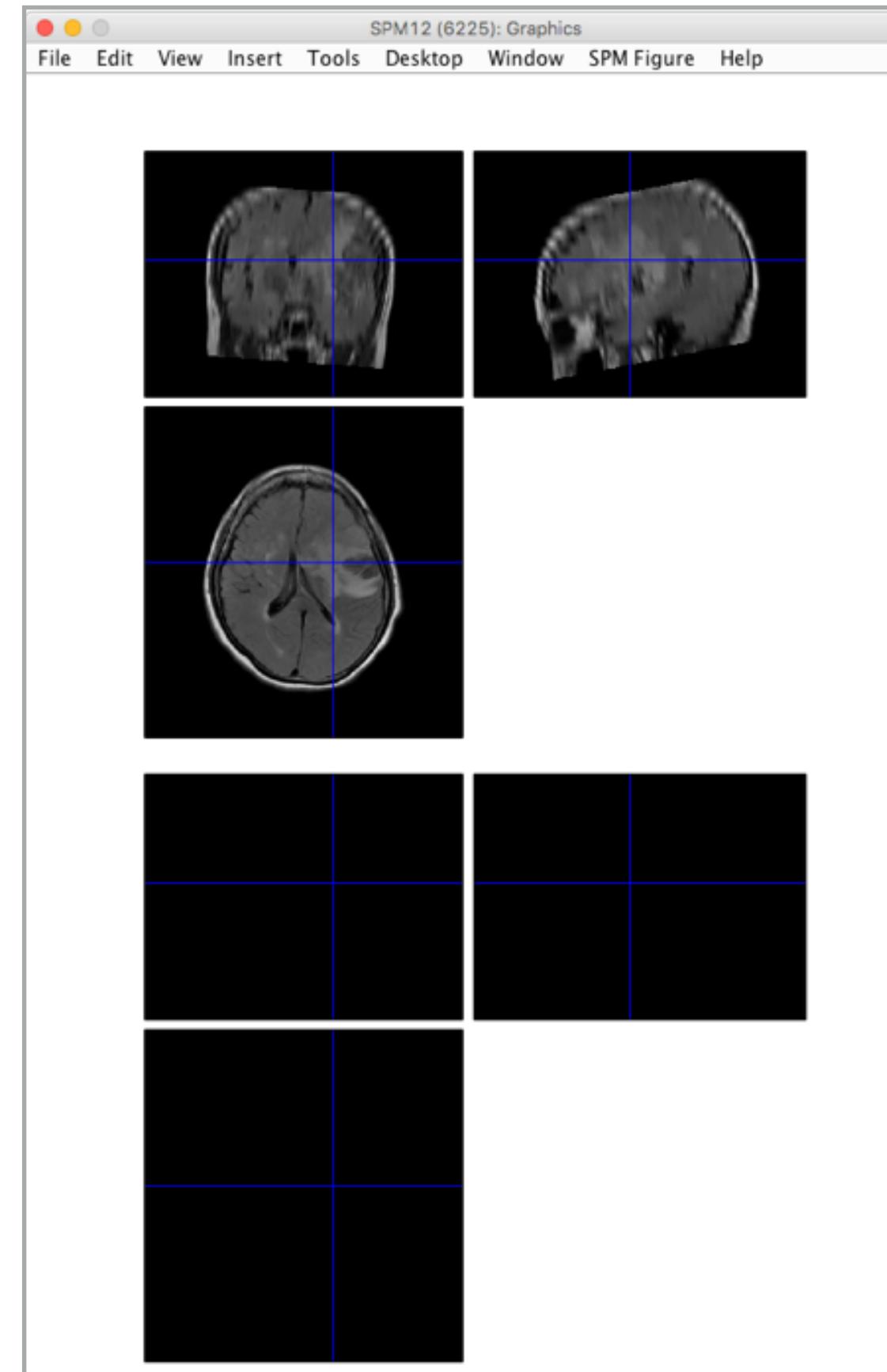
Select two files for the same subject:  
(structural MRI).nii  
(lesion ROI file).nii

Selected 2/[1-24] files. (Added 1/1 file.)  
/Users/skyeong/Desktop/vlsm\_kuh/structure/00851911YJG.nii,1  
/Users/skyeong/Desktop/vlsm\_kuh/lesionROI\_mricro/00851911YJG.img,1



Origin이  
다르기 때문에  
Lesion ROI  
영상이 보이지  
않음.

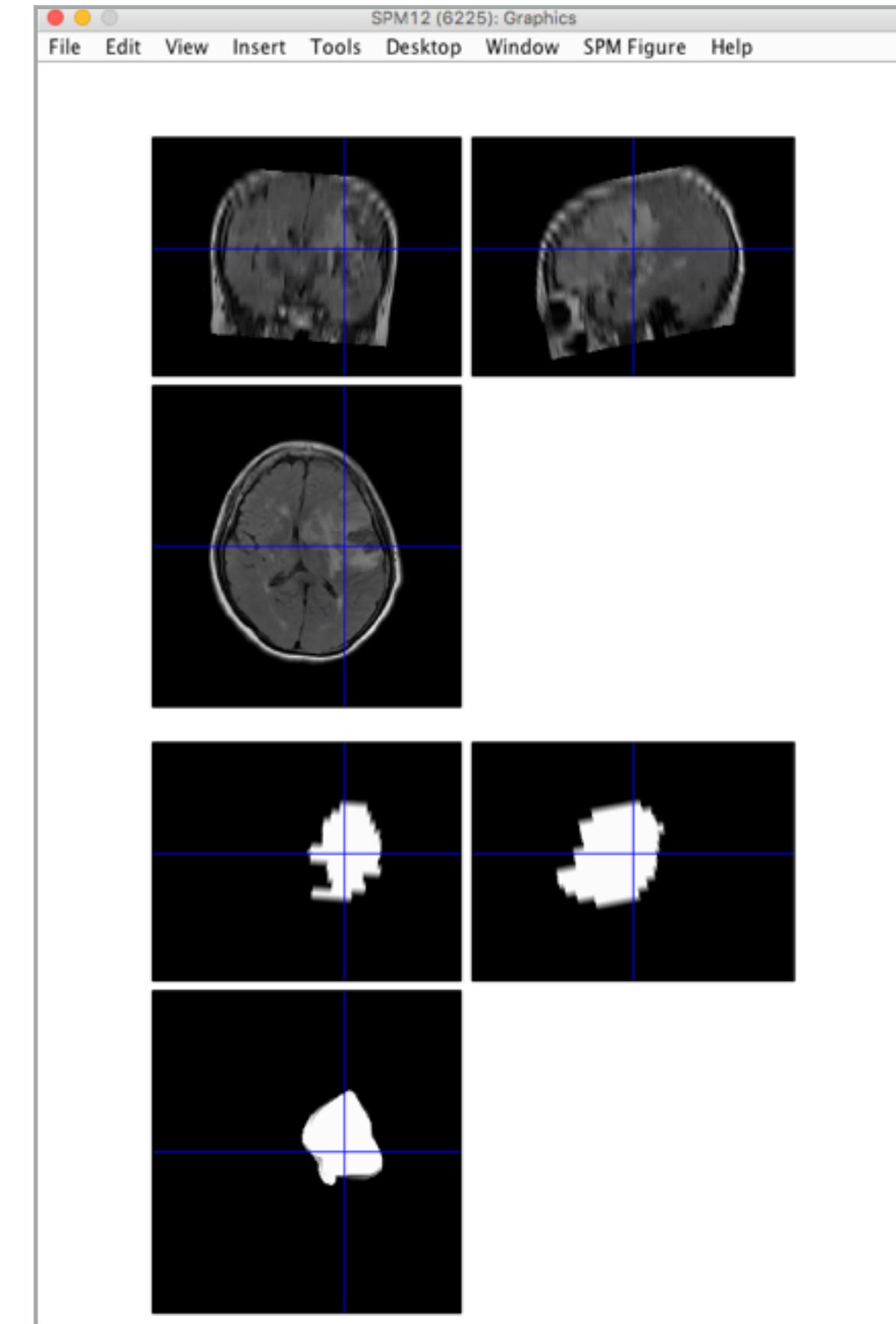
# Reset origin of ROI files



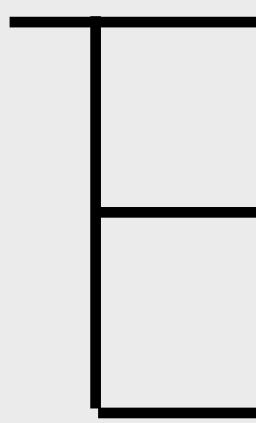
After reorient the  
lesion ROI data,  
MRI and lesion ROI  
share the origin.



Check registration is  
really important before  
conducting iVLSM.



# Reorient using Matlab script

PROJpath		structure	: 구조영상들이 저장되어 있는 폴더
		lesionROI_mricro	: MRIcro에서 그린 lesion 영상들이 저장되어 있는 폴더
		lesionROI	: Origin이 보정된 lesion 영상들이 저장될 폴더

```
PROJpath = '/Users/skyeong/Desktop/vlsm_kuh';
fn_xlsx = '/Users/skyeong/Desktop/vlsm_kuh/161006_VLSM.xlsx';

old_ROI_folder = 'lesionROI_mricro';
new_ROI_folder = 'lesionROI';
structure_folder = 'structure';

%% Do not change below
[a,b,data] = xlsread(fn_xlsx);
subjlist = data(2:end,2);
nsubj = length(subjlist);

for c=1:nsubj,
    subjname = subjlist{c};
```

These values  
should be modified properly.

← reset\_origin.m 매틀랩 코드

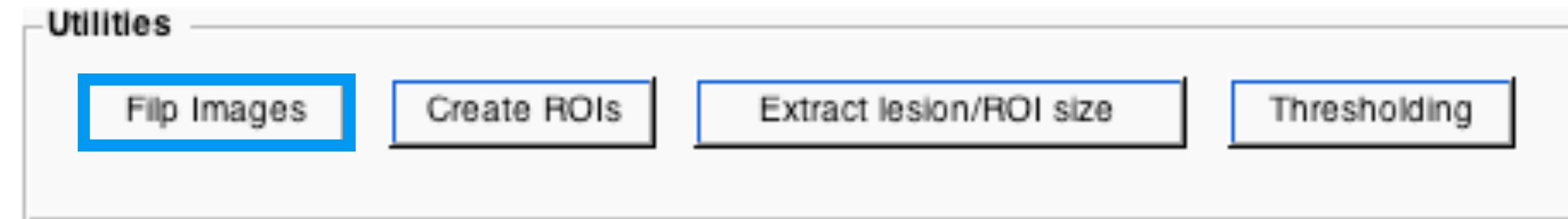
\* Matlab에서 폴더 이름 및 경로를 영어로 사용하는 것이 좋습니다.

# Do you need a flip?

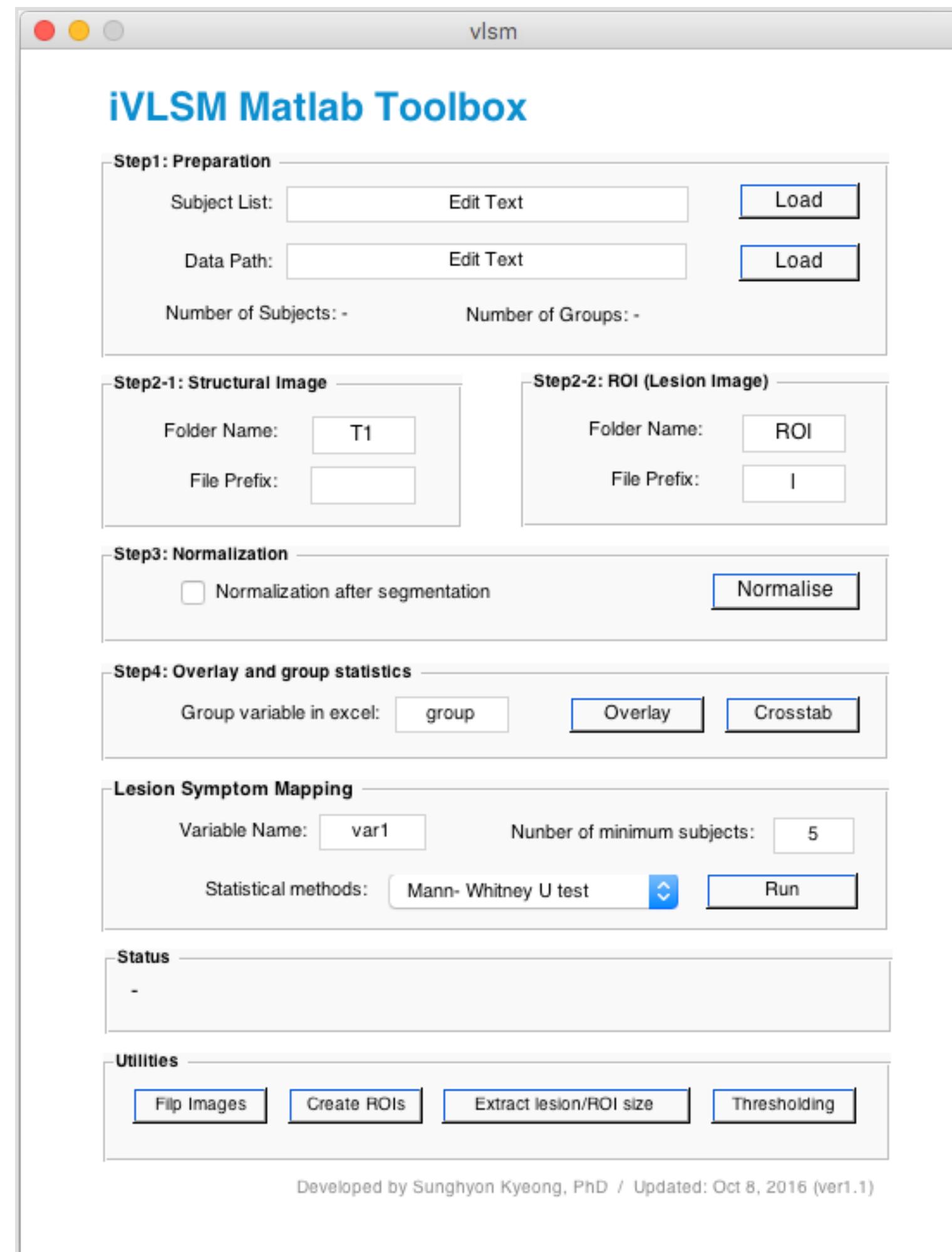
left and right?

vs.

affected and unaffected hemisphere?



# iVLSM toolbox



- Initial version of iVLSM was developed in 2013 by Sunghyon Kyeong.
- voxel-based lesion symptom mapping (VLSM) 분석을 쉽고 빠르게 진행하기 위해서 개발한 매틀랩 툴박스.
- iVLSM provides overlay, crosstab analysis, voxel based lesion-symptom mapping.
- 프로그램은 MATLAB에서 실행 시킬 수 있고, [SPM12 toolbox](#)가 우선 설치되어 있어야 함.
- SPM8을 사용한다면, Normalization을 직접 수행한 수에 overlay, crosstab analysis 등을 iVLSM에서 수행가능함.
- 분석이 필요한 Lesion maps 은 mricro 등의 툴을 이용해서 직접 제작해야 함. 구조영상 데이터와 원점이 같은지 확인!

# iVLSM: Step1-1

The screenshot shows the 'Step1: Preparation' interface. On the left, there is a file selection dialog with 'Subject List' set to '/Users/skyeong/Desktop/FAC/datalist\_te' and a 'Load' button. Below it is an 'Edit Text' input field and another 'Load' button. To the right, it displays 'Number of Subjects: 30' and 'Number of Groups: 2'. To the right of the dialog is an Excel spreadsheet with columns A, B, C, D, and E. Column A is labeled 'subjname', column B is 'group', column C is 'var1', and column D is 'myvar'. The data rows show various subject IDs and numerical values across these columns.

	A	B	C	D	E
1	subjname	group	var1	myvar	
2	bkl2279252	1	7.8	8.1	
3	gwg7820563	1	8.6	5.4	
4	hkw7588468	1	6.9	8.9	
5	ios3831118	1	1.1	2.0	
6	isg5937842	1	0.0	7.7	
7	jgy7828866	1	6.0	8.6	
8	jhs3122863	1	8.2	6.0	
9	jmh7539298	1	9.2	3.5	
10	jsd2638994	1	5.4	3.6	
11	khj7835411	1	3.6	9.4	
12	kjs7807226	1	9.5	3.5	
13	gsj2005002	1	5.5	9.4	
14	acm5328433	2	2.6	6.4	
15	can4154813	2	4.9	6.9	
16	ceb5163917	2	5.0	2.8	
17	cis3621111	2	1.6	7.3	
18	cjj7825028	2	2.8	3.5	

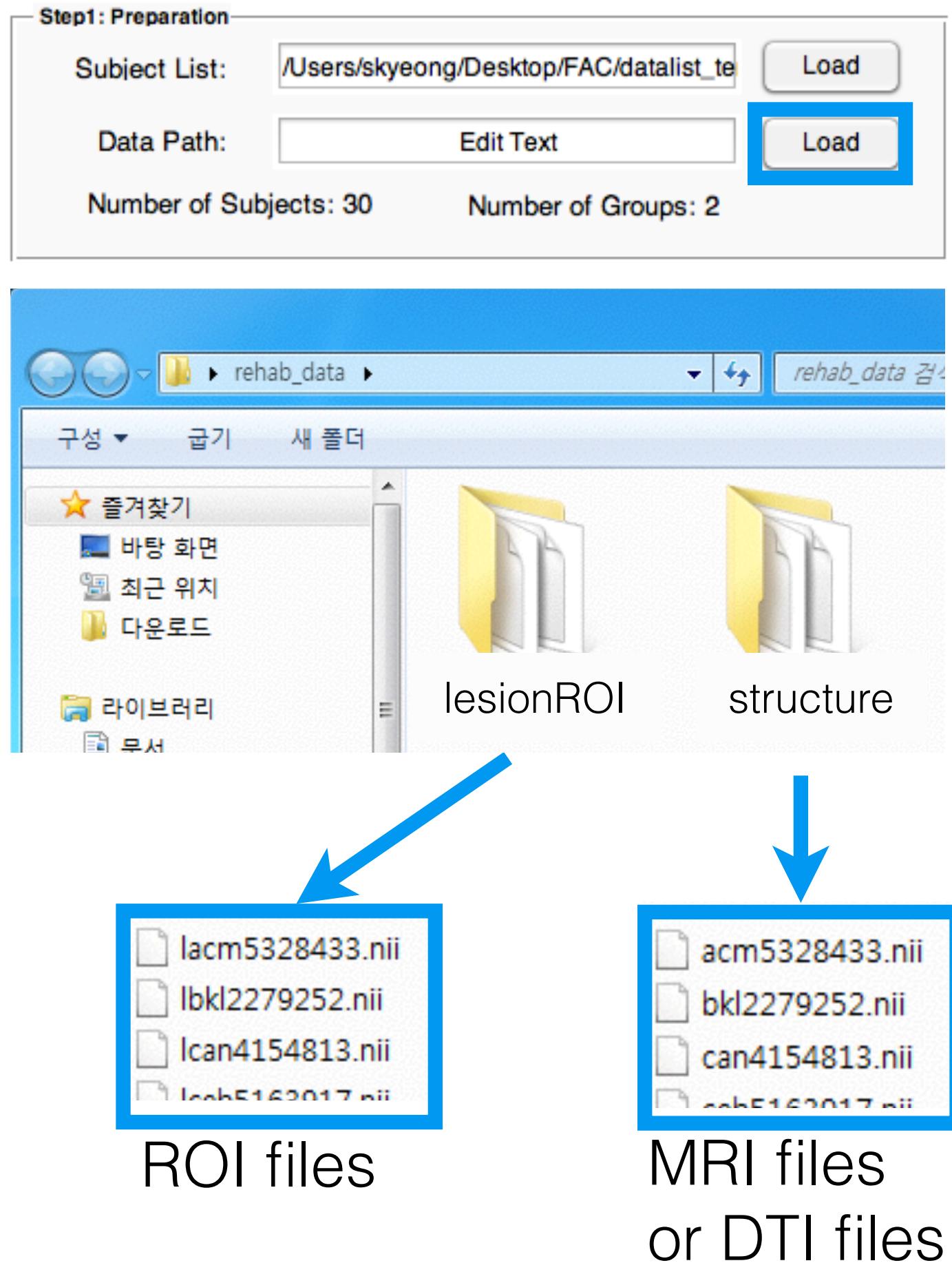
<VLSM\_datalist\_template.xlsx>

- Subject List의 Load버튼을 눌러서 피험자명이 나열되어 있는 엑셀 파일을 선택한다.
- 왼쪽의 엑셀 파일과 같이 제일 윗줄에는 ‘**subjname**’, ‘**group**’이라는 heading을 column의 이름으로 할당. 이름이 다른 여러개의 그룹변수를 만들어도 됨.
- **var1, myvar** 등은 mapping하고자 하는 Sx variables을 입력함.
- **subjname**의 각 데이터는 숫자가 아닌 텍스트 형태로 입력해야 함을 주의.

예) 3620397 (x) —> ‘3620397 (o)

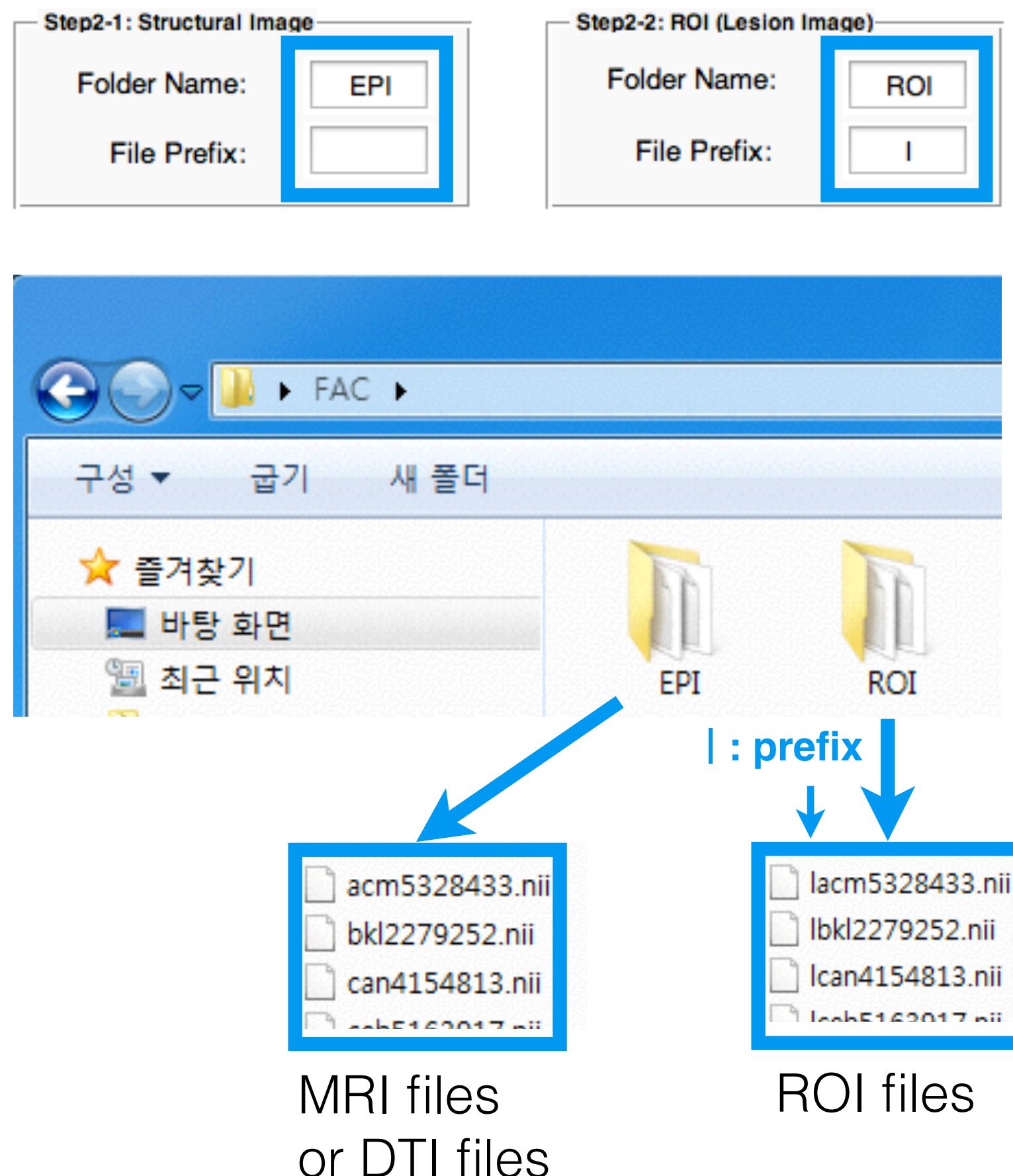
- 추후에 그룹간 통계 비교를 위해서는 각 subject가 어떤 그룹에 해당되는지 알아야 한다. 연구에서 구분하는 피험자 그룹이 2개인 경우에는 1 또는 2를 group 데이터에 입력하면 됨.

# iVLSM: Step1-2



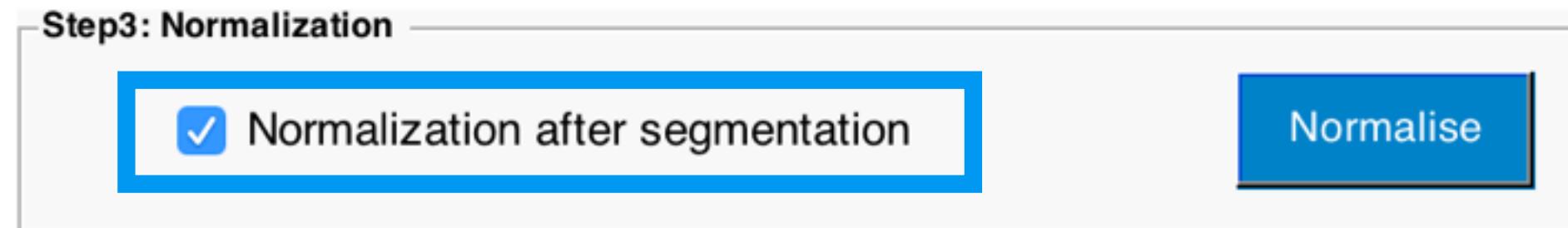
- Data Path의 Load 버튼을 통해서 데이터가 위치한 폴더를 선택한다.
- c:\rehab\_data라는 디렉토리 안에, EPI 영상과 ROI 영상이 왼쪽 그림과 같은 구조로 되어 있다면, **rehab\_data**라는 폴더를 Data Path로 선택하면 된다.

# iVLSM: Step2



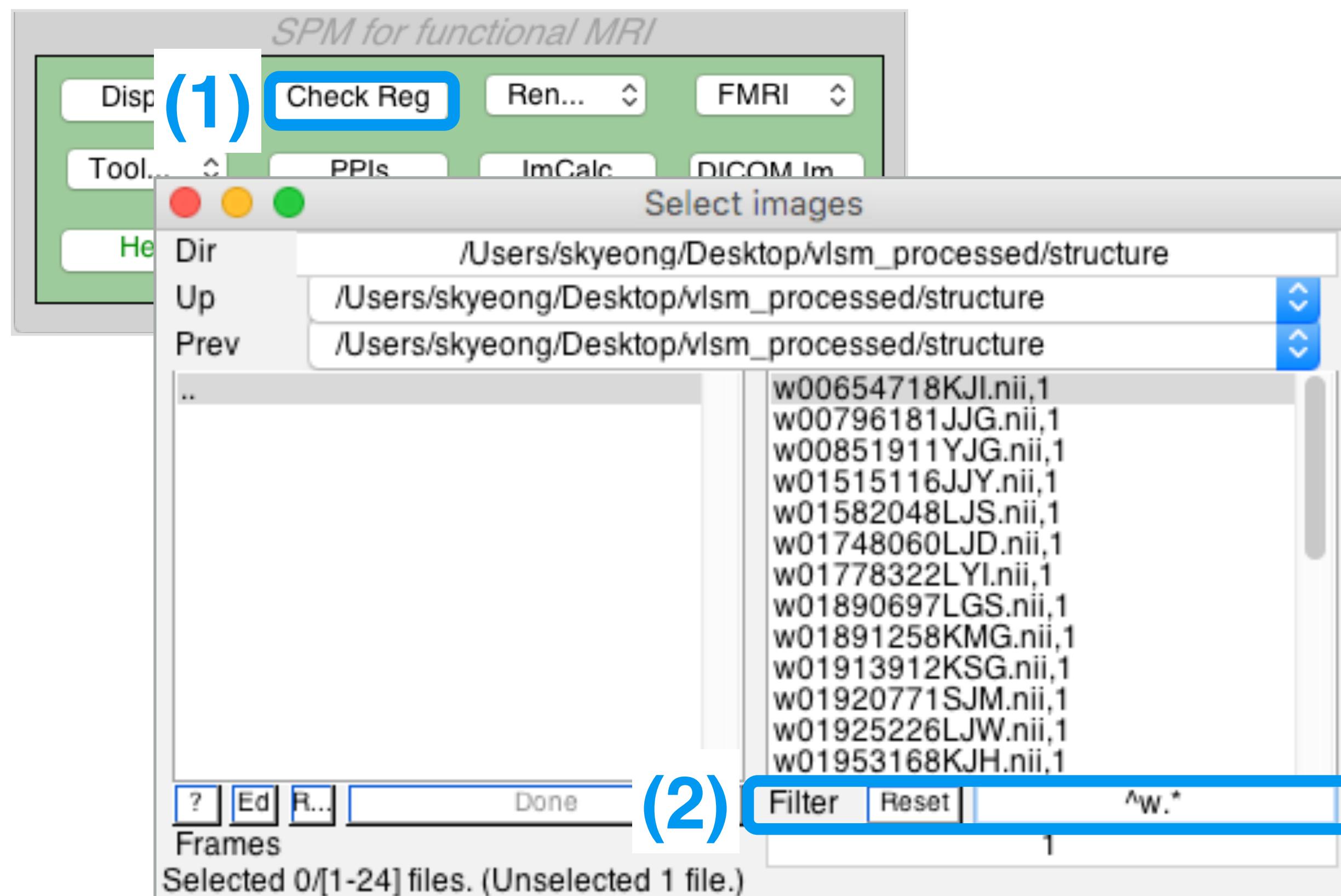
- **Step2-1:** Structural Images의 Folder name은 EPI 가 되고, File Prefix는 빈칸으로 둡니다. (구조영상 파일명 앞에 일관적으로 사용된 prefix가 없는 경우에...)
- **Step2-2:** ROI의 Folder name은 ROI가 되고 File Prefix는 영문자 소문자 엘 (I)이 됩니다.

# iVLSM: Step3



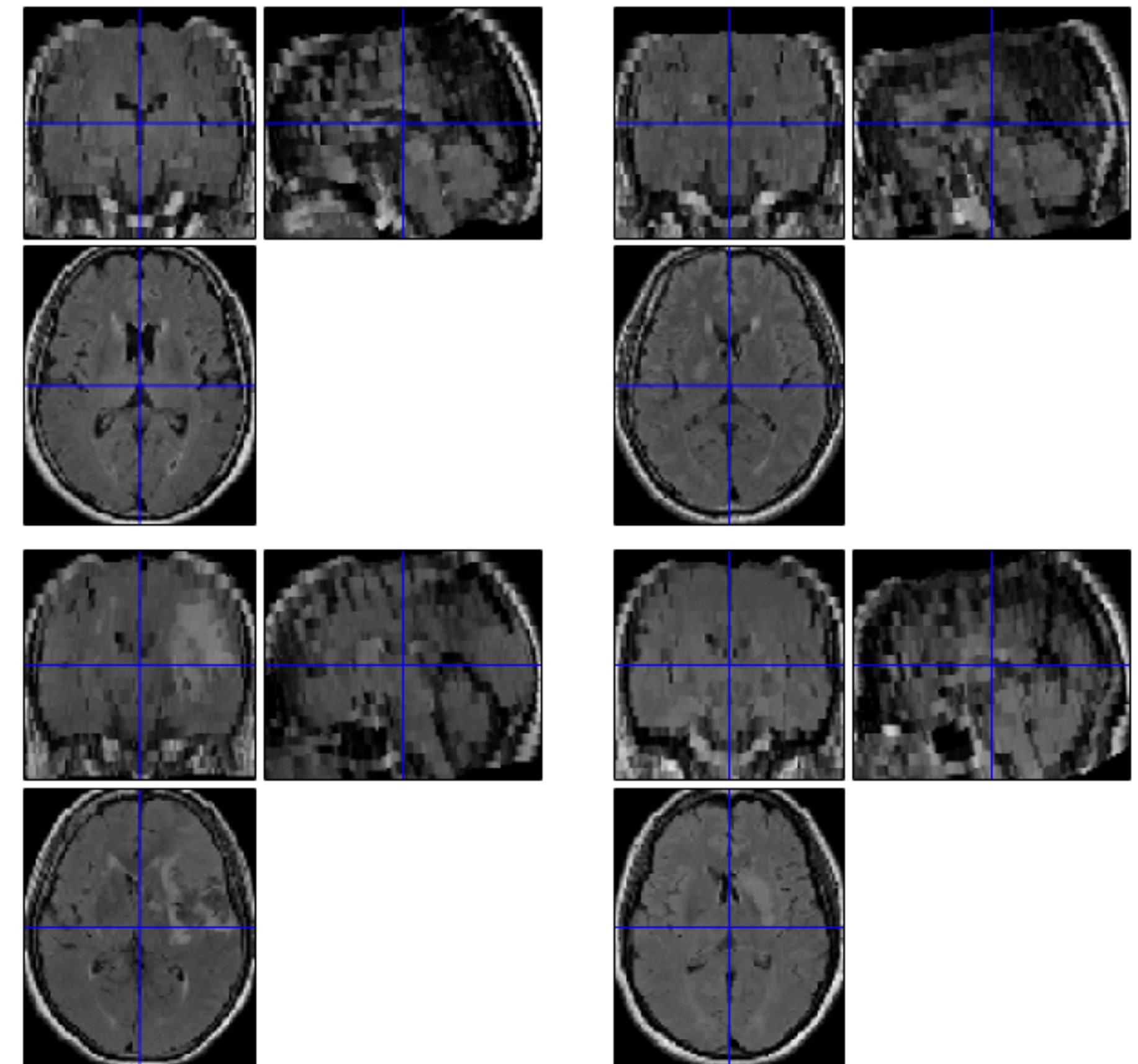
- Step3: 구조 영상 및 ROI 데이터 표준화를 수행하는 단계  
(구조 영상의 표준화는 SPM12의 TPM.nii template을 이용함.)
- Segmentation을 수행할 것인지 여부를 설정하고 Normalise 버튼을 통해서 표준화를 수행함.

# Check normalization

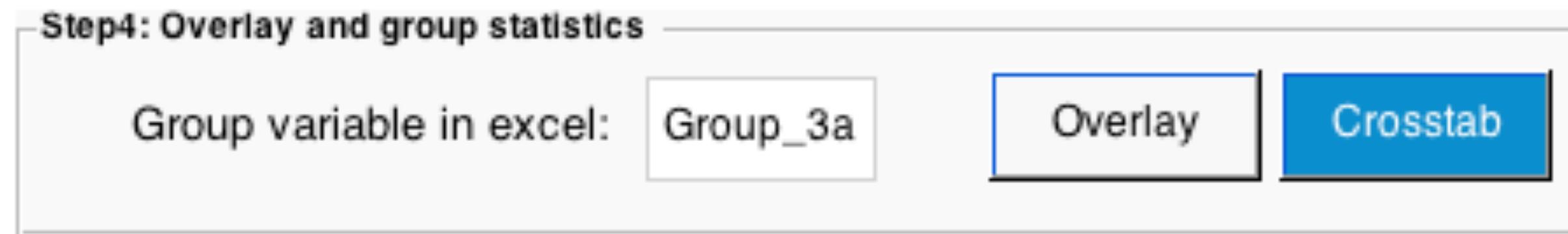


w로 시작하는 이미지만 filter!

(3) Visual inspection



# iVLSM: Overlay & Statistics



- 표준화가 완료된 후에 overlay와 그룹 통계 분석을 수행할 수 있다.
- overlay는 전체 그룹에 대해서 수행하고, 만약 <VLSM\_datalist\_template.xlsx>에 그룹정보가 있다면, 그룹에 대해서도 overlay map을 생성함.
- 두 그룹간에 Crosstab 분석을 수행하고, 해강 결과는 각 볼셀에 chi2 값과 -log10(p-value) 값을 저장하는 형태가 된다.
- overlay 결과 파일은 Step1에서 선택한 Data Path의 overlay에 그룹 변수별로 저장된다.
- Crosstab 분석 결과 파일은 Step 1에서 선택한 Data Path의 chi2tests에 그룹 변수별로 저장된다.
- Group의 형태를 다양하게 바꿔가면서 분석하고 싶다면, 'Group variable in excel' 의 값을 바꿔가면서 분석을 다시 수행하면 됨.

# iVLSM: Symptom Mapping



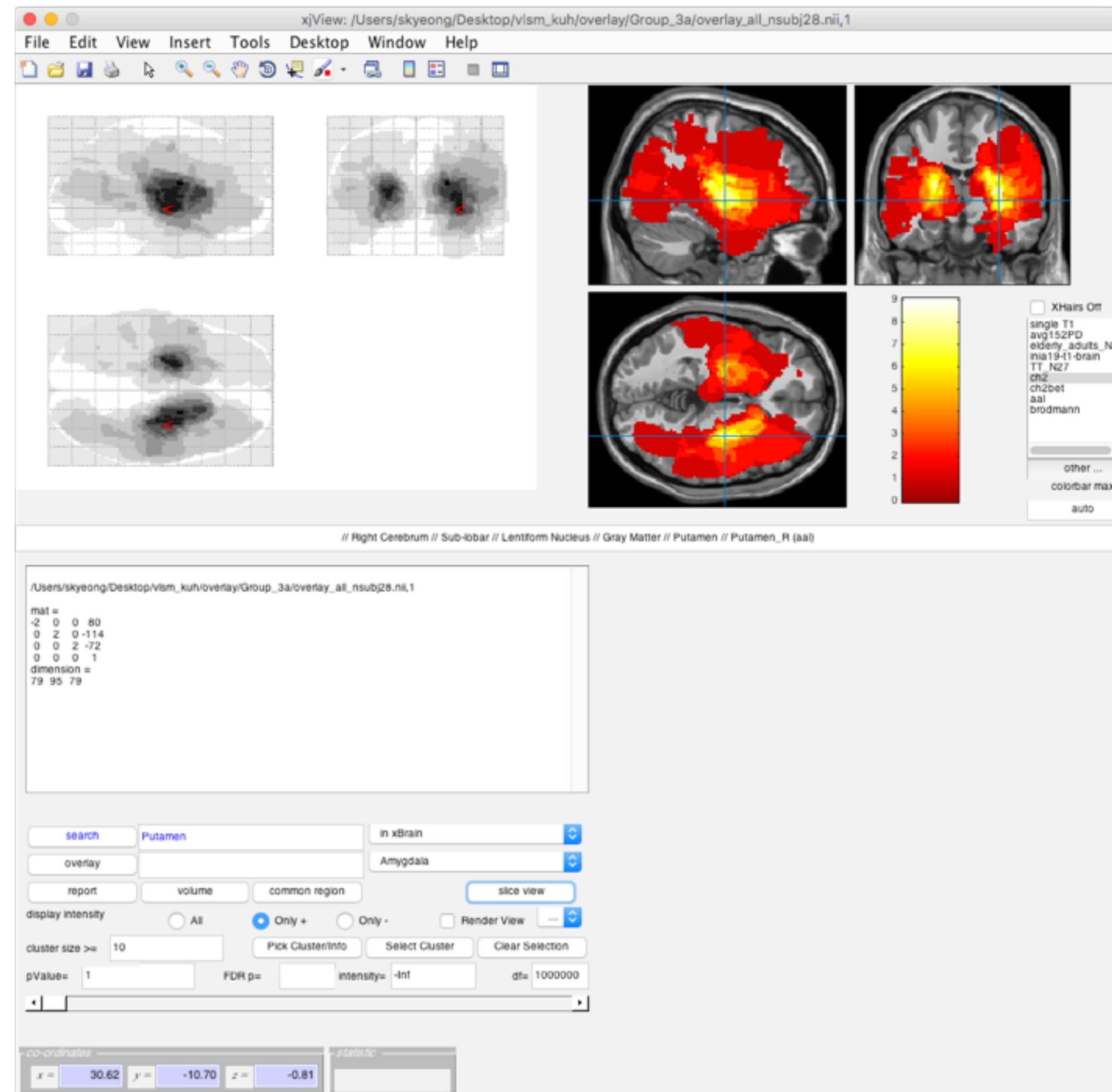
- Symptom mapping을 위해서는 ‘Step1-1’의 입력 엑셀 파일에 continuous variable 형태의 symptom severity값이 입력되어 있어야 한다. 각 Sx 데이터의 header에는 적당한 이름을 적되, 공백이 없도록 한다.  
변수 이름으로 좋은 예) **Text\_Reading**  
변수 이름으로 나쁜 예) Text Reading ← 변수이름 중간에 공백이 있으면 안됨.
- Lesion-Symptom Mapping의 결과는 Step 1에서 선택한 Data Path의 symptom 폴더에 저장된다.
- 여러가지 변수와의 lesion과의 correlation을 보고자 한다면, Variable Name에 ‘var1,myvar2,text\_readin’과 같이 콤마(,)로 변수 이름을 구분하여 공백없이 입력하면 된다.
- 입력한 p-value로 thresholding된 영역에 대해서 결과는 z 값으로 저장된다.

# Visualizing mapping results using xjview toolbox

***Sunghyon Kyeong, PhD***

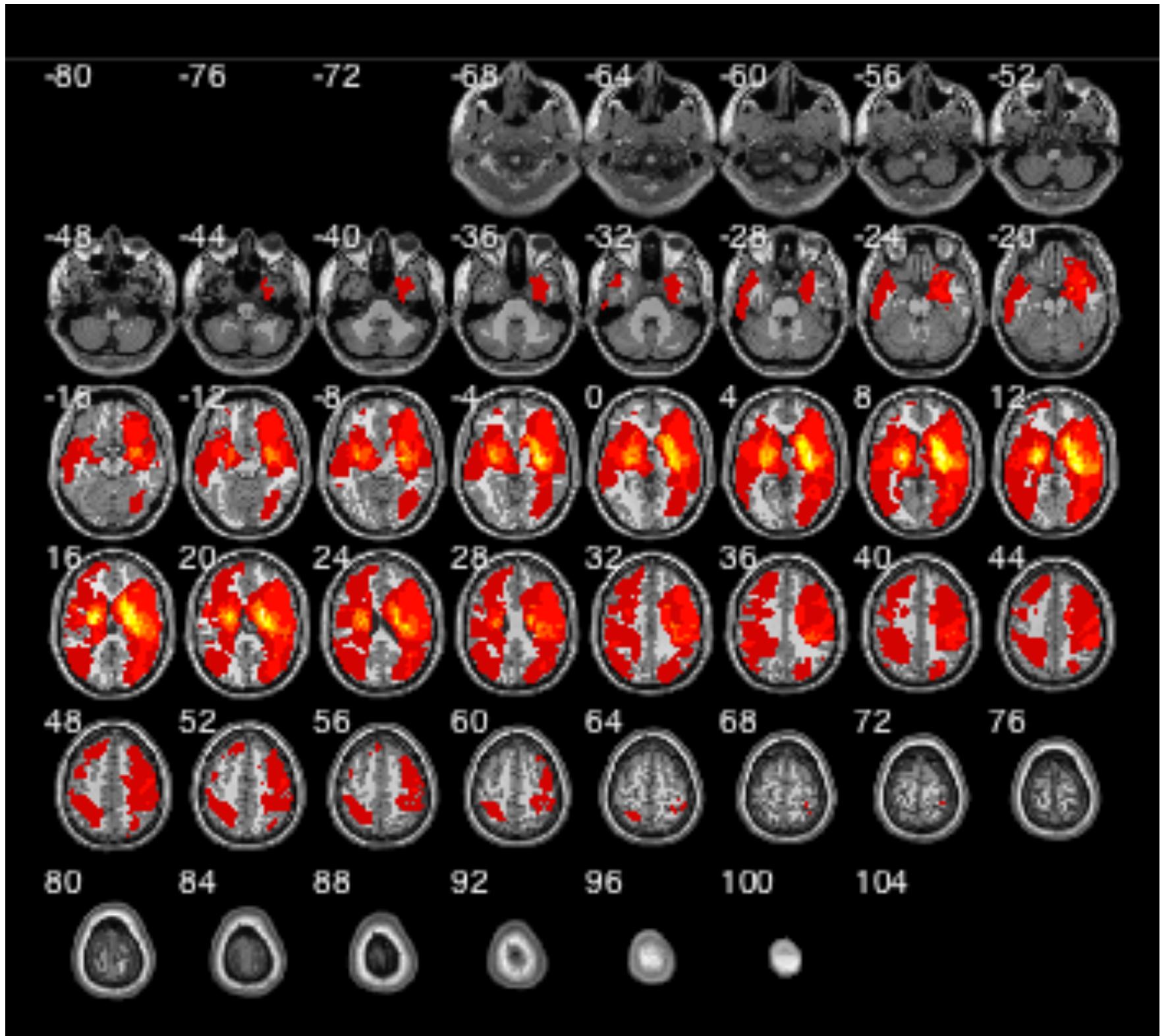
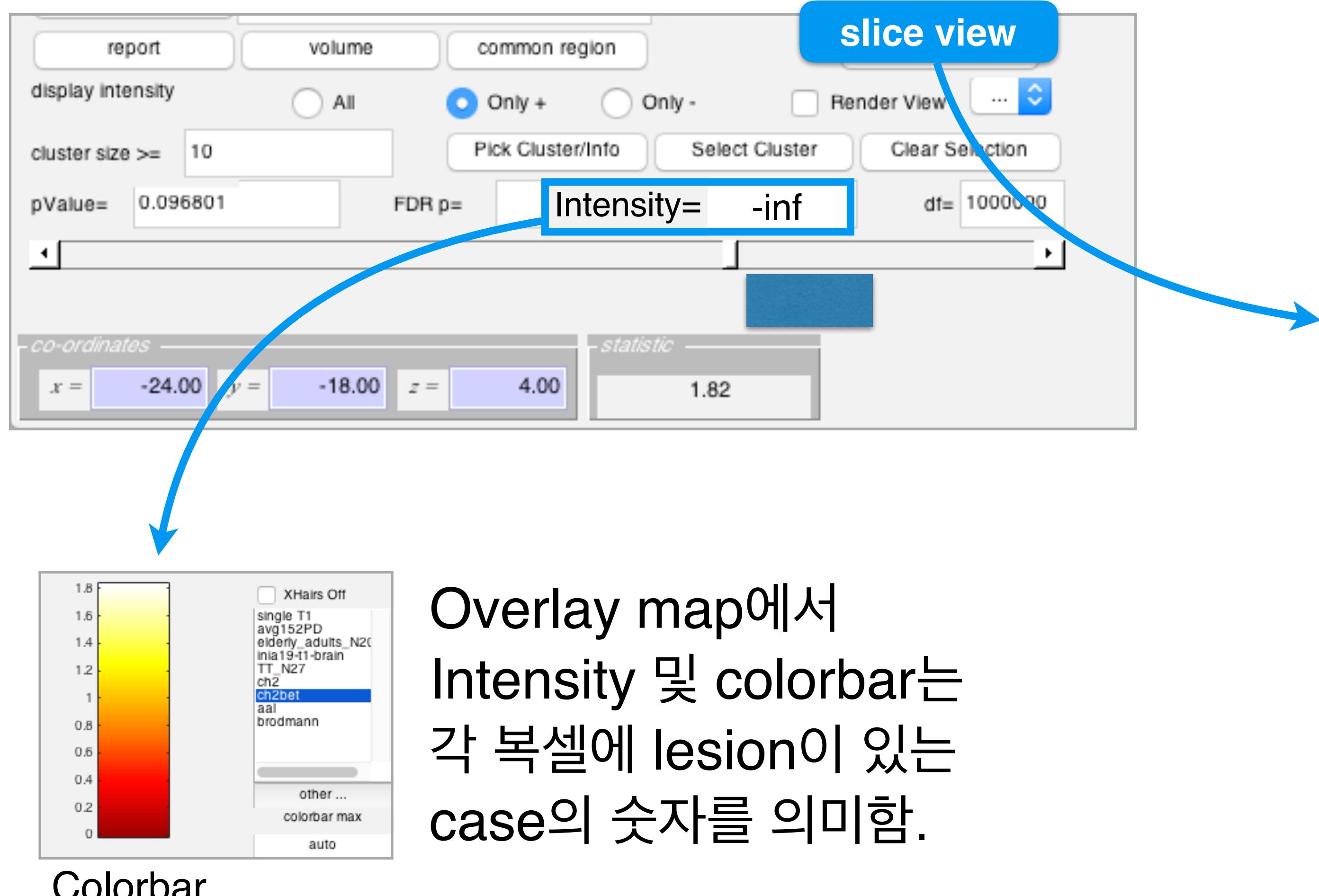
Severance Biomedical Science Institute,  
Yonsei University College of Medicine

# xjView: Visualising tool



- xjview를 이용하여 결과를 확인한다.  
(MRIcro등 뉴로이미징 시각화 프로그램은 다양하게 있음.)
- 다운로드 및 사용 방법은 메뉴얼 참조  
<http://www.alivelearn.net/xjview/xjView%208%20Manual.pdf>

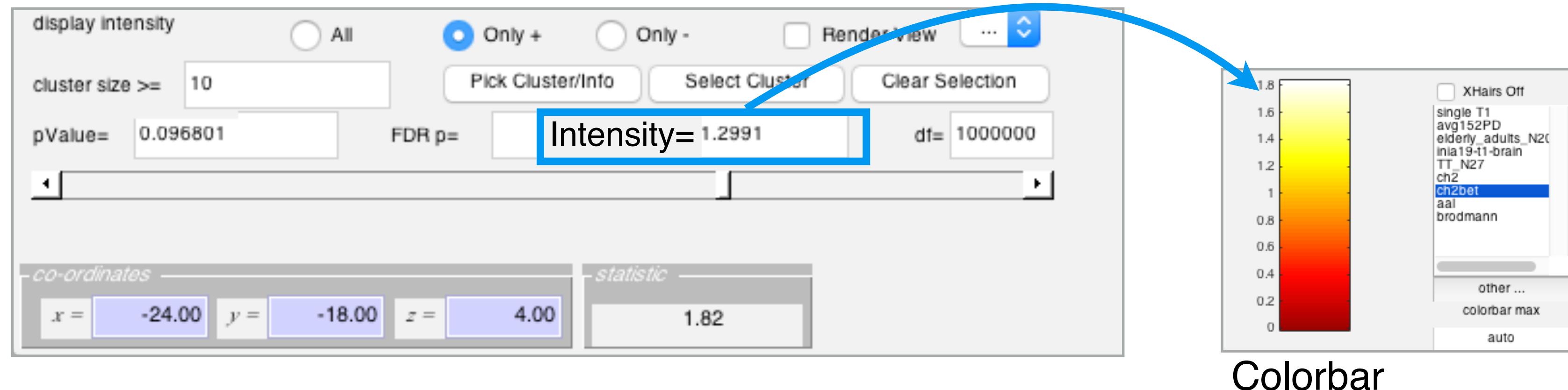
# Visualizing (overlay\_\*.nii) files



Overlay map에서  
Intensity 및 colorbar는  
각 복셀에 lesion이 있는  
case의 숫자를 의미함.

# Visualizing (\*\_log10\_P.nii) files

By changing Intensity value in xjview, we can threshold the resulting maps.



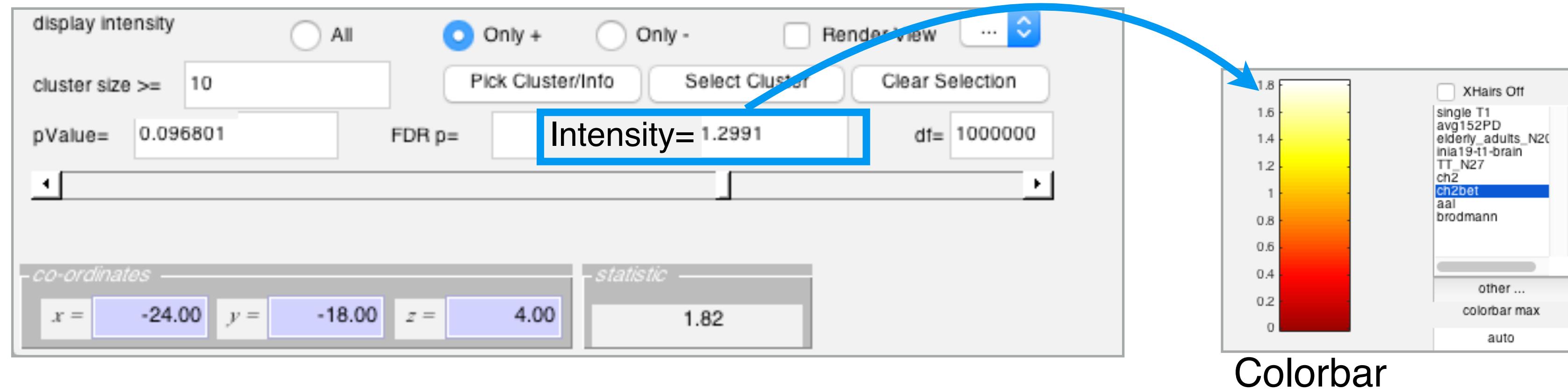
Intensity는 각 복셀에 저장된 실제 값을 의미하며, 동시에 colorbar가 의미하는 숫자임.

P-value	-log10 (P-value)
0.05	1.3010
0.01	2
0.005	2.3010
0.001	3

\_log10\_P.nii 영상에서는  $\log_{10}(P\text{-value}) = \text{Intensity}$  이기 때문에, 왼쪽의 표를 참고하여, Intensity 박스의 값을 변경하여 원하는 Significance에 해당되는 결과를 Thresholding 하여 결과를 볼 수 있음.

# Visualizing (\*.chi2.nii) files

By changing Intensity value in xjview, we can threshold the resulting maps.

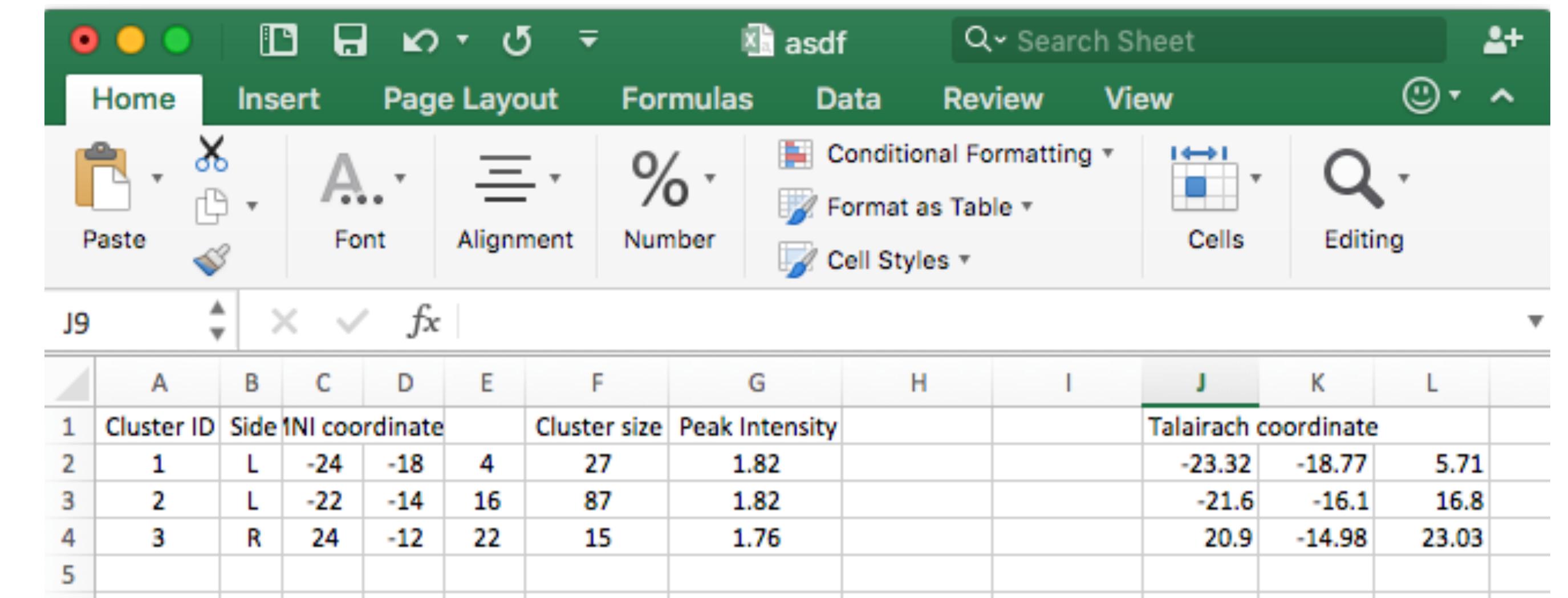
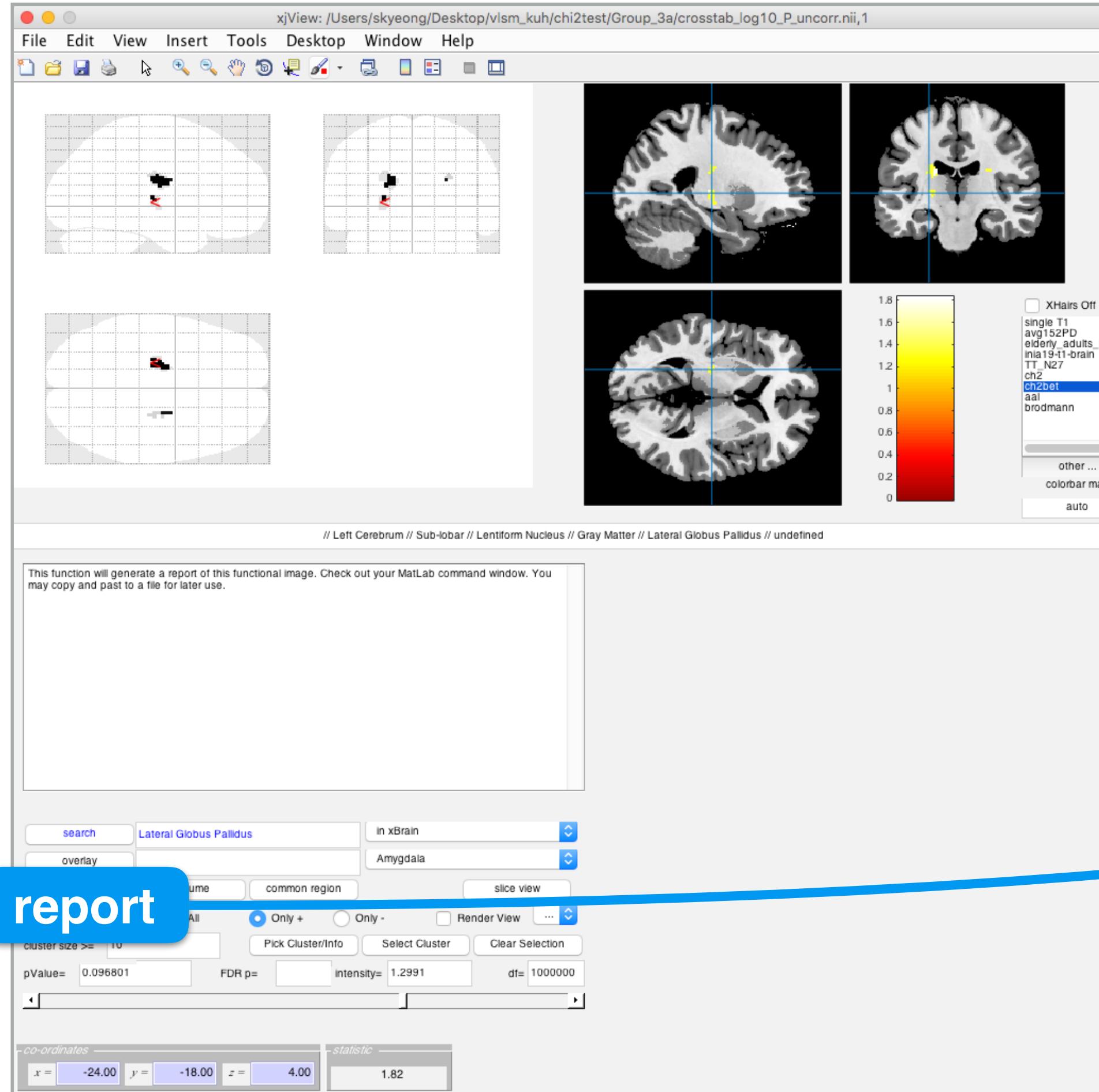


Intensity는 각 복셀에 저장된 실제 값을 의미하며, 동시에 colorbar가 의미하는 숫자임.

crosstab\_chi2.nii 영상에서는  
 $\chi^2 = \text{Intensity}$  이기 때문에,

Intensity 박스에  $\chi^2$  값을 직접 입력하  
원하는 Significance에 해당되는 결과를 Thresholding  
하여 결과를 볼 수 있음.

# Save results in an excel file



excel file로 저장하는 기능은 **xjview2**에서만 가능함.

**Thank you for your attention!**

# **Brain Normalisation using SPM12 for iVLSM**

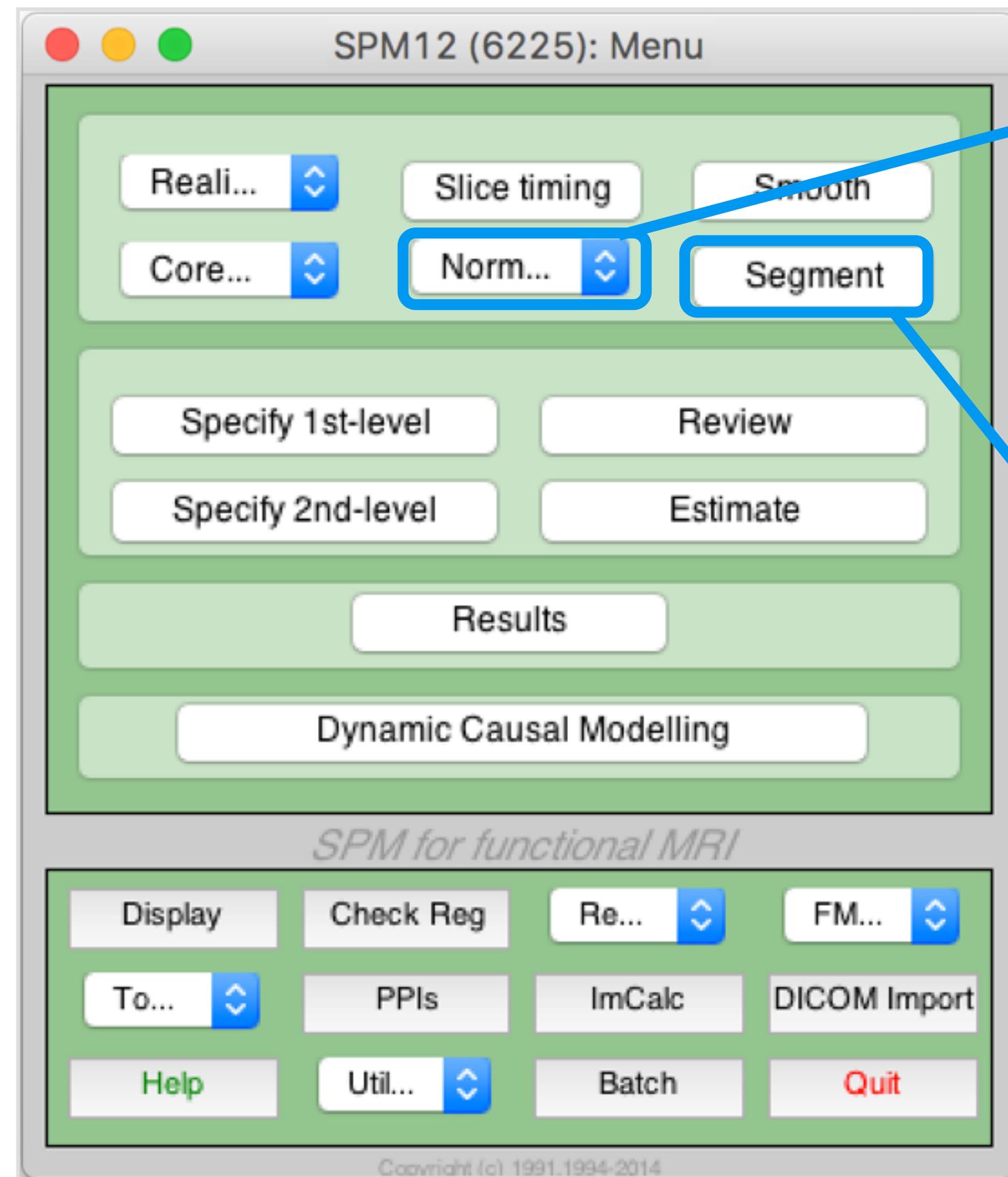
***Sunghyon Kyeong, PhD***

Severance Biomedical Science Institute,  
Yonsei University College of Medicine

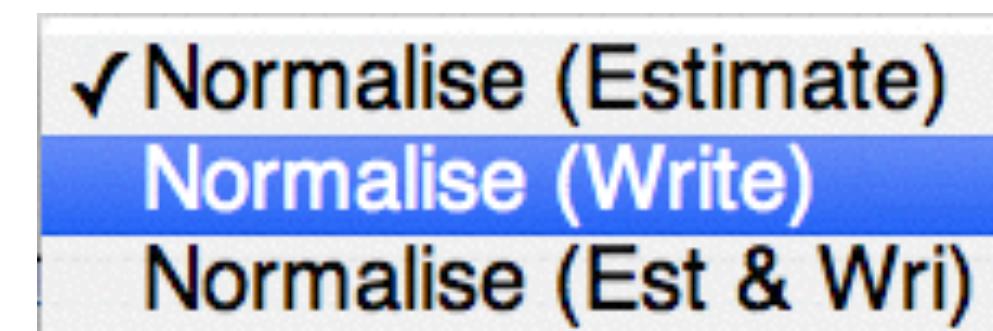
# Normalisation in SPM12

- SPM에서는 Normalisation 툴을 이용해서 하는 것이 일반적입니다.
- 하지만, lesion이 있어 뇌 조직에 변형이 생긴 경우에는 SPM의 Normalisation 툴로는 영상의 표준화가 잘 되지 않는 경우가 종종 있습니다.
- 이러한 경우에는 SPM의 Segmentation 툴을 이용하여, 각 조직별 (GM/WM/CSF)로 segmentation을 시행하고, 이때 생성되는 normalisation parameters를 이용하여, normalisation을 하는 방법 또한 대안적으로 가능합니다.

# SPM12 메뉴 설명

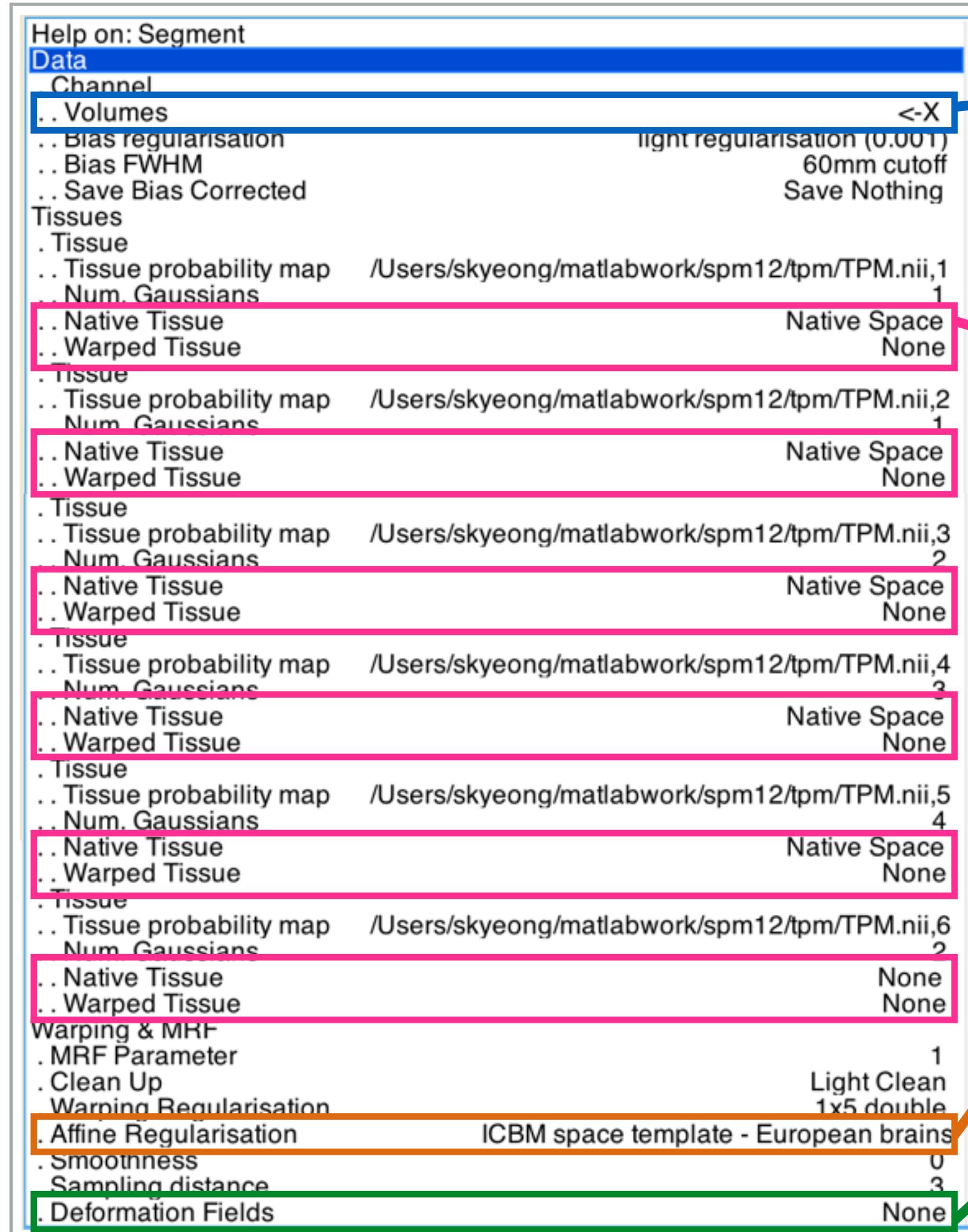


보통의 경우 Normalization  
메뉴를 통해서 표준화를 진행함.



Tissue segmentation에  
사용되는 메뉴.  
하지만, segmentation의 결과를  
normalisation에 활용할 수 있음.

# Segmentation



## Data:

Segmentation을 시행할 T1 데이터를 입력. 예)  
subj100001.nii

**Native Tissue:** None  
**Warped Tissue:** None

## Affine Regularisation:

ICBM space template - East Asian Brain

**Deformation Fields:**  
Forward

모든 정보가 입력 되면

▶ Run Batch를 클릭하여 실행

# Outputs After Segmentation

- c1subj100001.nii (gray matter probability map)
- c2subj100001.nii (white matter probability map)
- c3subj100001.nii (csf probability map)

tissue probability maps were created under the following options:

**Native Tissue:** Native space

- y\_subj100001.nii (normalisation matrix)

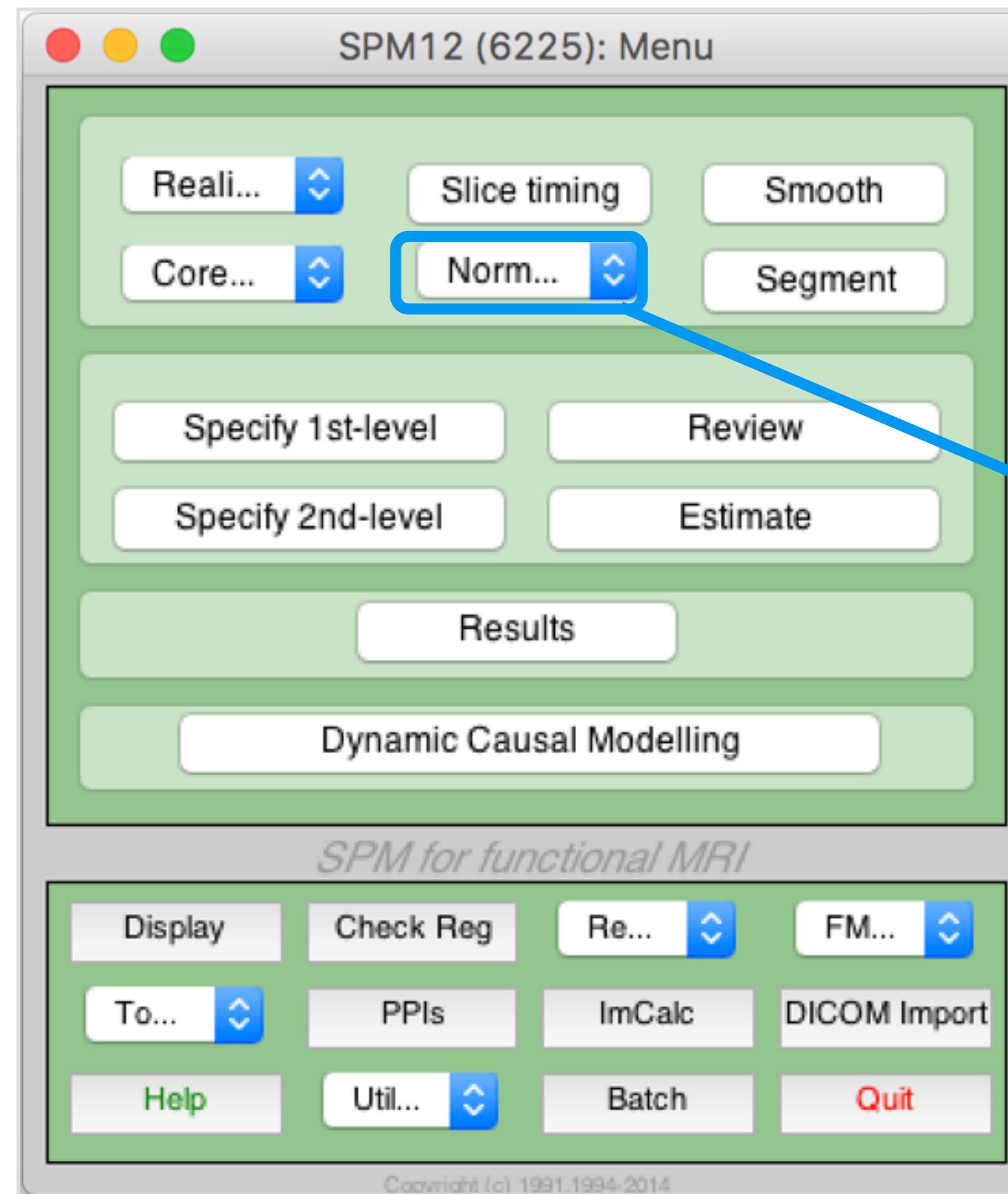
**Deformation Fields:** Forward

- iy\_subj100001.nii

**Deformation Fields:** Inverse

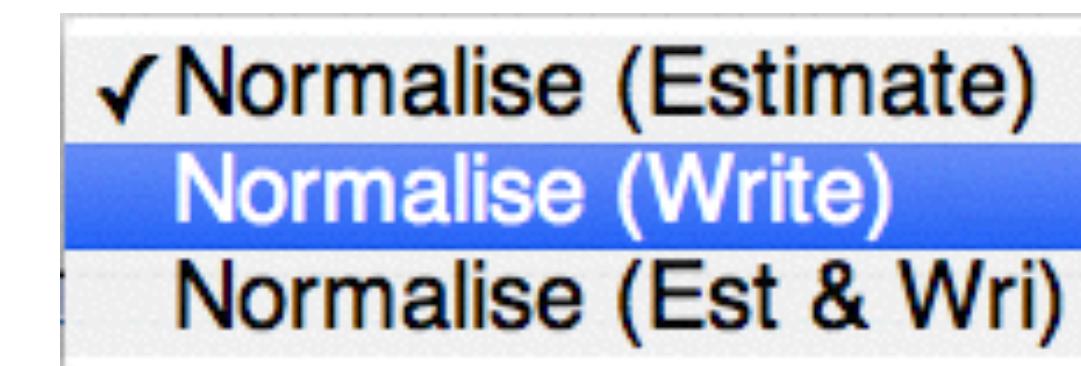
- 입력 파일(subj100001.nii)과 표준화 행렬 파일(y\_subj100001.nii)을 제외하고는 VLSM 연구에 사용되지 않습니다.

# Normalisation (1/2)

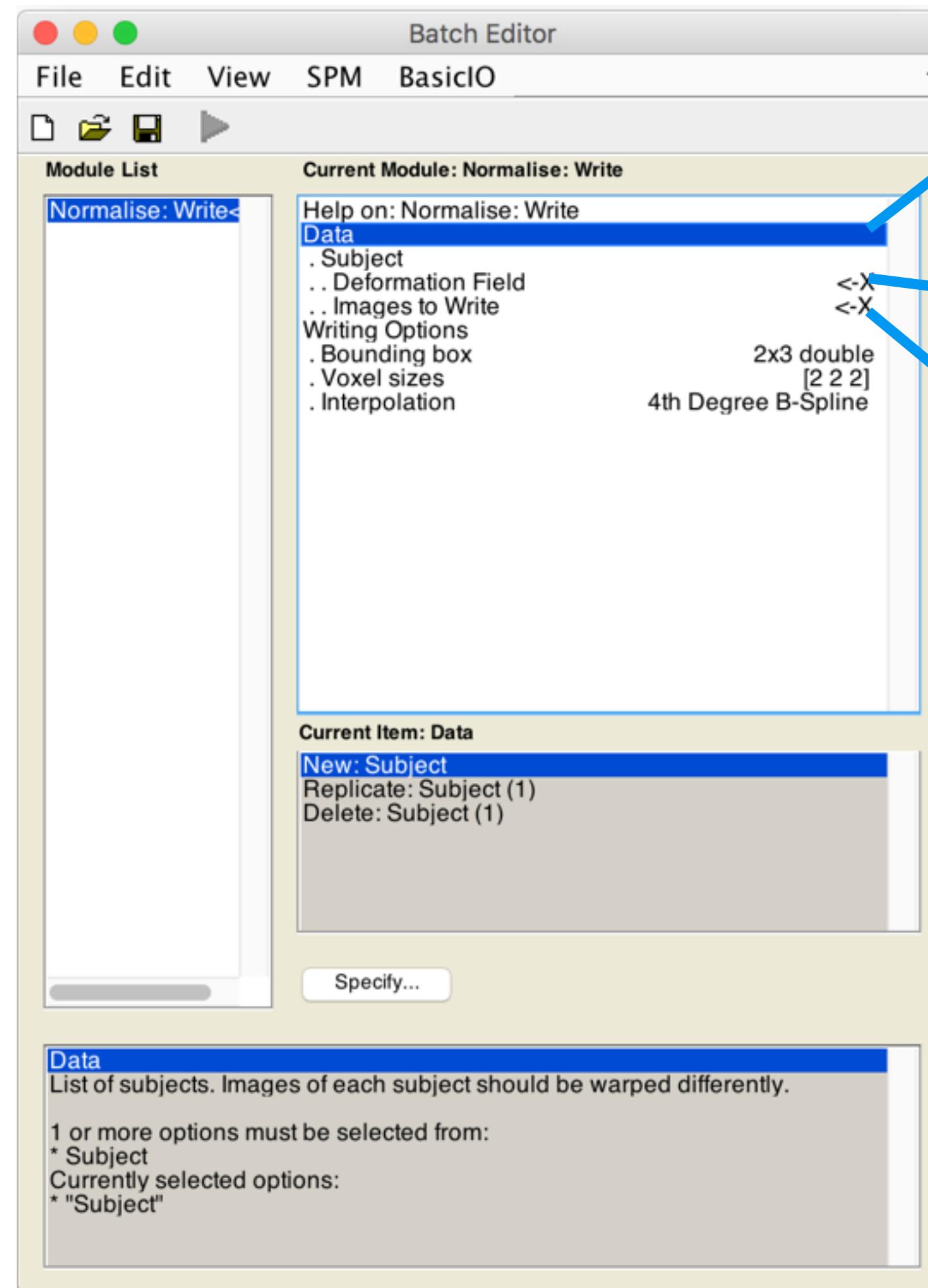


Segmentation이 완료된 이후에  
subj100001\_seg\_sn.mat을 이용하여  
Normalisation을 수행함.

**Normalise (Write)** 를 선택.



# Normalisation (2/2)



## Data:

Parameter File과 Images to Write 메뉴가 보여지도록  
Data를 더블클릭

## Parameter File:

segmentation에서 생성된 **y\_subj100001.nii** 파일 선택

## Images to Write:

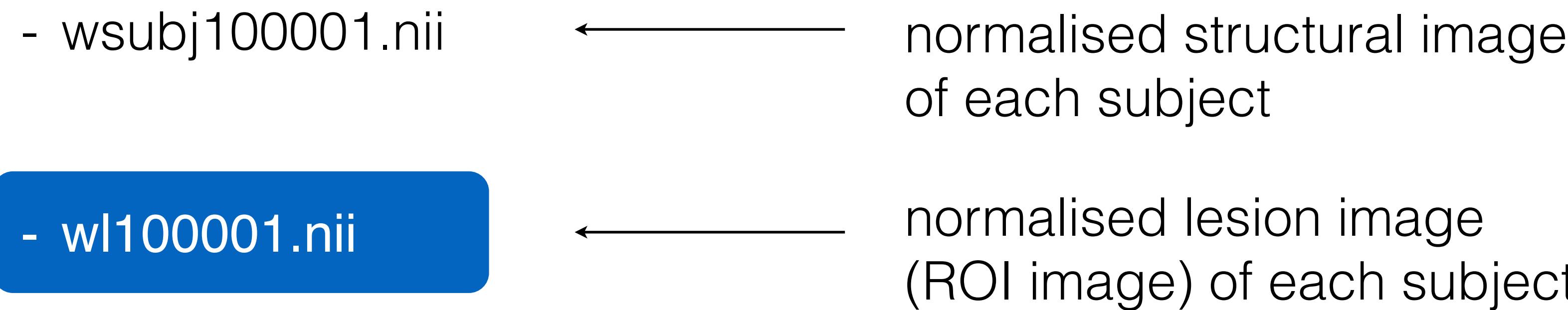
표준변환 행렬을 이용하여 normalisation을 적용할 영상을 선택 함.  
구조 영상과 Lesion 영상(ROI image)을 모두 선택함.

예) subj100001.nii & l100001.nii

Selected 2 files.

/Users/skyeong/data/rehab/T1/subj3620397.nii,1  
/Users/skyeong/data/rehab/ROI/roi3620397.nii,1

# Outputs After Normalisation



- ★ wsubj100001.nii 파일과 wl100001.nii 파일이 제대로 normalise가 되었는지는 개별적으로 확인해야 함. 반드시 필요한 과정.
- ★ 여러 피험자들로부터 획득한 wl100001.nii 파일들을 바탕으로 overlay 영상과 VLSM 통계 분석을 진행함.