

实现TFCE校正的三种方法

Alex / 2018-12-10 / free_learner@163.com / AlexBrain.cn

更新于2019-03-03，对原理部分的描述进行了修改。

更新于2023-07-20，主要是文字排版上的更新，并增加了一些原理部分的内容。

TFCE (Threshold Free Cluster Enhancement) 是一种比较流行的多重比较校正的方法，这里介绍实现TFCE校正的三种方法，包括FSL的`randomise`命令、基于SPM的TFCE和pTFCE插件。下面是这些软件涉及的一些论文：

Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, 44(1), 83–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.061>

Gaser C, Dahnke R, Kurth K, Luders E, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2022). A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data. *bioRxiv*.

Spisák, T., Spisák, Z., Zunhammer, M., Bingel, U., Smith, S., Nichols, T., & Kincses, T. (2019). Probabilistic TFCE: A generalized combination of cluster size and voxel intensity to increase statistical power. *NeuroImage*, 185, 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.078>

一、假设检验和多重比较校正

注意这部分内容我自己的理解非常浅，谨慎阅读。假设检验 (hypothesis testing) 和多重比较校正 (multiple comparison correction) 是两件不同的事情，虽然在分析MRI数据的时候这两者总是同时出现。由于MRI数据基本单元是体素，每个体素表示大脑不同的区域。对于某一个测量指标 (比如灰质体积)，可以对每一个体素做假设检验，得到统计量 (比如T值和p值)。由于体素的数量很大 (假设分辨率是3mm，一般全脑体素个数可达5-7万)，也就是说同时做了5-7万次假设检验，这就使得出现第一类错误 (假阳性) 的概率极大增加，因此需要对单个体素的统计量进行校正 (针对某些校正方法，这种说法并不准确，这里只是为了便于理解)，补偿由于多次统计检验带来的影响。统计检验分为参数检验 (parametric test) 和非参数检验 (non-parametric test)，常见的T检验属于参数检验，需要对统计量的分布做一些假设，而置换检验 (permutation test) 属于非参数检验。

20230720更新

参数检验和非参数检验都可以和TFCE结合，比如FSL的`randomise`命令就是“置换检验+TFCE”，而pTFCE插件可以“参数检验+TFCE”。多重比较校正的方法一般分为控制FWE (Family-Wise Error Rate) 和控制FDR (False Discovery Rate) 两类。理论上，TFCE可以用于FWE和FDR校正，不过常见的是用于FWE校正。

20190303更新

原理上，TFCE是一种数据转换方法，即将原始的统计值转换成TFCE值。之所以要进行这种转换，是为了同时考虑peak（只考虑单个体素的效应）和extent（只考虑团块的大小）的效应。对转换后的TFCE值可使用置换检验的方法估计出p值和进行多重比较校正。对于pTFCE插件，原理上是对直接对p值进行这种转换，不过我并没有深入了解其中的原理，因为用得很少。

参考来源：

<https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A2=ind1902&L=fsl&F=&S=&P=282643>

<https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A2=ind1902&L=fsl&F=&S=&P=295794>

<https://github.com/spisakt/pTFCE/wiki/2.-Relation-to-TFCE>

二、使用randomise进行TFCE校正

randomise是FSL的一个进行置换检验的命令，并提供了多种进行多重比较校正的方法，比如TFCE和Cluster-based inference。

使用方法：

```
randomise -i input.nii.gz -o output -d design.mat -t design.con -T
```

其中 `input.nii.gz` 表示所有被试的文件，比如要进行统计比较的变量是灰质体积，那么 `input.nii.gz` 就是所有被试的灰质体积图像所构成的一个4D文件，其中第4个维度是被试。在FSL中，`fslmerge`可以把多个被试的3D文件合并成一个4D文件。

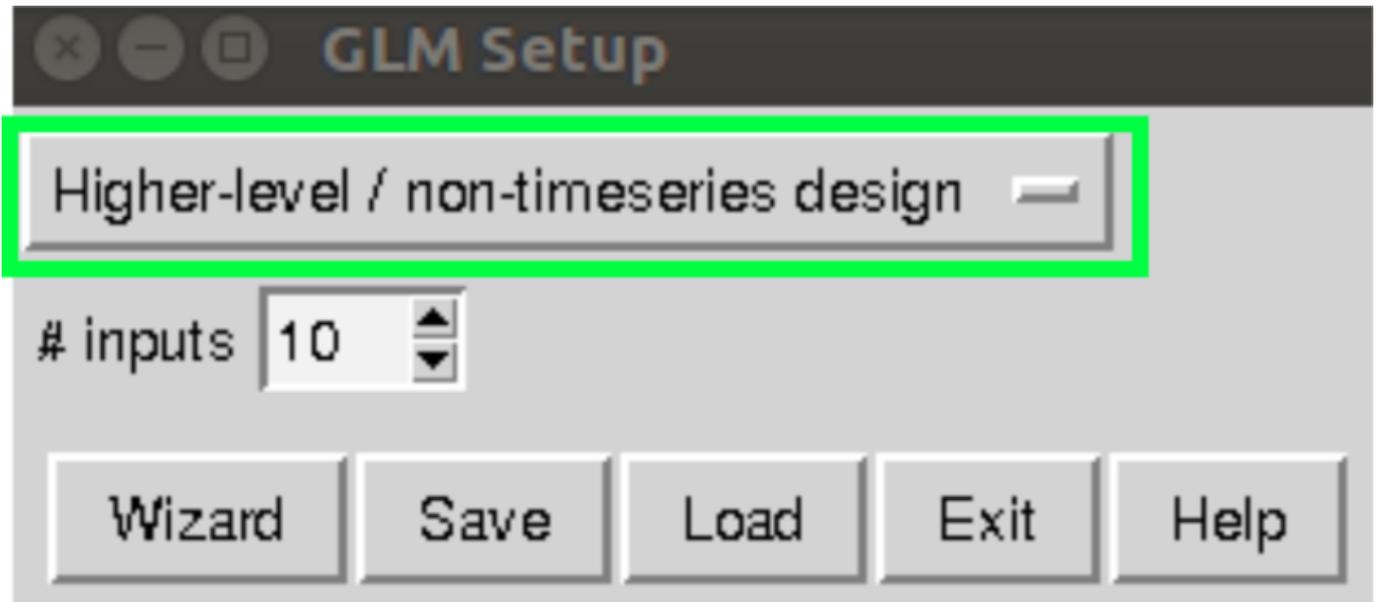
`output` 表示输出文件的前缀，比如会输出 `output_tfce_corrptstat1.nii.gz`，这个文件就表示进行TFCE校正后的p值图像，1表示第一个contrast（后面还会加以说明）。为了方便，`randomise`实际输出的是 $1-p$ ，这样如果要求校正后的 $p < 0.05$ ，阈值应为 `0.95`。

`-T` 表示进行TFCE校正。

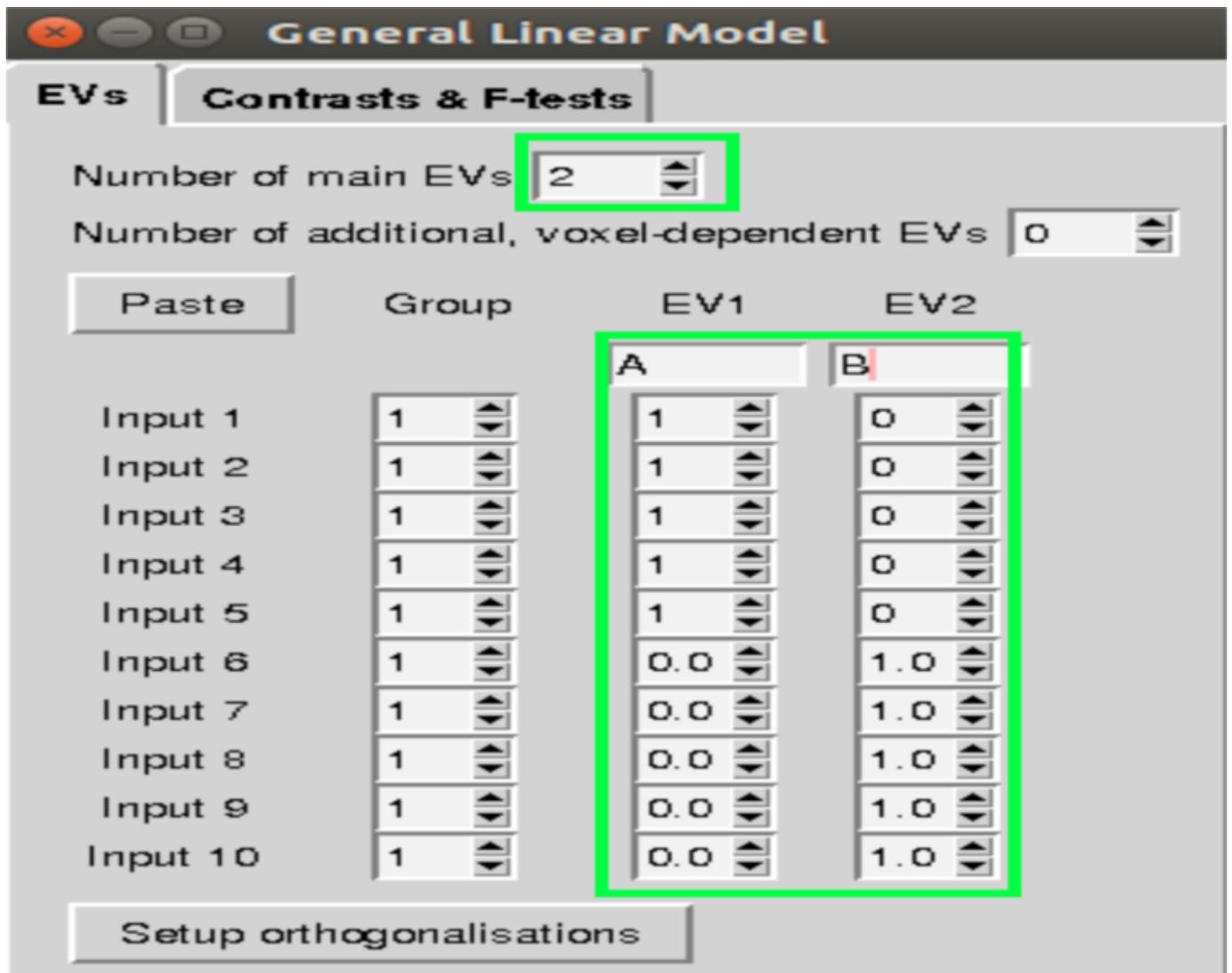
`design.mat/design.con` 就是设计矩阵（Design Matrix）和对比向量（Contrast），也就是要使用什么模型进行统计分析，比如双样本T检验或者方差分析。在FSL里有两种方法可以构建设计矩阵/对比向量，一是使用GLM图形界面，一是手动构建并使用Text2Vest转换成randomise要求的格式。具体用法请参见[这里](#)和[这里](#)。我在这里也给一个使用GLM图形界面进行双样本T检验的例子：

1. 在命令行中输入 `GlM`（Mac中：`GlM_gui`）；
2. 会弹出两个窗口，一个 `GLM Setup`，一个 `General Linear Model`；

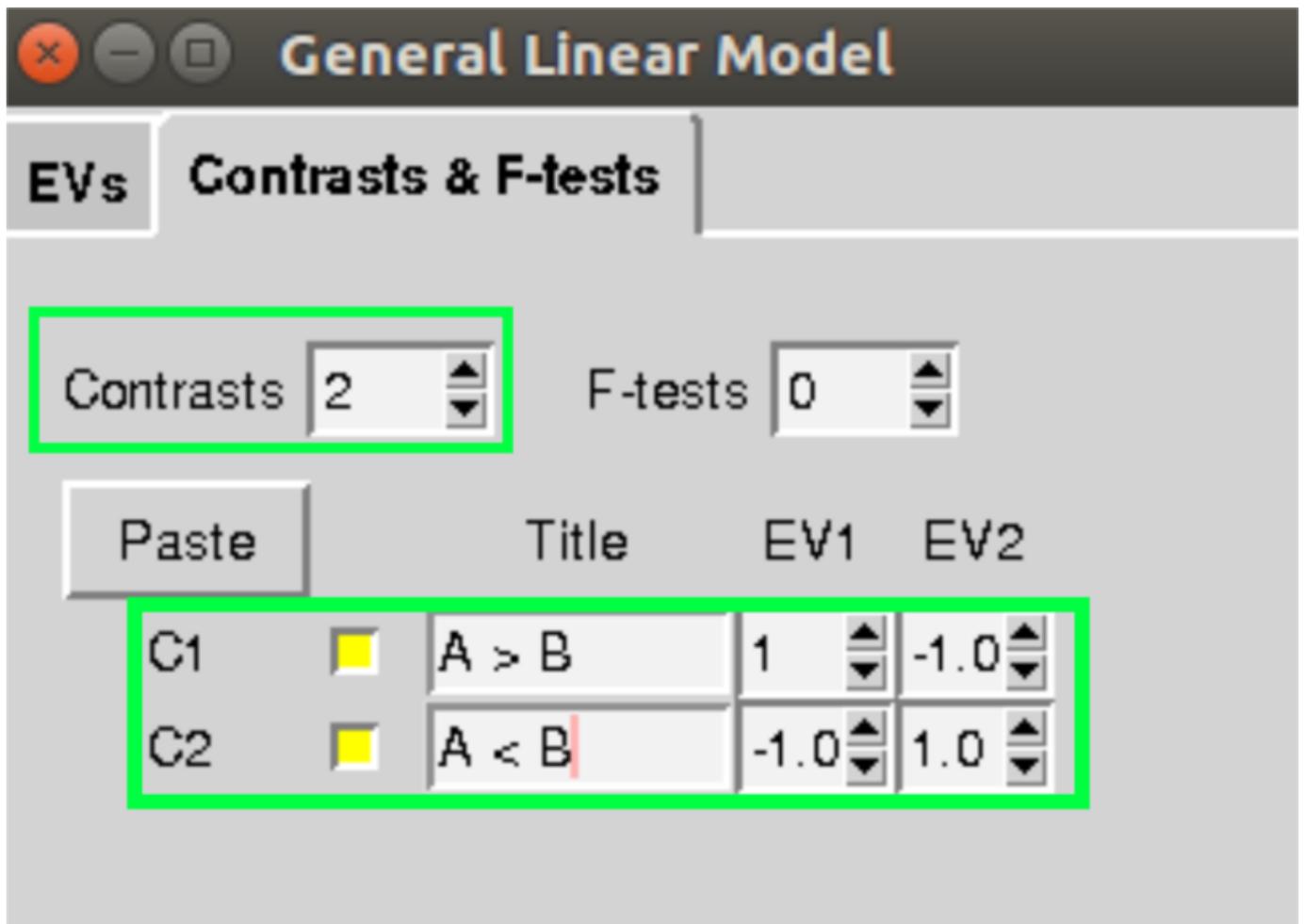
3. 在 GLM Setup 中选择 High-level/non-timeseries design，并将inputs设置为样本量（一般是被试人数），假设为10人，每组各5人；



4. 在 General Linear Model 中 EVs 面板上将 Number of main EVs 设置为2（因为有两组被试），并命名为A和B，在A所代表的那一列中，将属于A组的被试设置为1，不属于A组的设置为0。B组亦然；



5. 在 General Linear Model 中 Contrasts & F-tests 面板上将 Contrasts 设为2，并设置 $[1 \ -1]$ 和 $[-1 \ 1]$ 两个对比向量，分别表示A组大于B组的结果和A组小于B组的结果。这里的C1和C2也对应了randomise结果的里的1和2；

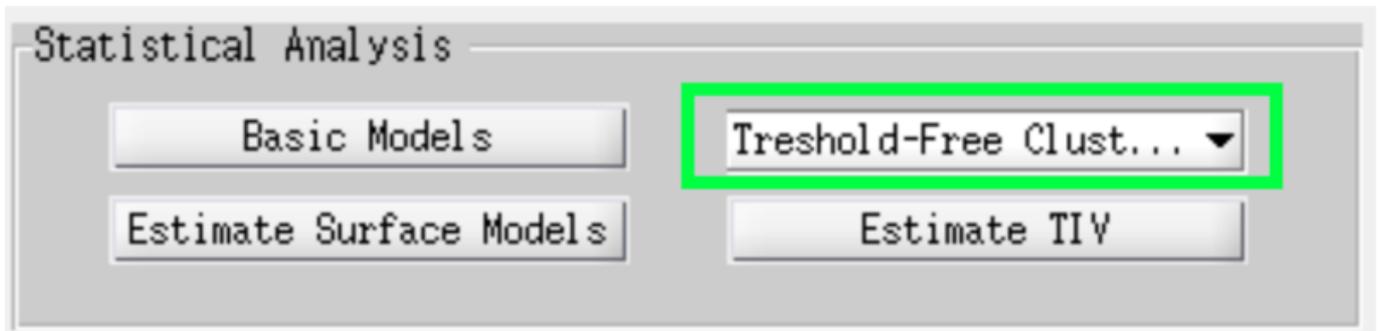


6. 在 GLM Setup 里保存设置即可。

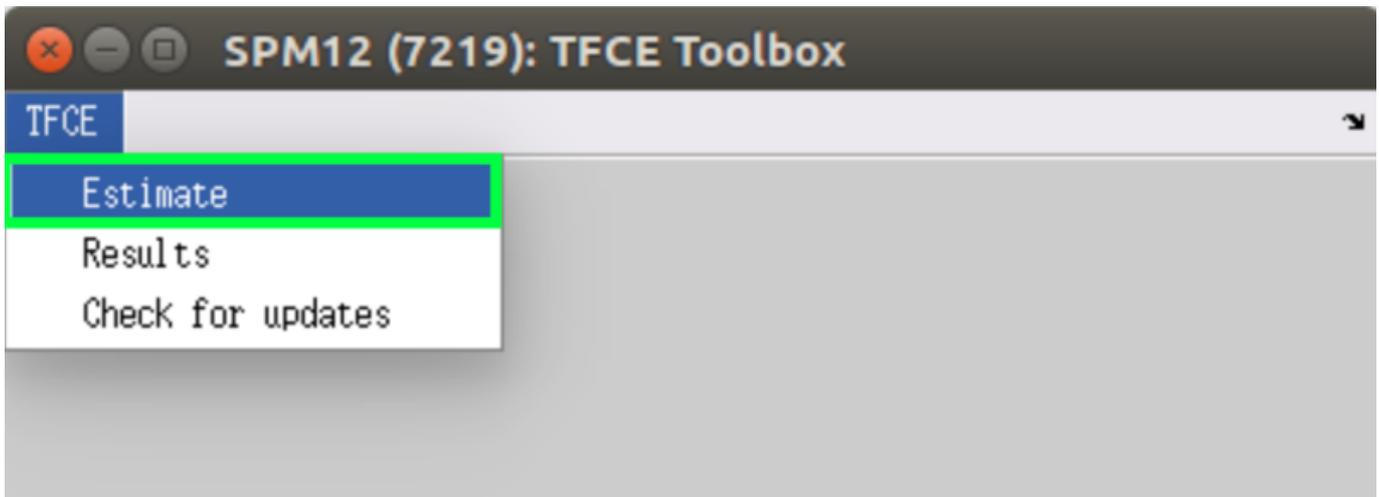
三、使用TFCE插件

TFCE插件同时进行置换检验和TFCE校正，似乎没办法单独下载（20230720更新可以单独[下载](#)），需要先安装CAT工具包。CAT基于SPM，所以安装很容易。下面只说明TFCE插件的安装和使用方法：

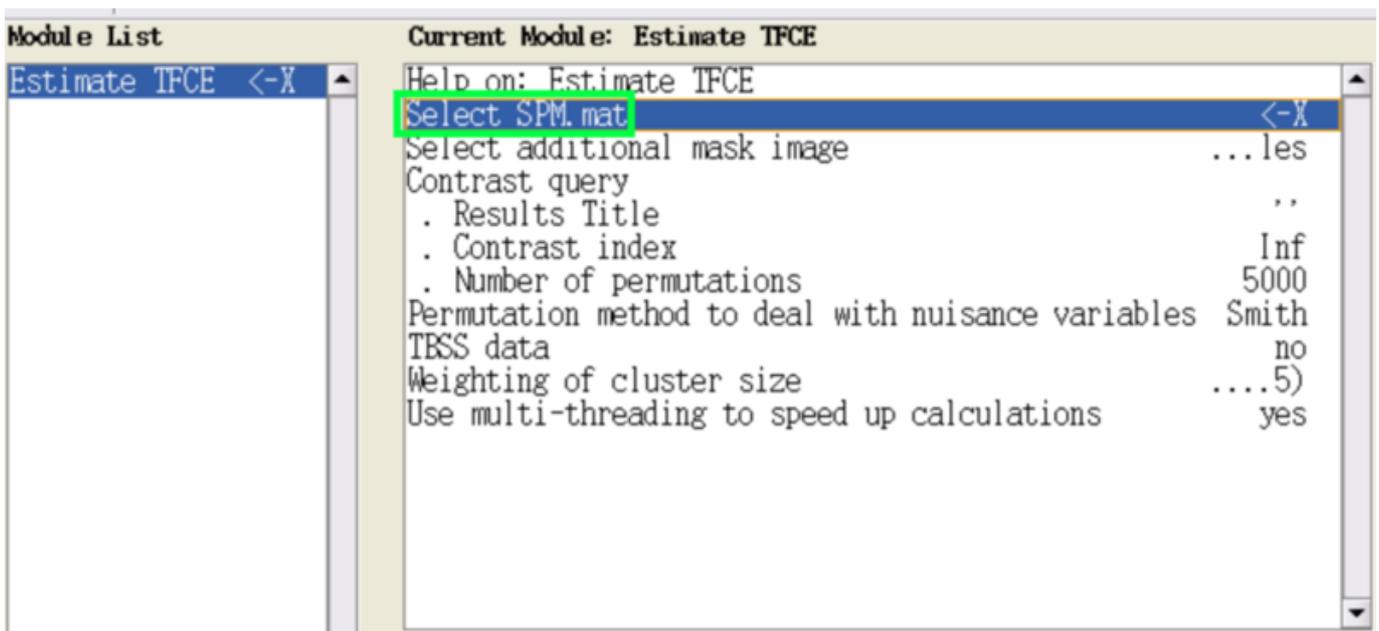
1. 在MATLAB中打开spm12，采用经典方法进行统计分析（即Specify 2nd-level/Estimate/Results），生成 SPM.mat 文件；
2. 在MATLAB中打开cat12，在 Statistical Analysis 模块下安装和打开TFCE插件；



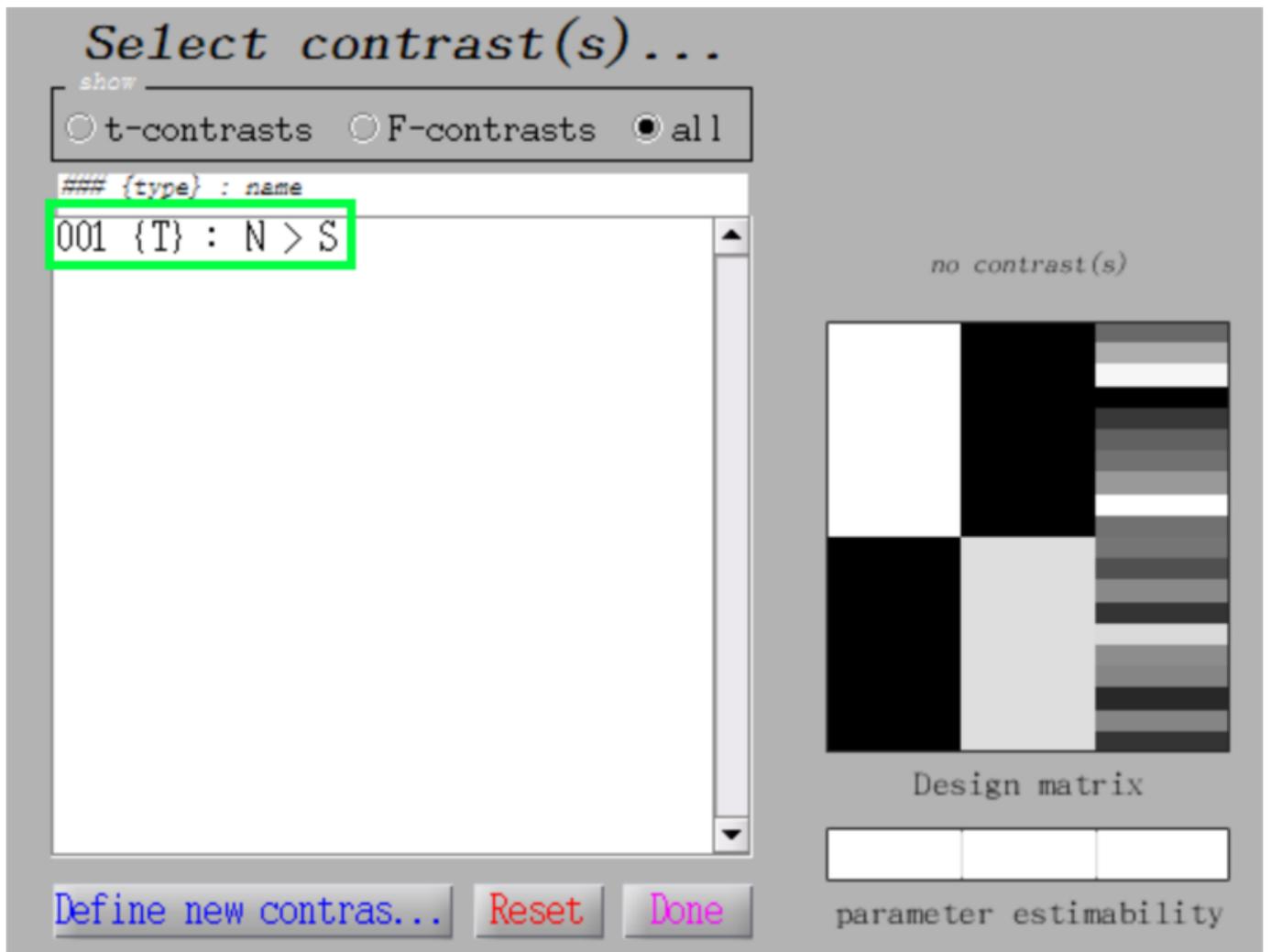
3. 在弹出的窗口中选择TFCE下的 Estimate ；



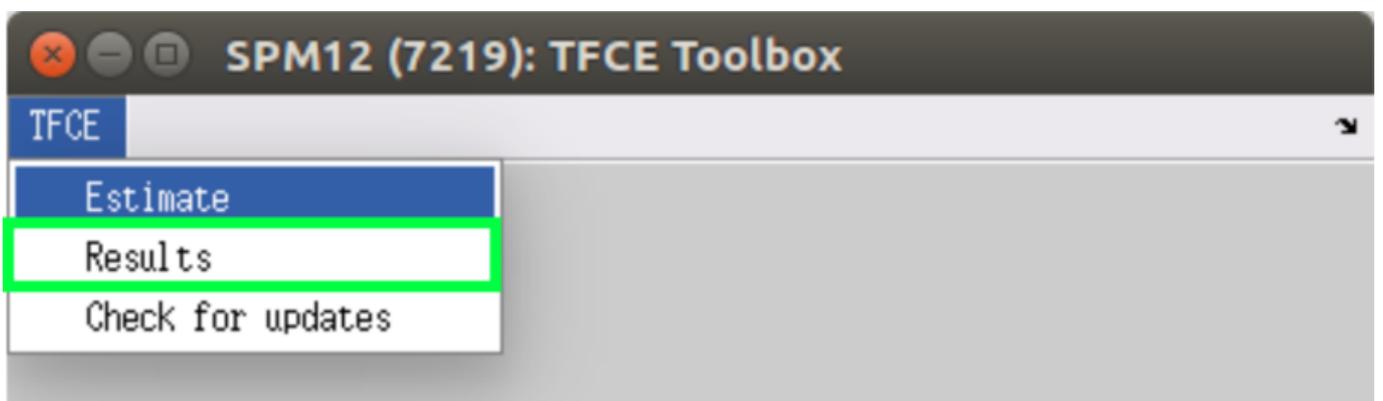
4. 在弹出的窗口中 Select SPM.mat 处选择第1步生成的 SPM.mat 文件，其他选项可保持不变；



5. 在弹出的窗口中选择要进行置换检验和TFCE校正的Contrast，置换检验需要花相当久的时间，特别是被试很多的情况下；



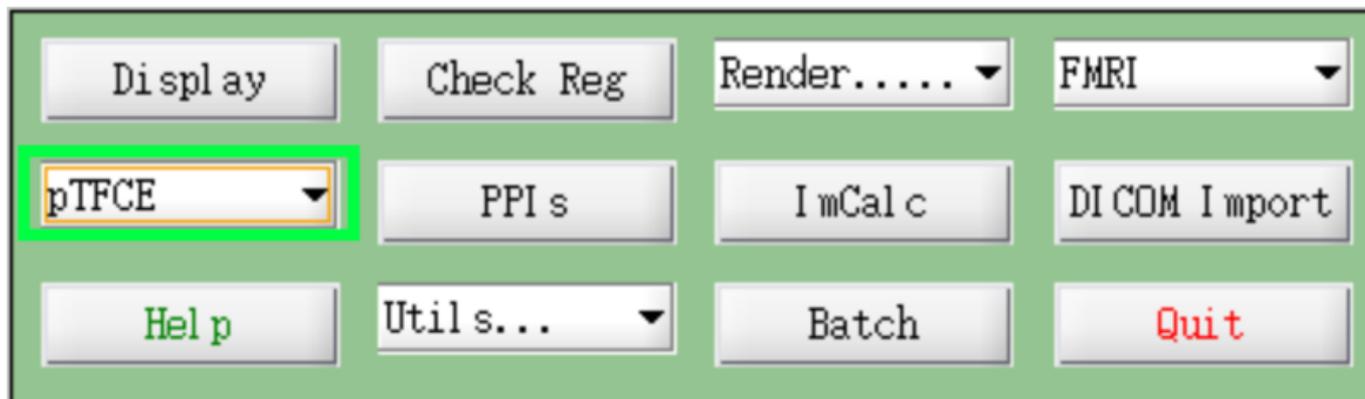
6. 在TFCE主窗口选择 Results 查看结果，同时当前目录生成名为 TFCE_log_pFWE_0001.nii 的文件，该文件表示经过TFCE校正和对数转换后的p值图像，0001表示第一个Contrast。



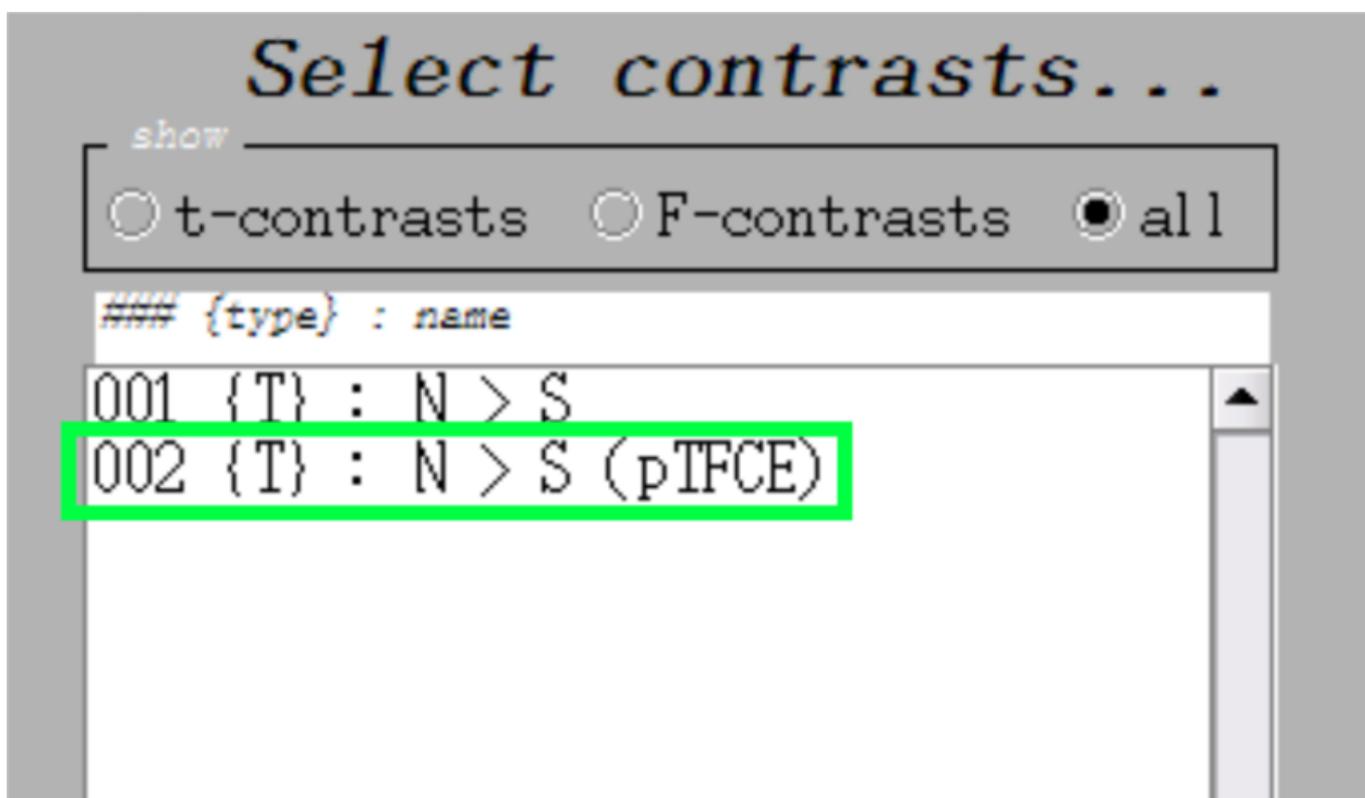
四、使用pTFCE插件

randomise和TFCE插件都需要进行置换检验，pTFCE可以对SPM的结果只进行TFCE校正，使用起来更方便。

1. 下载pTFCE插件并安装到SPM的toolbox目录；
2. 打开pTFCE，选择 SPM.mat 文件，选择Contrast；

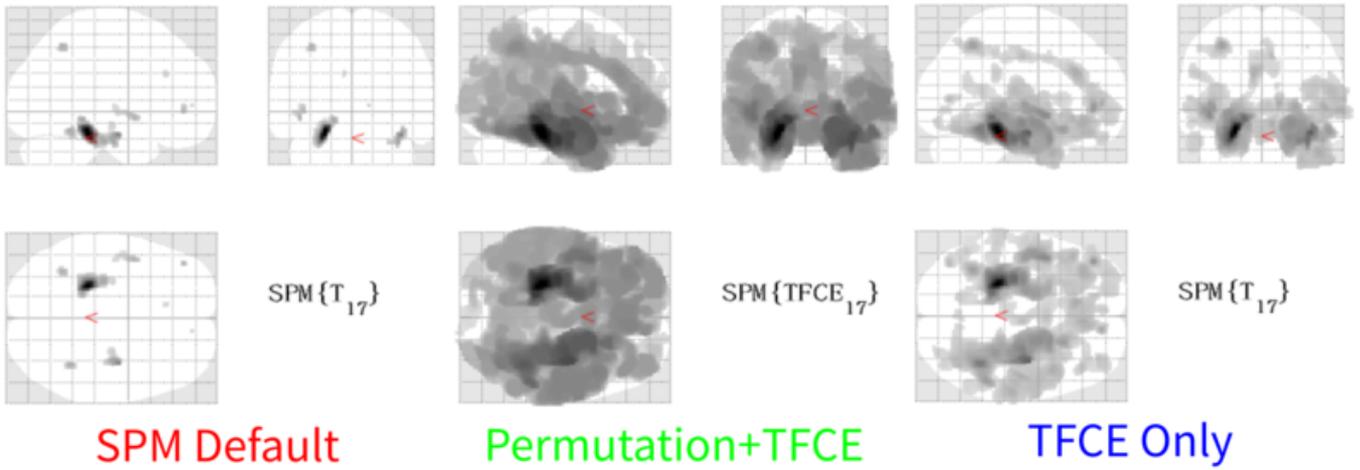


3. 打开SPM的 Results 模块查看结果，会在原有Contrast的基础上增加一个pTFCE的结果。



五、总结

randomise和CAT的TFCE插件都是“置换检验+TFCE校正”，SPM的经典方法应该是“参数检验+Cluster-based inference”，pTFCE只是对p值进行TFCE校正，如果直接对SPM得到的结果进行校正，就是“参数检验+TFCE校正”。另外，有人可能感兴趣randomise和CAT的TFCE能得到相同的结果吗？我对一些简单统计模型做过测试，结果是基本相同的。下图是对同一批数据用不同方法得到的结果（显著性水平： $p < 0.05$, FWE corrected）：



可以看到，在这个数据里“置换检验+TFCE”能够得到最多的显著结果。最后，正如开头所说，我对统计原理的理解很浅，如有谬误之处，请不吝指出，非常感谢。