

# **Multiple Vergleiche & Effekte mehrerer Kontraste**

Lena J. Tiedemann

5. September 2018

SPM 2018 – 21. Kurs zur funktionellen Bildgebung

# Überblick

## Beurteilung der statistischen Karten

- Einzeltest vs. Multiple Tests
- Multiple Tests und Bonferroni-Korrektur
- Bonferroni-Korrektur und fMRT
- Korrektur in SPM: FWE & FDR
- Small Volume Correction

## Effekte mehrerer Kontraste

1. Inklusive Maskierung
2. Exklusive Maskierung
3. Konjunktion

# Einzeltest vs. Multiple Tests

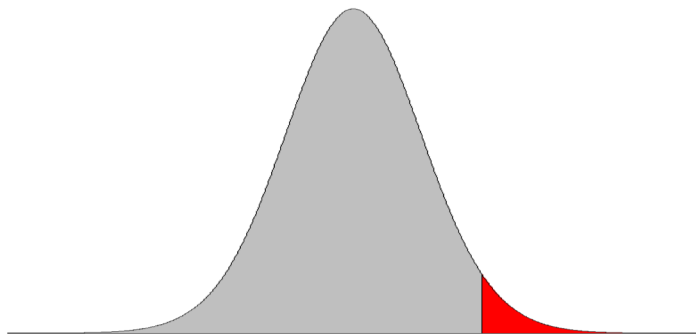
## Einzeltest

**Ein** statistischer Wert, der die Stärke des Effekts beschreibt (T, Z, F,  $\chi^2$ )

**Eine** Nullhypothese, gegen die getestet wird

Es besteht **ein Mal** die Möglichkeit, die Nullhypothese zu verwerfen

→ Bei einem Test würde man ein falsch positives Testergebnis mit einer Wahrscheinlichkeit von 0.05 (5%) erwarten



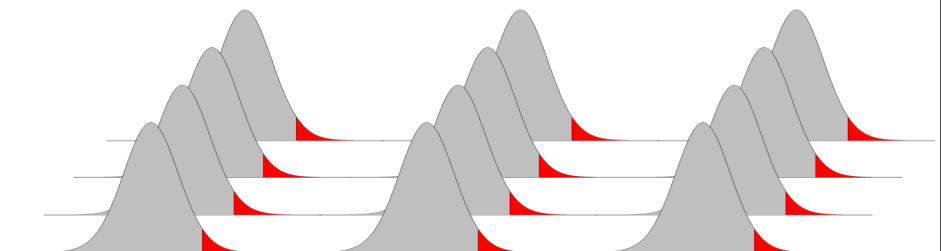
## Multiple Tests in fMRT

**Tausende** statistischer Werte, da Statistik in jedem Voxel einzeln berechnet wird

**Eine** Nullhypothese, gegen die getestet wird

Es besteht **mehrere tausend Mal** die Möglichkeit, die Nullhypothese zu verwerfen

→ Bei  $(64 \times 64 \times 40)$  163,840 Voxel würde man  $5\% = 8192$  falsch positive Testergebnisse erwarten



Ziel: Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen, soll **5% bezogen auf das ganze Volumen** betragen.

# Multiple Tests und Bonferroni-Korrektur

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0.05$  pro Einzeltest ist nicht ausreichend, um für die Familie aller Tests eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0.05$  zu garantieren.

Um die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Familie aller Tests auf  $\alpha = 0.05$  festzulegen und unabhängig von der Anzahl  $m$  durchgeführter Tests zu machen, wird folgende Korrektur benötigt:

$$\alpha' = \alpha / m$$

Annahme: Unabhängigkeit der einzelnen Tests

**Bonferroni-Korrektur geeignet für fMRT?**

# Bonferroni-Korrektur und fMRT

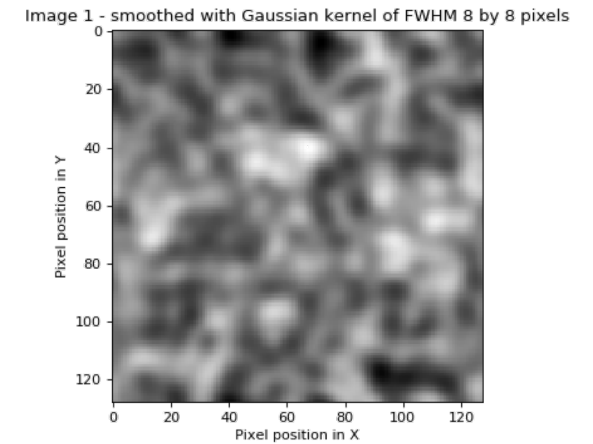
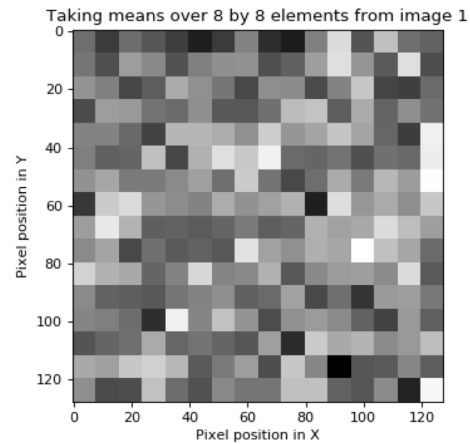
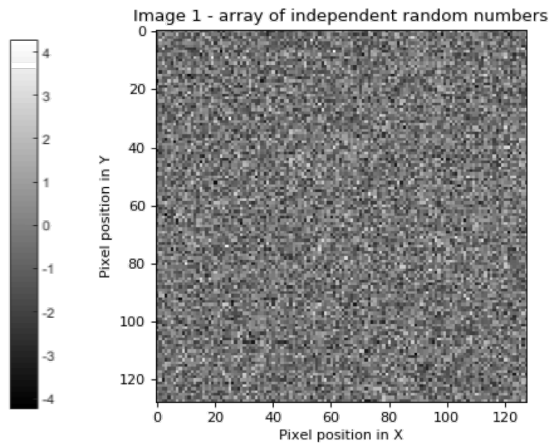
fMRT Daten sind räumlich korreliert → Abhängigkeitsstruktur

1. Räumliche Ausbreitung der Aktivierung
2. Nicht modellierte physiologische Einflüsse
3. Vorverarbeitung: Interpolation und Glättung

⇒ Anzahl unabhängiger Datenpunkte < Anzahl der Voxel

**→ Bonferroni-Korrektur zu konservativ**

# Bonferroni-Korrektur und fMRT



128\*128 zufällige Zahlen  
aus einer Normalverteilung  
 $\alpha/N = 0.05/16,384 = [Z \text{ äquivalent}] 4.52$   
5 von 100 Bildern  $> 4.52$

$(128 / 8) * (128 / 8)$  Zahlen  
= 256 zufällige Zahlen  
 $\alpha/N = 0.05 / 256 = [Z \text{ äquivalent}] 3.55$   
5 von 100 Bildern  $> 3.55$

Wie viele unabhängige Werte?

→ (Gaussian) Random  
Field Theory

# Theorie der Gaussian Random Fields (GRF)

## 1. Bestimmen der resels (resolution elements) im Bild

resel: „virtuelles“ Pixel/Voxel mit den Dimensionen  $FWHM_x \times FWHM_y \times FWHM_z$

resel count: abhängig von Anzahl der Pixel/Voxel und Glätte (FWHM)

$$= \frac{\text{Volumen}}{FWHM_x \times FWHM_y \times FWHM_z}$$

≈ Anzahl der unabhängigen Beobachtungen

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm
p	c	p <sub>FWE-corr</sub>	q <sub>FDR-corr</sub>	k <sub>E</sub>	p <sub>uncorr</sub>	p <sub>FWE-corr</sub>	q <sub>FDR-corr</sub>	T	(Z <sub>-</sub> )	p <sub>uncorr</sub>	
0.000	287	0.000	0.000	3911	0.000	0.008	0.060	7.27	5.44	0.000	-40 40 12
						0.178	0.065	6.13	4.87	0.000	-50 41 5
						0.054	0.115	5.52	4.53	0.000	-51 22 32
		0.000	0.000	465	0.000	0.083	0.065	6.41	5.02	0.000	2 -10 35
						0.999	0.267	4.53	3.91	0.000	-4 0 30
						1.000	0.574	3.65	3.28	0.001	3 -24 30
		0.000	0.000	7056	0.000	0.114	0.065	6.29	4.96	0.000	-8 36 -10
						0.123	0.065	6.26	4.94	0.000	-3 41 12
						0.162	0.065	6.16	4.89	0.000	-8 32 20
		0.000	0.000	433	0.000	0.216	0.065	6.06	4.83	0.000	0 -54 20
						0.492	0.132	5.60	4.57	0.000	-2 -61 16
						1.000	0.312	4.37	3.80	0.000	-8 -49 17
		0.000	0.000	494	0.000	0.261	0.075	5.96	4.78	0.000	36 -64 -42
						1.000	0.351	4.22	3.70	0.000	48 -64 -38
						1.000	0.367	4.14	3.64	0.000	42 -54 -38
		0.000	0.000	435	0.000	0.332	0.084	5.83	4.71	0.000	-57 -52 -18
						0.944	0.181	4.95	4.18	0.000	-63 -48 -13
						1.000	0.463	3.88	3.45	0.000	-50 -54 -14
		0.002	0.000	288	0.000	0.461	0.102	5.64	4.60	0.000	-38 -56 -40
						0.788	0.128	5.23	4.35	0.000	-39 -78 -36
						1.000	0.302	4.40	3.82	0.000	-33 -64 -42
		0.000	0.000	718	0.000	0.595	0.115	5.47	4.50	0.000	-14 -76 -8
						0.935	0.181	4.97	4.19	0.000	-6 -79 -4
						0.999	0.267	4.53	3.91	0.000	-16 -74 -16
		0.010	0.002	226	0.000	0.701	0.128	5.34	4.42	0.000	-6 5 -6
						0.839	0.148	5.16	4.31	0.000	-12 17 4
						1.000	0.280	4.49	3.88	0.000	-9 11 -1
		1.000	0.768	20	0.144	0.875	0.158	5.10	4.27	0.000	26 -56 -34
		0.000	0.000	854	0.000	0.930	0.181	4.98	4.20	0.000	-20 34 50
						0.896	0.237	4.66	3.89	0.000	-16 38 34
						0.999	0.267	4.53	3.90	0.000	-16 26 48
		0.393	0.050	106	0.003	0.950	0.181	4.93	4.17	0.000	-3 11 26
						1.000	0.628	3.55	3.21	0.001	10 8 34
		1.000	0.769	16	0.189	0.953	0.181	4.92	4.16	0.000	-15 5 -20
		0.614	0.085	89	0.005	0.969	0.188	4.86	4.12	0.000	27 -76 -44
		0.772	0.113	78	0.008	0.982	0.206	4.79	4.08	0.000	34 12 -14
						1.000	0.302	4.41	3.83	0.000	44 12 -7
		0.053	0.007	171	0.000	0.988	0.216	4.75	4.05	0.000	9 17 4
						0.899	0.264	4.56	3.92	0.000	9 4 0
						1.000	0.356	4.18	3.67	0.000	14 10 12

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 2.76, p = 0.005 (1.000)  
 Extent threshold: k = 0 voxels  
 Expected voxels per cluster, <k> = 9.879  
 Expected number of clusters, <c> = 178.76  
 FWEp: 6.596, FDRp: Inf, FWEc: 200, FDRc: 112

Degrees of Freedom = [10, 29.0]  
 FWHM = 6.0 5.9 5.4 mm mm mm; 4.0 3.9 3.6 (voxels)  
 Volume: 1072143 = 317672 voxels = 5213.4 resels  
 Voxels Size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm (resel: 56.33 voxels)

Page 1

317,672

4 x 3.9 x 3.6

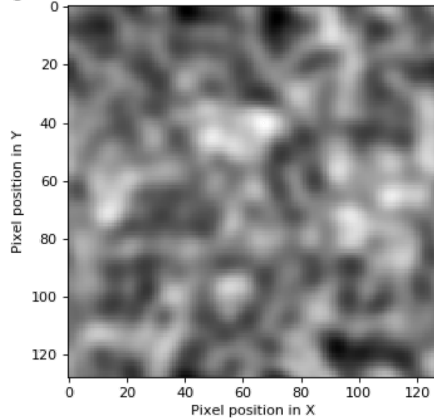
→ spm\_resels\_vol  
 % computes the number of resels in a volume

FWHM = 6.0 5.9 5.4 mm mm mm; 4.0 3.9 3.6 (voxels)  
 Volume: 1072143 = 317672 voxels = 5213.4 resels

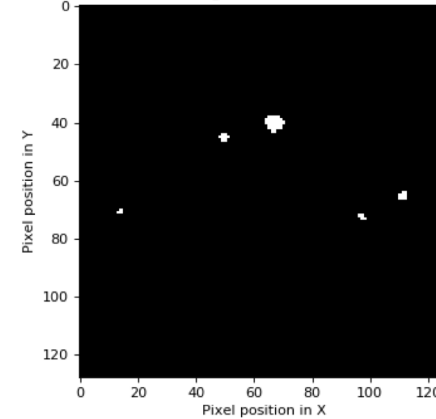
# Theorie der Gaussian Random Fields (GRF)

1. Bestimmen der resels (**resolution elements**) im Bild
2. Berechnen der erwarteten *Euler Charakteristik* (EC) bei verschiedenen Schwellwerten

Image 1 - smoothed with Gaussian kernel of FWHM 8 by 8 pixels

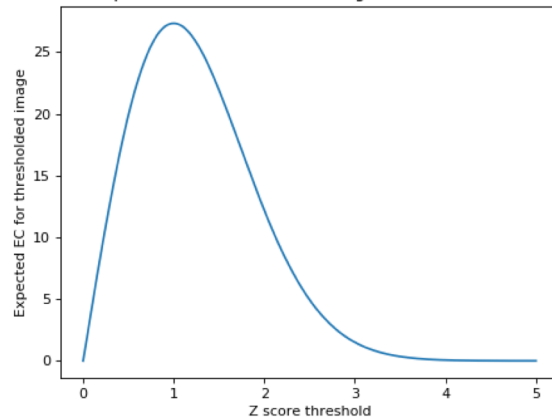


Smoothed image thresholded at  $Z > 2.75$

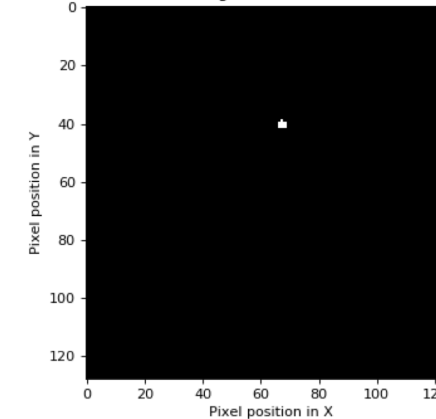


EC = 5

Expected EC for smoothed image with 256.0 resels



Smoothed image thresholded at  $Z > 3.25$

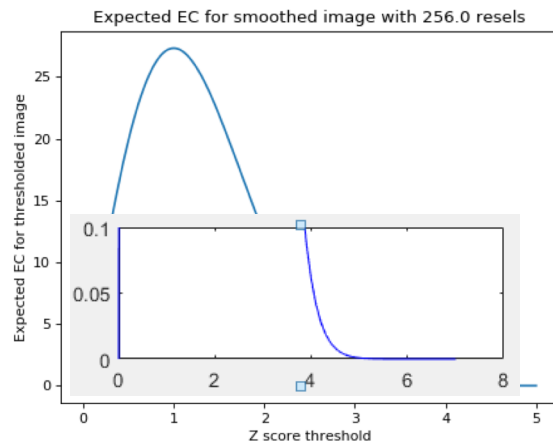


EC = 1



# Theorie der Gaussian Random Fields (GRF)

1. Bestimmen der resels (**resolution elements**) im Bild
2. Berechnen der erwarteten *Euler Charakteristik* (EC) bei verschiedenen Schwellwerten
3. Diese erwarteten ECs kann genutzt werden, um den korrigierten Schwellwert für die Kontrolle von false positives zu berechnen.



Wenn  $x = Z$ -Schwelle für einen erwarteten EC von  $0.05 = 4.05$ , dann können wir bei dieser Schwelle erwarten, dass alle Aktivierungen, die übrig bleiben, nur mit einer Wahrscheinlichkeit von  $\leq 0.05$  durch Zufall entstanden sind.

**Achtung! Ausreichend Glätte vorausgesetzt/benötigt: Daumenregel:**

**FWHM smoothness  $\approx 3-4 \times$  Voxelgröße**

FWHM = 6.0 5.9 5.4 mm mm mm; 4.0 3.9 3.6 {voxels}  
Volume: 1072143 = 317672 voxels = 5213.4 resels

# Korrektur für multiple Vergleiche in SPM

## Family Wise Error Rate (FWE)

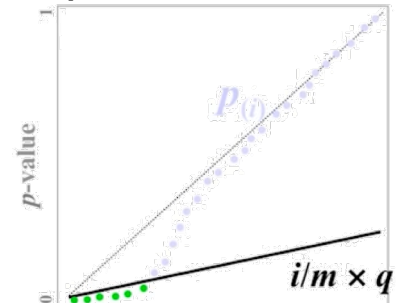
Signifikanzkorrektur bezieht sich auf das Verhältnis von falsch abgelehnten Tests zu **allen durchgeführten** Tests

Theorie der **Gaussian Random Fields** (GRF) schätzt die Glätte der Karte und passt Schwellen an.

FWE = konservatives Maß

## False Discovery Rate (FDR)

Signifikanzkorrektur bezieht sich auf das Verhältnis von falsch abgelehnten Tests zu **allen abgelehnten** Tests.



1. Berechne  $p$ -Wert für jeden Test
2. Ordne sie:  $p(1) < p(2) < p(3) < \dots < p(N)$  [N = Anzahl der Tests]
3. FDR Kontrolle: finde den größten Wert  $i$ , so dass:  $p(i) \leq i/N \times \alpha$  [z.B. für  $\alpha = 0.05$ ]
4. Lehne alle Tests  $p(1)$  bis  $p(i)$  ab

FDR ist in vielen Fällen sensitiver als FWE.

$$FWE = p(V \geq 1)$$

$$FDR = E\left(\frac{V}{R}\right)$$

	Testergebnis positiv	Testergebnis negativ	
Positiv	S	T	$m - m_0$
Negativ	V	U	$m_0$
	R	$m - R$	$m$

# Korrektur für multiple Vergleiche in SPM

## Family Wise Error Rate (FWE)

Signifikanzkorrektur bezieht sich auf das Verhältnis von falsch abgelehnten Tests zu **allen durchgeführten** Tests

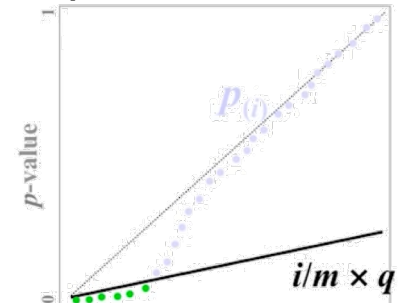
Theorie der **Gaussian Random Fields** (GRF) schätzt die Glätte der Karte und passt Schwellen an.

FWE = konservatives Maß

## False Discovery Rate (FDR)

Signifikanzkorrektur bezieht sich auf das Verhältnis von falsch abgelehnten Tests zu **allen abgelehnten** Tests.

1. Berechne  $p$ -Wert für jeden Test
2. Ordne sie:  $p(1) < p(2) < p(3) < \dots < p(N)$  [N = Anzahl der Tests]
3. FDR Kontrolle: finde den größten Wert  $i$ ,  
so dass:  $p(i) \leq i/N \times \alpha$  [z.B. für  $\alpha = 0.05$ ]
4. Lehne alle Tests  $p(1)$  bis  $p(i)$  ab



FDR ist in vielen Fällen sensitiver als FWE.

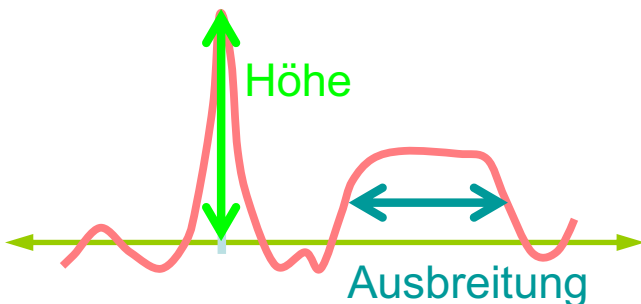
## ab SPM8: topologische FDR

ursprünglich:  $p$ -Wert pro Voxel

ab SPM8: topologische Eigenschaft (**Peak** oder **Cluster**), FDR kontrolliert Anteil an falsch positiven Peaks/Clustern an allen Peaks/Clustern

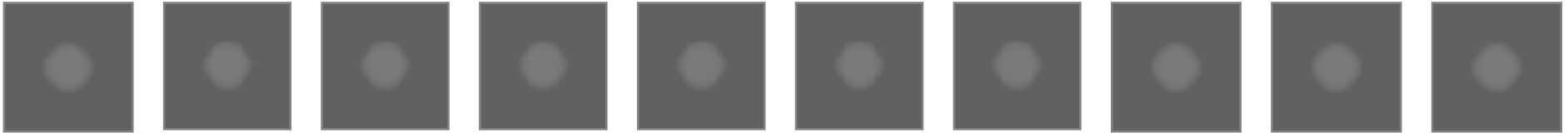
voxel-wise FDR ab SPM8:

- `spm_defaults`
- `defaults.stats.topoFDR = 0;`
- SPM beenden und neu starten

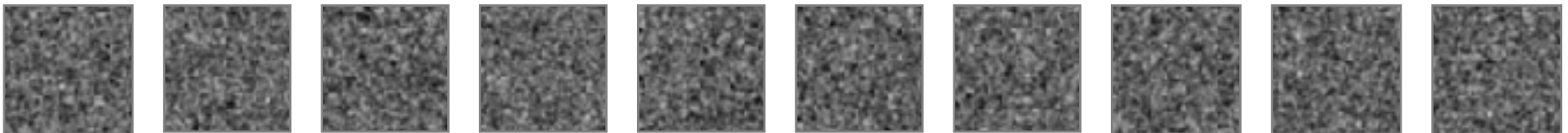


# Korrektur für multiple Vergleiche in SPM

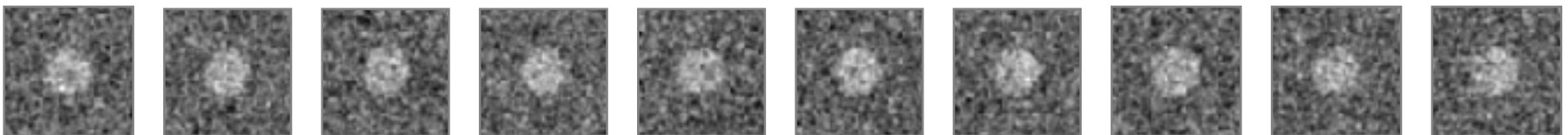
Signal



Rauschen

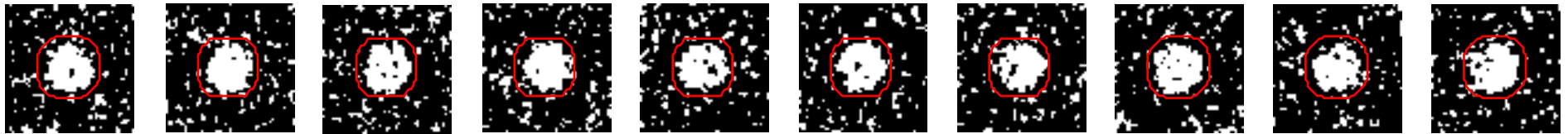


Signal + Rauschen



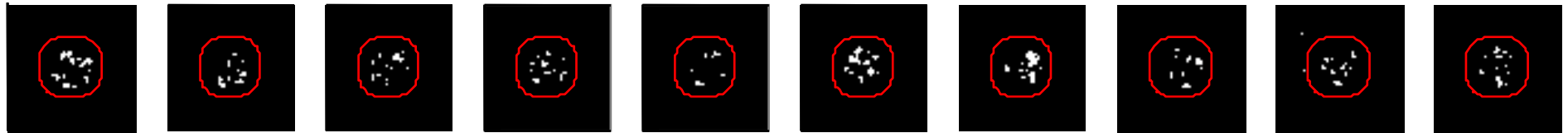
# Korrektur für multiple Vergleiche in SPM: FWE versus FDR

unkorrigiertes  $p$



$\approx 10\%$  von allen Pixeln = falsch positiv

FWE



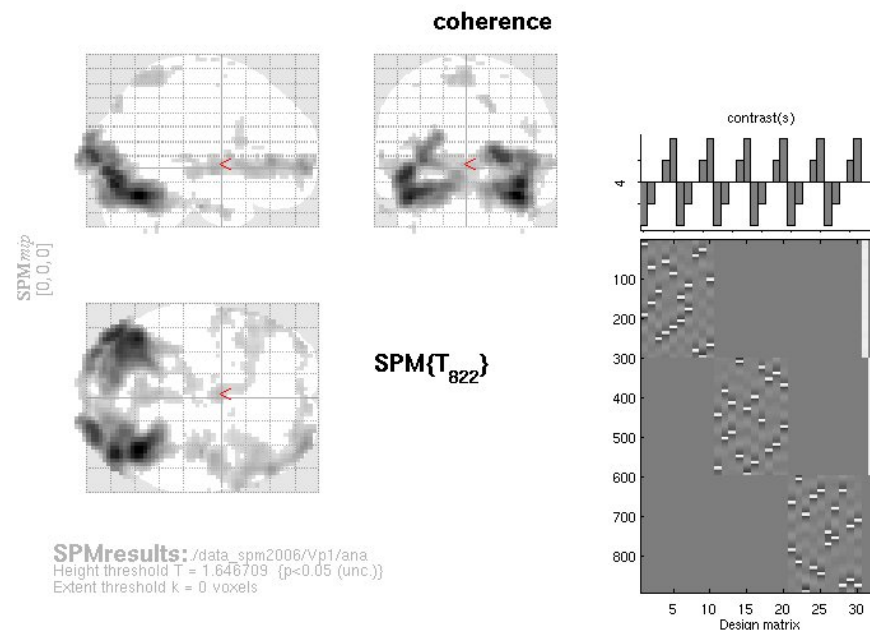
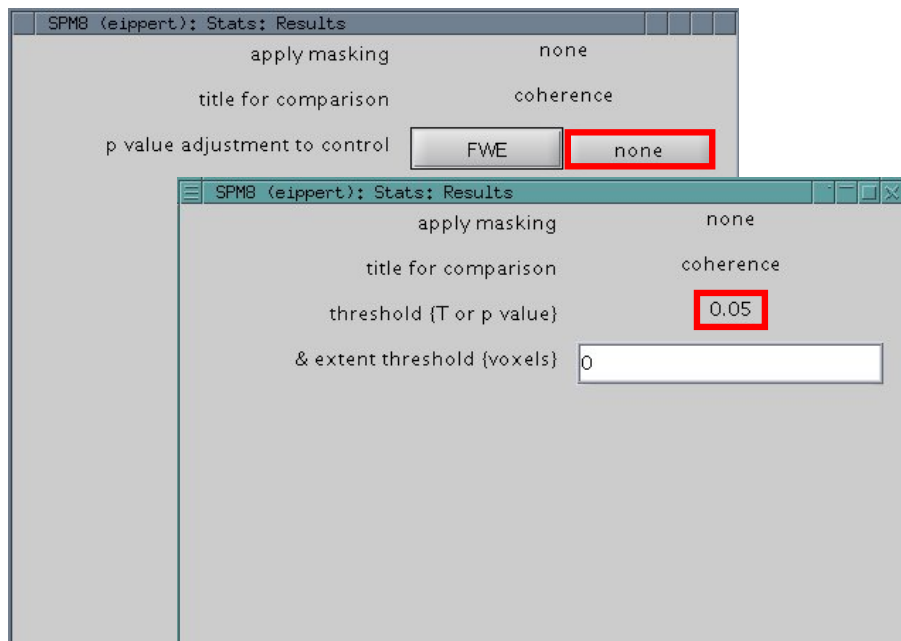
10% aller Ergebnisse enthalten ein false positive

FDR



10% von aktivierten Pixeln ("Positiven") = false positive

# „result table“



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level				mm mm mm			
$p$	$c$	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$p_{uncorr}$	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(z_{\frac{1}{2}})$	$p_{uncorr}$			
1.000	27	0.000	0.000	3448	0.000	0.007	0.013	5.01	4.97	0.000	36	-60	-18
		0.392	0.135	809	0.010	0.052	0.030	4.54	4.51	0.000	-42	-63	-21
		1.000	0.948	40	0.538	1.000	1.000	2.82	2.82	0.002	33	63	0
		1.000	0.948	25	0.635	1.000	1.000	2.66	2.66	0.004	51	36	6
		0.979	0.697	335	0.077	1.000	1.000	2.39	2.38	0.009	45	-6	0
						1.000	1.000	2.18	2.18	0.015	-54	39	0
						1.000	1.000	2.20	2.20	0.014	-3	-3	3
						1.000	1.000	2.18	2.18	0.015	-54	39	0
						1.000	1.000	2.16	2.16	0.016	-39	60	0
		1.000	0.948	147	0.228	1.000	1.000	2.19	2.19	0.014	0	-57	66
		1.000	0.948	16	0.714	1.000	1.000	2.17	2.16	0.015	-3	-48	66
		1.000	0.948	20	0.677	1.000	1.000	2.12	2.12	0.017	-9	-60	66
		1.000	0.948	23	0.651	1.000	1.000	2.09	2.09	0.018	51	3	-33
		1.000	0.948	36	0.561	1.000	1.000	2.06	2.07	0.019	-60	3	-90
						1.000	1.000	1.74	1.75	0.040	-51	-6	-30
		1.000	0.948	23	0.651	1.000	1.000	1.99	1.99	0.023	-39	15	21
		1.000	0.948	36	0.561	1.000	1.000	1.96	1.97	0.025	-9	-21	6
						1.000	1.000	1.79	1.80	0.036	-21	-33	6
		1.000	0.948	4	0.875	1.000	1.000	1.84	1.85	0.032	-39	-48	-42
		1.000	0.948	13	0.746	1.000	1.000	1.84	1.84	0.033	-3	-36	-18
		1.000	0.948	17	0.704	1.000	1.000	1.79	1.80	0.036	48	12	27
						1.000	1.000	1.72	1.73	0.042	45	15	36
		1.000	0.948	3	0.896	1.000	1.000	1.79	1.79	0.036	-15	-6	78
		1.000	0.948	1	0.948	1.000	1.000	1.77	1.78	0.038	27	-27	-24
		1.000	0.948	2	0.919	1.000	1.000	1.76	1.77	0.038	0	-21	-18

**Set level:** Wahrscheinlichkeit für ein zusammengehöriges Set von Clustern

**Cluster level:** Wahrscheinlichkeit für ein zusammengehöriges Set von Voxeln

**Peak level:** Wahrscheinlichkeit für jeden einzelnen, spezifischen Peak

→ die Levels sind verknüpft: es gibt ein Set mit  $c$  Clustern, mit  $k$  Voxeln, ueber einer Schwelle  $u$

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold:  $T = 1.65$ ,  $p = 0.049$  (1.000)  
 Extent threshold:  $k = 0$  voxels,  $p = 1.000$  (1.000)  
 Expected voxels per cluster,  $\langle k \rangle = 108.822$   
 Expected number of clusters,  $\langle c \rangle = 49.81$   
 FWEp: 4.554, FDRp: 4.543, FWEc: 3448, FDRc: 3448

Degrees of freedom = [1.0, 822.0]  
 FWHM = 16.4 16.0 11.6 mm mm mm; 5.5 5.3 3.9 (voxels)  
 Volume: 1745253 = 64639 voxels = 517.3 resels  
 Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm; (resel = 112.50 voxels)  
 Page 1

# Peak level: Unkorrigierte p-Werte

SPMB (eippert): Stats: Results

apply masking: none

title for comparison: coherence

p value adjustment to control: **FWE** **none**

---

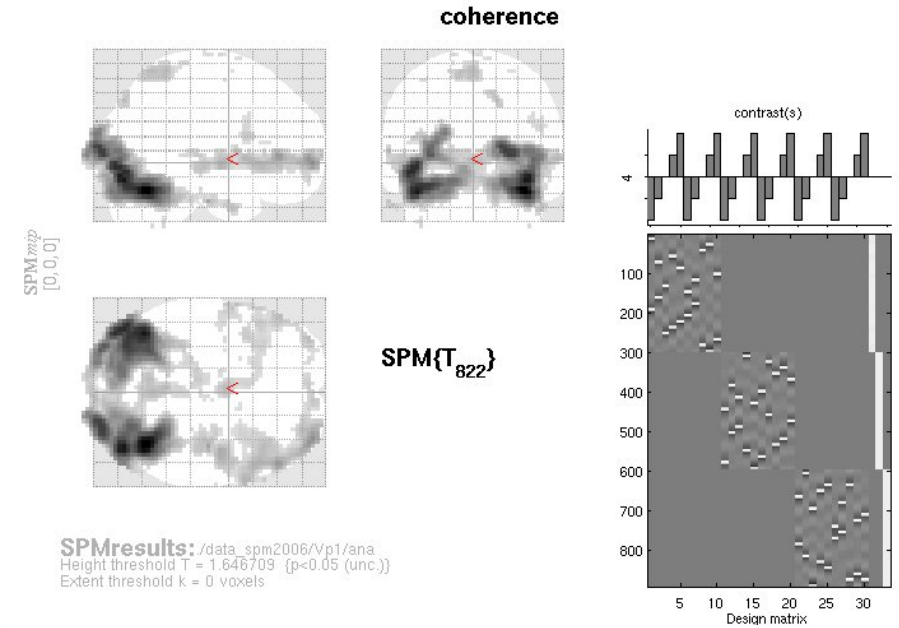
SPMB (eippert): Stats: Results

apply masking: none

title for comparison: coherence

threshold {T or p value}: **0.05**

& extent threshold {voxels}: 0



Statistics: p-values adjusted for search volume

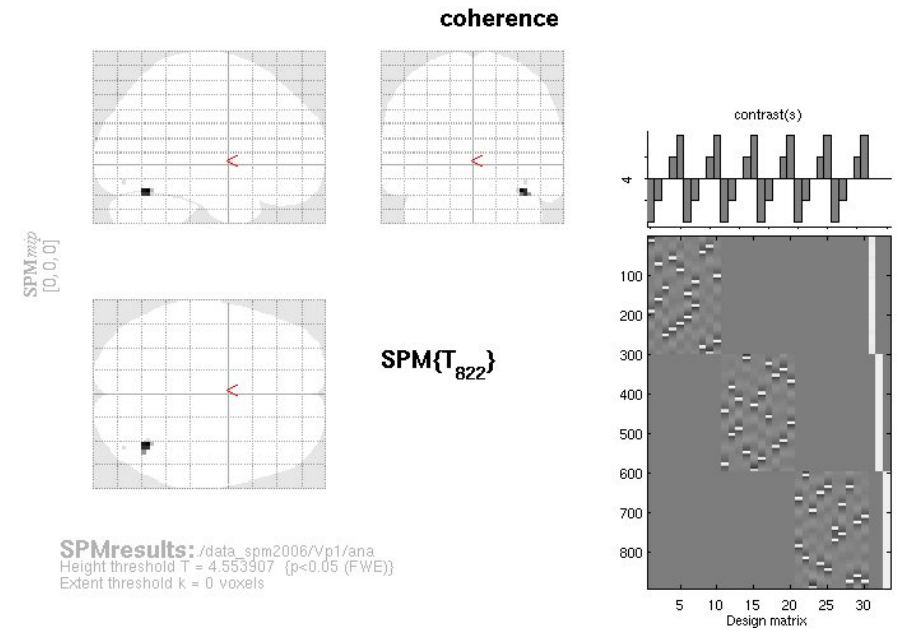
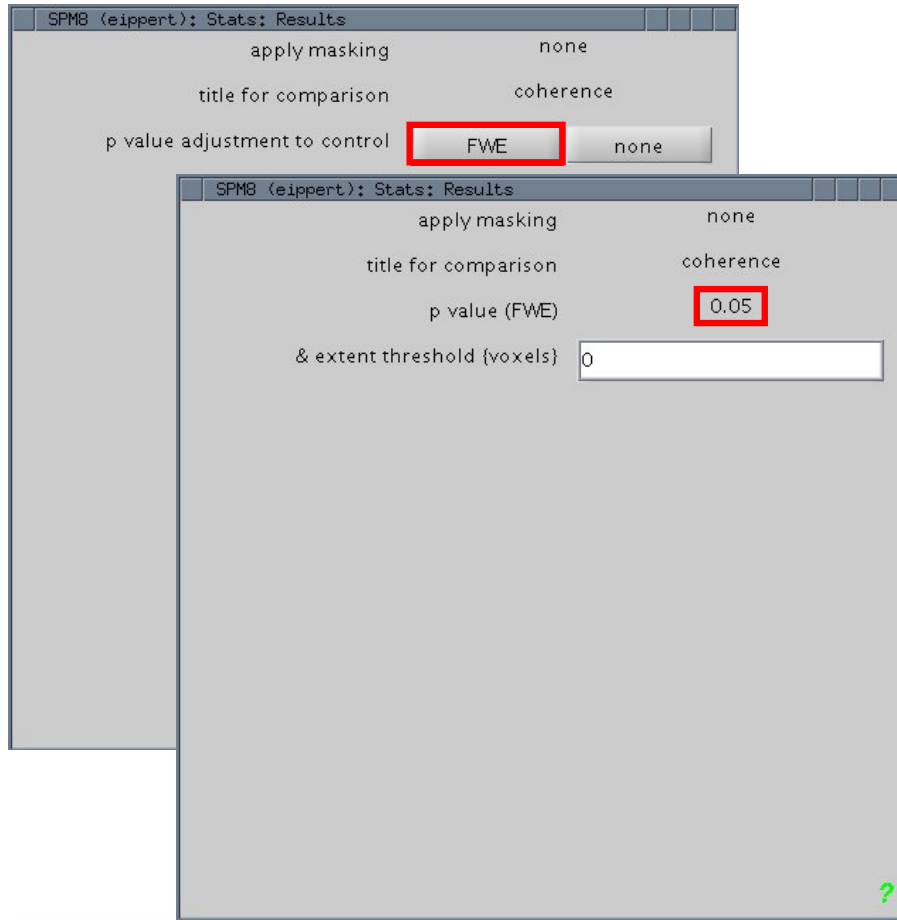
set-level		cluster-level				peak-level				mm mm mm			
$\rho$	$\alpha$	$\rho_{FWE-corr}$	$\rho_{FDR-corr}$	$k_E$	$\rho_{uncorr}$	$\rho_{FWE-corr}$	$\rho_{FDR-corr}$	T	$(Z)$	$\rho_{uncorr}$			
<b>1.000</b>	<b>27</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>3448</b>	<b>0.000</b>	<b>0.007</b>	<b>0.013</b>	<b>5.01</b>	<b>4.97</b>	<b>0.000</b>	<b>36</b>	<b>-60</b>	<b>-18</b>
		0.048	0.030			0.048	0.030	4.56	4.53	0.000	39	-78	-12
		0.052	0.030			0.052	0.030	4.54	4.51	0.000	-42	-63	-21
		<b>0.392</b>	<b>0.135</b>	<b>809</b>	<b>0.010</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>2.82</b>	<b>2.82</b>	<b>0.002</b>	<b>33</b>	<b>63</b>	<b>0</b>
		1.000	1.000			1.000	1.000	2.66	2.66	0.004	51	36	6
		1.000	1.000			1.000	1.000	2.39	2.38	0.009	45	-6	0
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>40</b>	<b>0.538</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>2.48</b>	<b>2.47</b>	<b>0.007</b>	<b>39</b>	<b>-15</b>	<b>-27</b>
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>25</b>	<b>0.635</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>2.22</b>	<b>2.22</b>	<b>0.013</b>	<b>18</b>	<b>-78</b>	<b>45</b>
		<b>0.979</b>	<b>0.697</b>	<b>335</b>	<b>0.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>2.20</b>	<b>2.20</b>	<b>0.014</b>	<b>-3</b>	<b>-3</b>	<b>3</b>
		1.000	1.000			1.000	1.000	2.18	2.18	0.015	-54	39	0
		1.000	1.000			1.000	1.000	2.16	2.16	0.016	-39	60	0
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>16</b>	<b>0.714</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>2.19</b>	<b>2.19</b>	<b>0.014</b>	<b>0</b>	<b>-57</b>	<b>66</b>
		1.000	1.000			1.000	1.000	2.17	2.16	0.015	-3	-48	66
		1.000	1.000			1.000	1.000	2.12	2.12	0.017	-9	-60	66
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>20</b>	<b>0.677</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>2.09</b>	<b>2.09</b>	<b>0.018</b>	<b>51</b>	<b>3</b>	<b>-33</b>
		1.000	1.000			1.000	1.000	2.06	2.07	0.019	-60	3	-30
		1.000	1.000			1.000	1.000	1.74	1.75	0.040	-51	-6	-20
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>23</b>	<b>0.651</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.99</b>	<b>1.99</b>	<b>0.023</b>	<b>-39</b>	<b>15</b>	<b>21</b>
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>36</b>	<b>0.561</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.96</b>	<b>1.97</b>	<b>0.025</b>	<b>-9</b>	<b>-21</b>	<b>6</b>
		1.000	1.000			1.000	1.000	1.79	1.80	0.036	-21	-33	6
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>4</b>	<b>0.875</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.84</b>	<b>1.85</b>	<b>0.032</b>	<b>-39</b>	<b>-48</b>	<b>-42</b>
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>13</b>	<b>0.746</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.84</b>	<b>1.84</b>	<b>0.033</b>	<b>-3</b>	<b>-36</b>	<b>-18</b>
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>17</b>	<b>0.704</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.79</b>	<b>1.80</b>	<b>0.036</b>	<b>48</b>	<b>12</b>	<b>27</b>
		1.000	1.000			1.000	1.000	1.72	1.73	0.042	45	15	36
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>3</b>	<b>0.896</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.79</b>	<b>1.79</b>	<b>0.036</b>	<b>-15</b>	<b>-6</b>	<b>78</b>
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>1</b>	<b>0.948</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.77</b>	<b>1.78</b>	<b>0.038</b>	<b>27</b>	<b>-27</b>	<b>-24</b>
		<b>1.000</b>	<b>0.948</b>	<b>2</b>	<b>0.919</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.76</b>	<b>1.77</b>	<b>0.038</b>	<b>0</b>	<b>-21</b>	<b>-18</b>

peak-level					
$\rho_{FWE-corr}$	$\rho_{FDR-corr}$	T	$(Z)$	$\rho_{uncorr}$	mm mm mm
<b>0.007</b>	<b>0.013</b>	<b>5.01</b>	<b>4.97</b>	<b>0.000</b>	<b>36 -60 -18</b>
0.048	0.030	4.56	4.53	0.000	39 -78 -12
0.052	0.030	4.54	4.51	0.000	-42 -63 -21
<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>2.82</b>	<b>2.82</b>	<b>0.002</b>	<b>33 63 0</b>
1.000	1.000	2.66	2.66	0.004	51 36 6
1.000	1.000	2.39	2.38	0.009	45 -6 0

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 1.65, p = 0.049 (1.000) Degrees of freedom = [1, 0, 822, 0]  
 Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (1.000) FWHM = 16.4 16.0 11.6 mm mm mm; 5.5 5.3 3.9 (voxels)  
 Expected voxels per cluster, <k> = 108.622 Volume: 1745253 = 64639 voxels = 517.3 resels  
 Expected number of clusters, <c> = 49.81 Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm; (resel = 112.50 voxels)  
 FWEp: 4.554, FDRp: 4.543, FWEc: 3448, FDRc: 3448 Page 1

# Peak level: FWE Korrektur



SPMresults: /data\_spm2006/Vp1/ana  
 Height threshold T = 4.553907 (p<0.05 (FWE))  
 Extent threshold k = 0 voxels

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level				mm mm mm			
$\rho$	$c$	$\rho_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$\rho_{uncorr}$	$\rho_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\bar{z}})$	$\rho_{uncorr}$			
<b>0.001</b>	<b>2</b>	<b>0.004</b>	<b>0.168</b>	<b>12</b>	<b>0.084</b>	<b>0.007</b>	<b>0.287</b>	<b>5.01</b>	<b>4.97</b>	<b>0.000</b>	<b>36</b>	<b>-60</b>	<b>-18</b>
		<b>0.031</b>	<b>0.623</b>	<b>1</b>	<b>0.623</b>	<b>0.048</b>	<b>0.962</b>	<b>4.56</b>	<b>4.53</b>	<b>0.000</b>	<b>39</b>	<b>-78</b>	<b>-12</b>

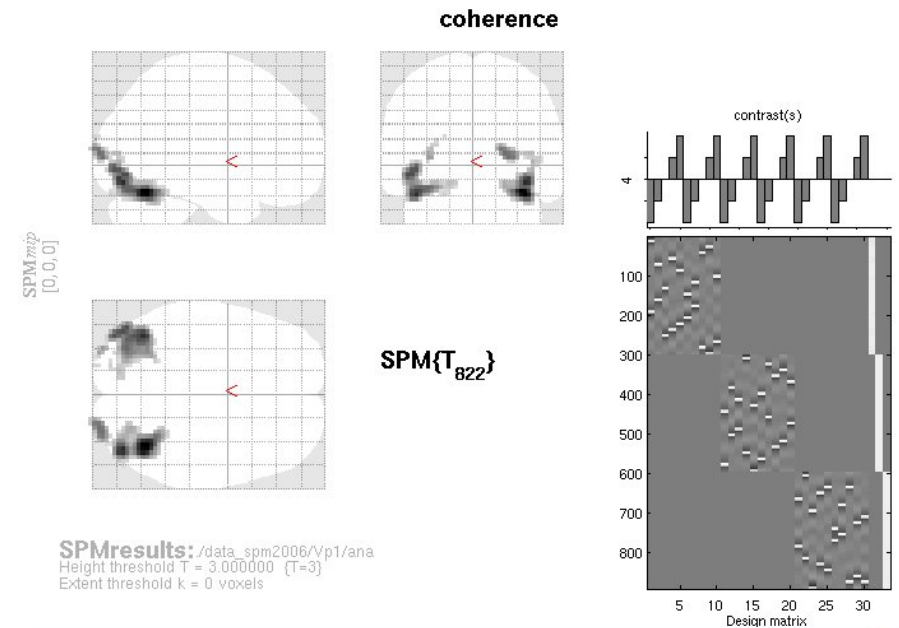
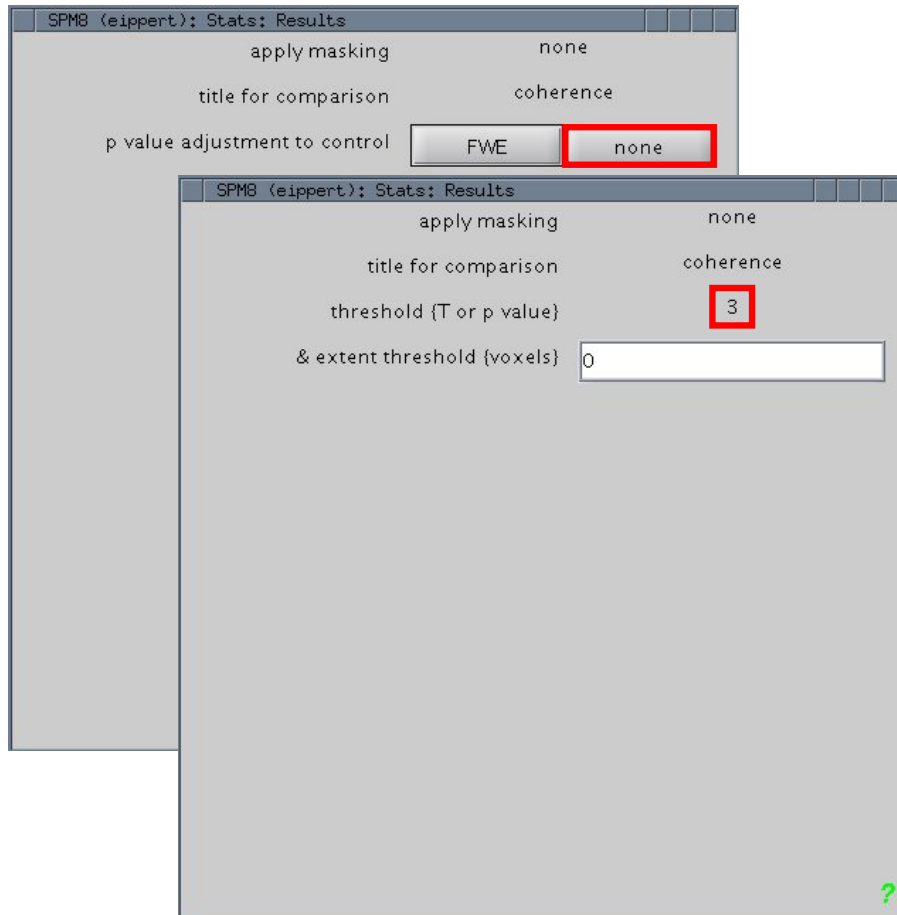
peak-level					mm mm mm		
$\rho_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\bar{z}})$	$\rho_{uncorr}$			
<b>0.007</b>	<b>0.287</b>	<b>5.01</b>	<b>4.97</b>	<b>0.000</b>	<b>36</b>	<b>-60</b>	<b>-18</b>
<b>0.048</b>	<b>0.962</b>	<b>4.56</b>	<b>4.53</b>	<b>0.000</b>	<b>39</b>	<b>-78</b>	<b>-12</b>

Whole-brain FWE Korrektur ist ein sehr konservatives und nicht sehr sensitives Verfahren.

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart  
 Height threshold: T = 4.55, p = 0.000 (0.050)  
 Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (0.050)  
 Expected voxels per cluster, <k> = 4.092  
 Expected number of clusters, <c> = 0.05  
 FWEp: 4.554, FDRp: Inf, FWEc: 1, FDRc: Inf  
 Degrees of freedom = [1, 0, 822, 0]  
 FWHM = 16.4 16.0 11.6 mm mm mm; 5.5 5.3 3.9 (voxels)  
 Volume: 1745253 = 64639 voxels = 517.3 resels  
 Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm; (resel = 112.50 voxels)



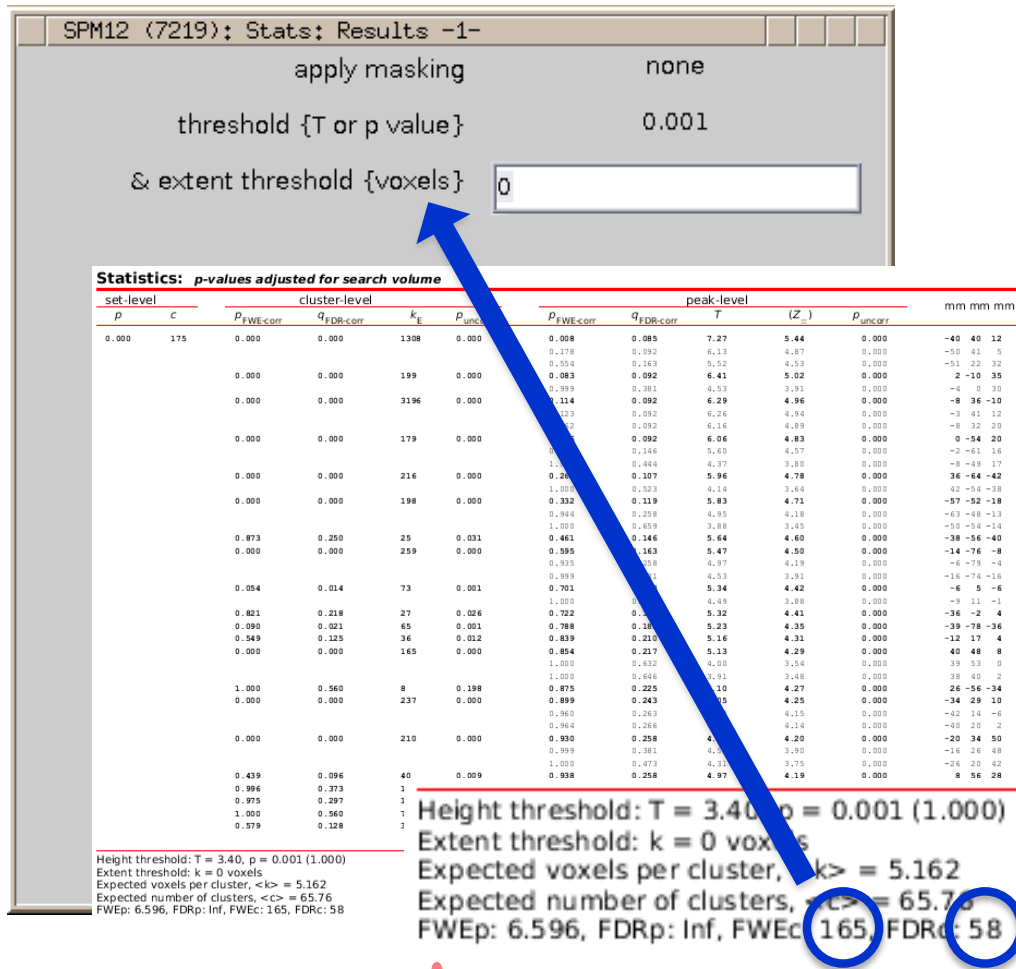
# Peak level: FDR Korrektur



peak-level					mm mm mm		
$\rho_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z <sub>≡</sub> )	$\rho_{uncorr}$			
<b>0.007</b>	<b>0.015</b>	<b>5.01</b>	<b>4.97</b>	<b>0.000</b>	<b>36</b>	<b>-60</b>	<b>-18</b>
0.048	0.037	4.56	4.53	0.000	39	-78	-12
0.359	0.120	3.97	3.95	0.000	24	-96	9
<b>0.052</b>	<b>0.037</b>	<b>4.54</b>	<b>4.51</b>	<b>0.000</b>	<b>-42</b>	<b>-63</b>	<b>-21</b>
0.152	0.076	4.25	4.23	0.000	-45	-78	-6
0.298	0.120	4.04	4.02	0.000	-33	-75	-15
<b>0.797</b>	<b>0.365</b>	<b>3.57</b>	<b>3.56</b>	<b>0.000</b>	<b>-33</b>	<b>-93</b>	<b>6</b>
<b>0.998</b>	<b>0.851</b>	<b>3.07</b>	<b>3.06</b>	<b>0.001</b>	<b>-21</b>	<b>-99</b>	<b>21</b>

- Abhängigkeit von „feature-inducing threshold“
- Wird vom Benutzer gesetzt (z.B. „none“ und T = 3)

# Cluster Level



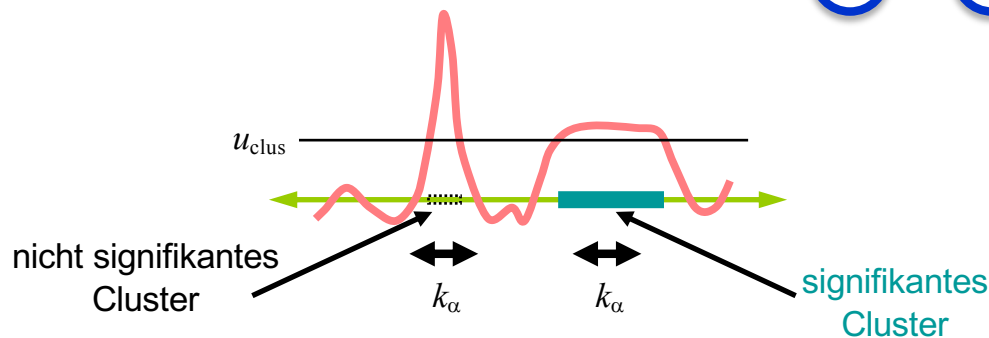
Zwei Schritte:

1. Definiere Cluster über durch eine willkürliche Schwelle  $u_{clus}$
2. Erhalte Cluster, die größer sind als  $\alpha$ -Level Schwelle  $k_\alpha$

siehe auch:

[cp\\_cluster\\_Pthresh.m](#)

[cluster\\_level\\_thresholded\\_map.m](#)



# Small Volume Correction

## Wann?

1. A-priori Hypothese in Bezug auf eine Region
2. Einschränkung des Suchvolumens auf einen bestimmten Bereich des Bildes (VOI: **V**olume **O**f **I**nterest)
3. Anzahl der durchgeführten Tests, für die korrigiert werden muss, verringert sich  
→ höhere Sensitivität

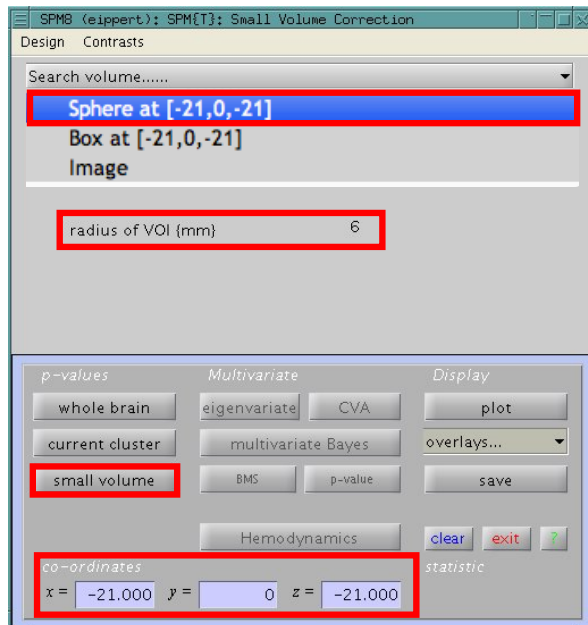
## Wie?

1. Kugel um Mittelpunktkoordinaten aus veröffentlichten Studien (Radius entsprechend der gesuchten Struktur, d.h. Volumen der Zielstruktur approximieren)
2. anatomisch (Brodmann-Areal, Harvard-Oxford Probability-Masks, Jülich-Masken, ...)
3. funktionell (anderes Experiment, Localizer-Task, ALE-Metaanalysen-Karte, [www.neurosynth.org](http://www.neurosynth.org))

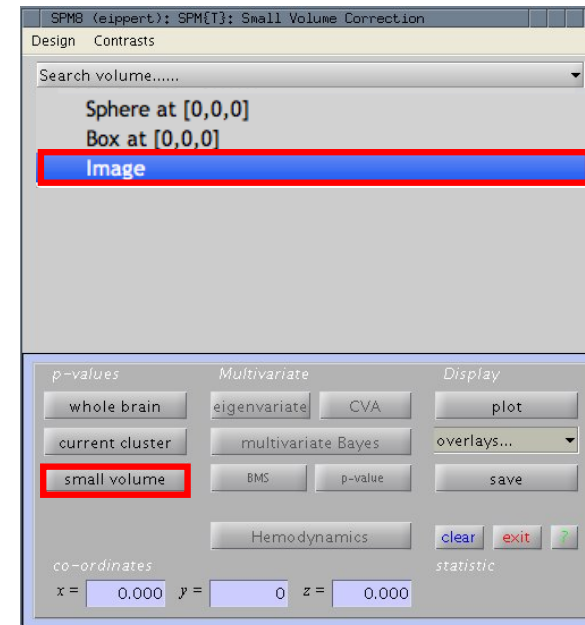
# Small Volume Correction: Möglichkeiten

1. Sphere um Koordinaten, die von der eigenen Studie unabhängig sind (z.B. aus früheren Studien oder Meta-Analysen)
2. Sphere um Koordinaten, die zwar aus der eigenen Studie kommen, aber aus einem orthogonalen Kontrast (z.B. aus einem Haupteffekt, wenn die Interaktion getestet wird)
3. Funktionelle Masken (z.B. aus einem vorgeschalteten „functional localizer“ Experiment)
4. Anatomische Masken (z.B. selbstgezeichnet, Brodmann Areale, bestimmte Gyri oder subkortikale Strukturen, zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten [Programme: z.B. AAL, Anatomy, WFU Pick Atlas])

## Sphere um Koordinaten



## Anatomische Maske



# 1. Teil: Zusammenfassung

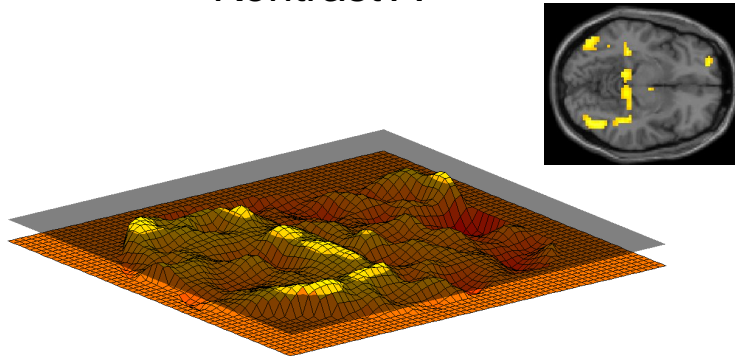
1. Univariate fMRT Analysen führen tausende von Tests gegen eine globale Nullhypothese durch.
2. Multiple Tests führen zu einer drastischen Erhöhung der Irrtumswahrscheinlichkeit.
3. **Bonferroni-Korrektur** korrigiert die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Familie aller Tests in Abhängigkeit von der Anzahl der Tests, so dass  $p < 0.05$ .
4. Bonferroni-Korrektur ist nur für unabhängige Tests angemessen und daher für fMRT Daten zu konservativ (Abhängigkeitsstruktur der Voxel).
5. SPM beinhaltet zwei Korrekturmöglichkeiten: i) Kontrolle der **Family Wise Error Rate** über Gaussian Random Fields und ii) Kontrolle der **False Discovery Rate**.
6. Weitere Möglichkeit ist bei regionalen Hypothesen eine Einschränkung des Suchvolumens (**Small Volume Correction**) auf a-priori definierte Regionen.

## **2. Teil: Effekte mehrerer Kontraste**

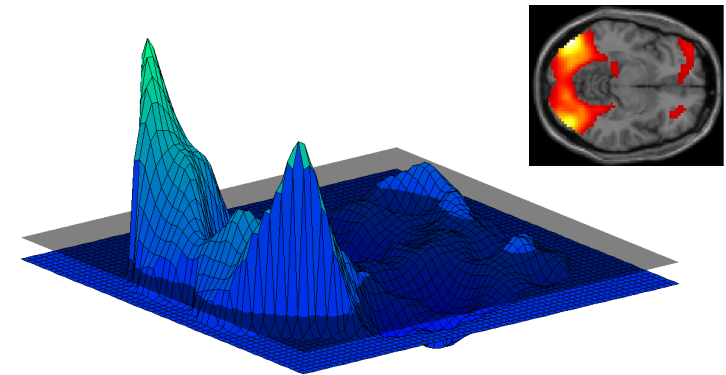
# Inklusive Maskierung

**A inklusiv maskiert mit B:** Welche Aktivierungen überleben eine Schwelle von  $p < \alpha_i$  in Kontrast A, die eine Schwelle von  $p < \alpha_{ii}$  in Kontrast B überleben

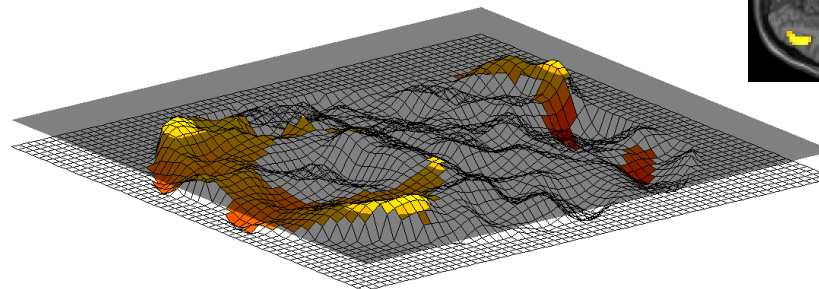
Kontrast A



Kontrast B



Kontrast A inklusiv  
maskiert mit Kontrast B

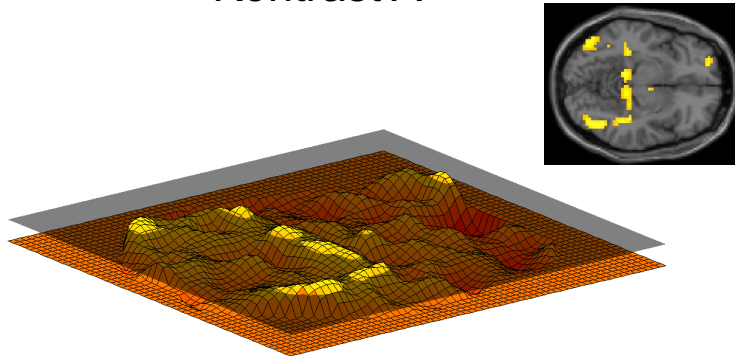


**Achtung:** Inklusive Maskierung ist **kein statistischer Test** und ist nicht äquivalent zu Konjunktionstests.

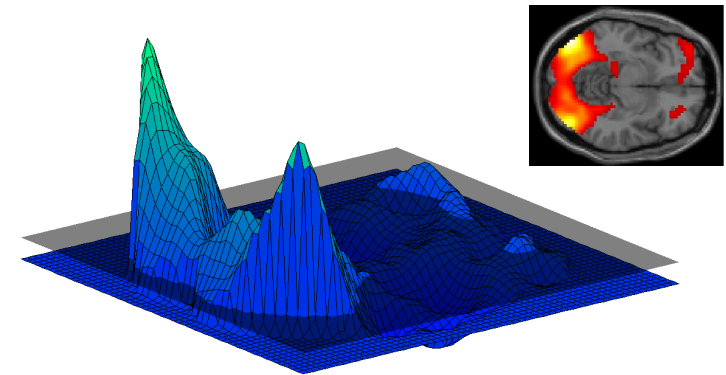
# Exklusive Maskierung

**A exklusiv maskiert mit B:** Welche Aktivierungen überleben eine Schwelle von  $p < \alpha_i$  in Kontrast A, die eine Schwelle von  $p < \alpha_{ii}$  in Kontrast B nicht überleben

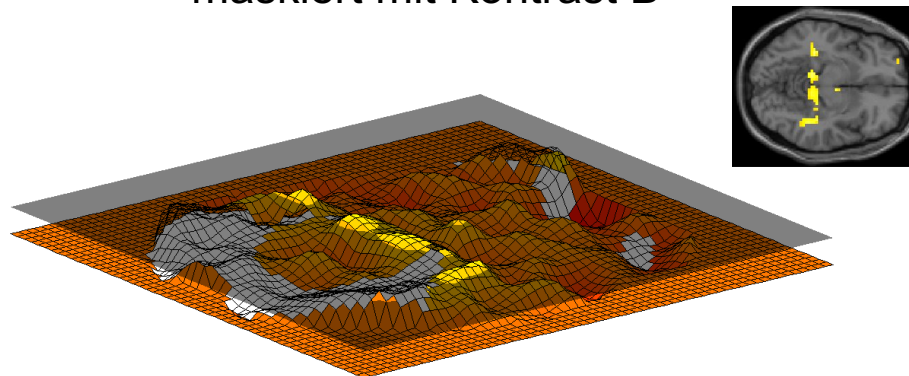
Kontrast A



Kontrast B



Kontrast A exklusiv  
maskiert mit Kontrast B



**Achtung:** Exklusive Maskierung ist **kein statistischer Test** und bedeutet nicht, dass in Voxel XYZ i) Kontrast A signifikant stärker aktiviert als Kontrast B oder ii) Kontrast B überhaupt nicht aktiviert.



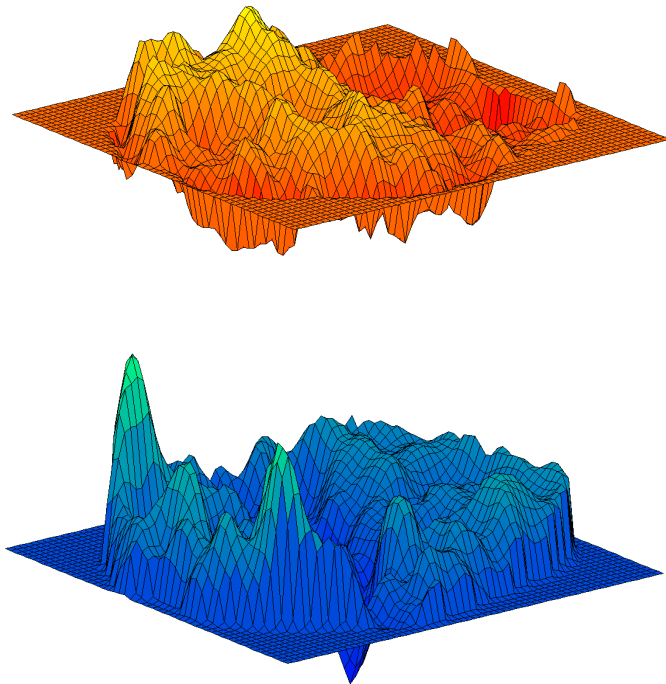
# Konjunktion

Konjunktionsanalysen werden benutzt, um Gemeinsamkeiten verschiedener Kontraste zu ermitteln.

Konjunktionskarte besteht in jedem Voxel aus dem kleinsten t-Wert der ausgewählten Kontraste in diesem Voxel → *minimum t-statistic*

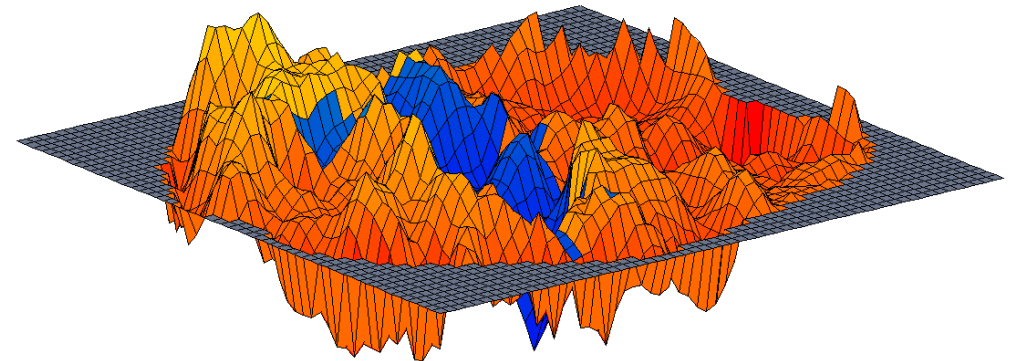
- großer Wert in allen Karten → großer Wert in Konjunktionskarte
- kleiner Wert in mindestens einer Karte → kleiner Wert in Konjunktionskarte

## Ausgangskarten



## Konjunktionskarte

(Minimumkarte der Ausgangskarten)



# Konjunktion

## 3 verschiedene Arten der Konjunktion in SPM

### Global Null Conjunction

Nullhypothese: „0 effects under null“ - kein Effekt für alle  $n$  einzelnen Tests

Interpretation: Konjunktion von  $k > 0$  Effekten

Testet gegen Minimum t-Verteilung

Tests müssen unabhängig sein

### Intermediate Null Conjunction

Nullhypothese: „ $u$  effects under null“ - kein Effekt für  $n-u$  der  $n$  einzelnen Tests

Interpretation: Konjunktion von  $k > u$  Effekten

Testet gegen Minimum t-Verteilung

Tests müssen unabhängig sein

### Conjunction Null Conjunction

Nullhypothese: „ $n - 1$  effects under null“ - kein Effekt für einen der  $n$  einzelnen Tests

Interpretation: Konjunktion von  $k > n - 1$  Effekten

Testet gegen t-Verteilung (conjunction of significances)

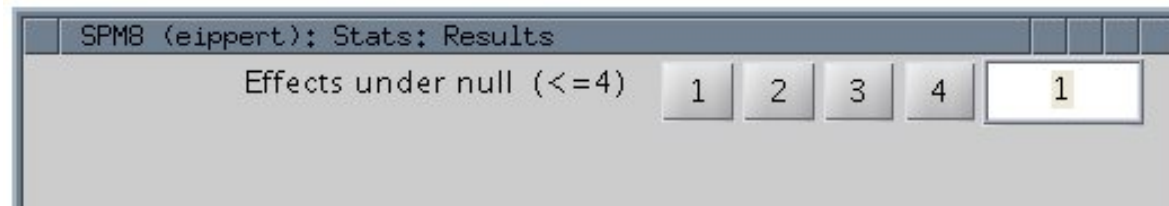
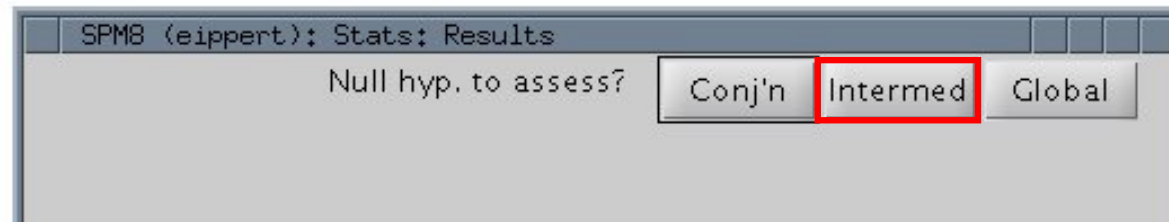
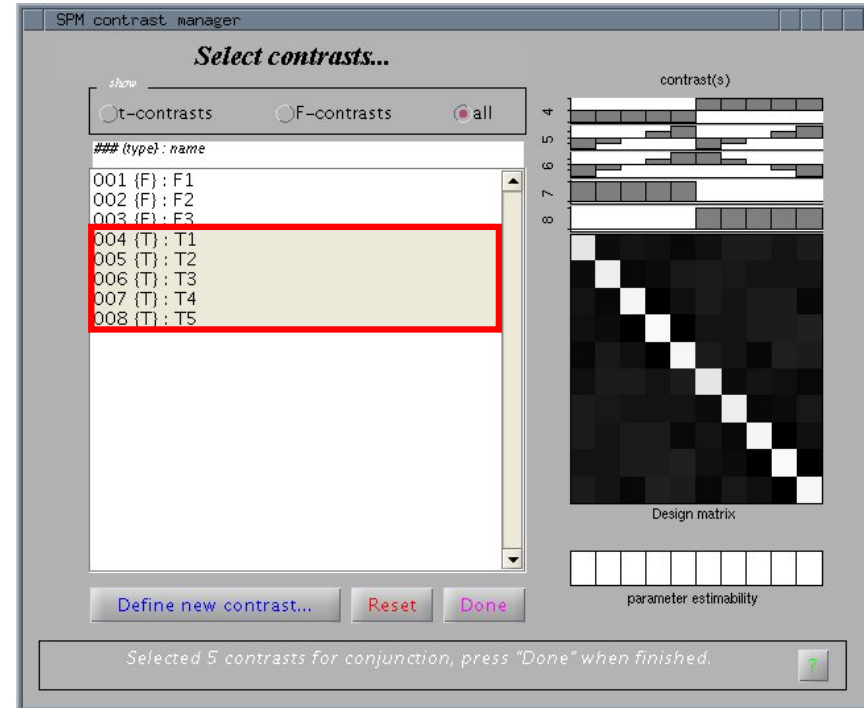
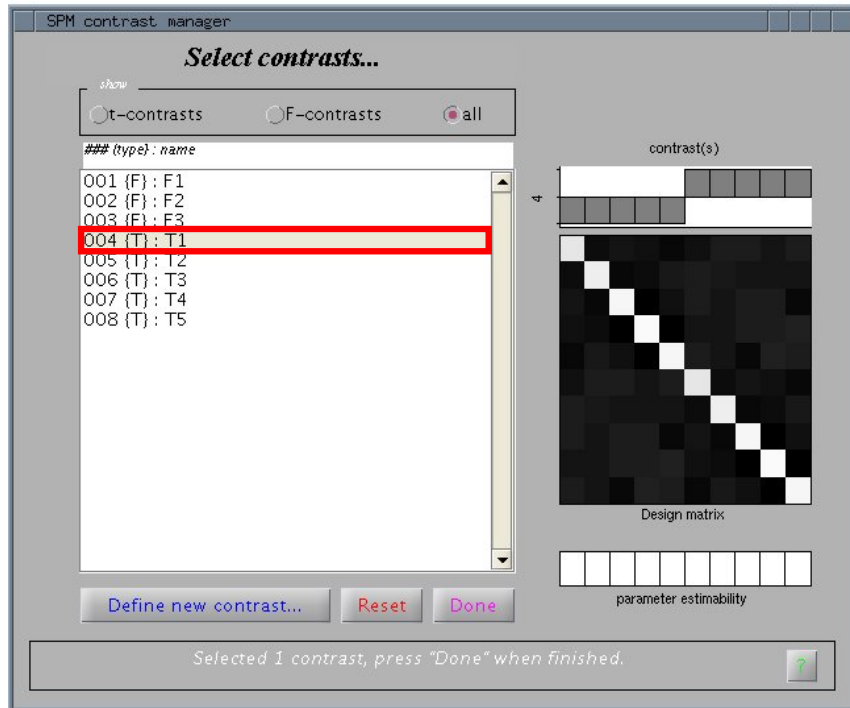
Unabhängigkeit nicht notwendig

**liberal**



**konservativ**

# Konjunktion



## 2. Teil: Zusammenfassung

1. Maskierungs- und Konjunktionsanalysen betrachten Effekte, die mit einem einzelnen Kontrast nicht untersucht werden können.
  2. Maskierungsverfahren (exklusiv, inklusiv) sind keine statistischen Tests, sondern nur Visualisierungshilfen.
  3. Konjunktionsanalysen basieren auf einer Minimum  $t$ -Karte, die sich aus den in die Konjunktion eingehenden Kontrasten ergibt.
  4. Konjunktionsanalysen in SPM (Global, Intermediate, Conjunction) haben unterschiedliche Nullhypothesen  
=> Interpretation der Ergebnisse unterschiedlich.
- Global Null Konjunktion ist am liberalsten, Conjunction Null Konjunktion ist am konservativsten.

# Literatur

## Multiple Vergleiche

- Einführung: Brett et al., 2007 (SPM-Buch [siehe unten], Kapitel 14 & 17),  
<https://matthew-brett.github.io/teaching/>
  - FWE:  
Nichols & Hayasaka, 2003: Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging (Statistical Methods in Medical Research)  
Flandin & Friston, 2017: Analysis of Family-Wise Error Rates in Statistical Parametric Mapping Using Random Field Theory (Human Brain Mapping)
  - FDR:  
Benjamini & Hochberg, 1995: Controlling the False Discovery Rate (Journal of the Royal Statistical Society)  
Chumbley et al., 2010: Topological FDR for neuroimaging (NeuroImage)
  - Cluster level:  
Woo, et al., 2014: Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses: Pitfalls and recommendations (NeuroImage)  
Eklund et al., 2016: Cluster failure Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates (PNAS)
- ⇒ Buch: Statistical Parametric Mapping (Friston, 2007, Academic Press)  
⇒ Buch: Human Brain Function (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/books/hbf2/>)  
⇒ <http://mindhive.mit.edu/book/export/html/90>  
⇒ [http://blogs.warwick.ac.uk/nichols/entry/fwhm\\_resele\\_details/](http://blogs.warwick.ac.uk/nichols/entry/fwhm_resele_details/)  
⇒ <http://lsl-wiki-01.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/PrinciplesRandomFields>

## Konjunktion

- Price & Friston, 1997, NeuroImage
- Friston et al., 1999a, 1999b, NeuroImage
- Nichols et al., 2005, NeuroImage, Friston et al., 2005 NeuroImage