

Vorteile globaler Optimierungsstrategien bei der unüberwachten Auswertung medizinischer Bilddaten mittels Clusteranalyse am Beispiel des fMRI

Ulrich Möller^{‡*}, Marc Ligges^{*}, Carolin Grünling^{*}, Petra Georgiewa^{*},
Bernhard Blanz^{*} und Herbert Witte[‡]

[‡]Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation

^{*}Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie

Friedrich-Schiller-Universität (FSU), 07740 Jena

Email: u.moeller@imsid.uni-jena.de

Zusammenfassung. Die Interpretation von Hirnaktivierungen aus fMRI-Experimenten auf der Basis einer Clusteranalyse läßt sich wesentlich verbessern, wenn dafür neuere Clusteralgorithmen mit einer Strategie zur globalen Optimierung verwendet werden. Die Vorzüge dieser Algorithmen gegenüber Methoden der lokalen Optimierung sind allgemein für explorative Untersuchungen medizinischer Bilddaten relevant.

1 Einleitung

Die Technik des functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) spielt eine wichtige Rolle bei der Untersuchung von Hirnfunktionen. Bei der Auswertung von fMRI-Daten nutzt man häufig Ansätze, die auf a priori erstellten Modellen basieren. Da solche Modelle für viele individuelle fMRI-Messungen nur eingeschränkte Gültigkeit besitzen, werden zunehmend auch Methoden zur explorativen, unüberwachten Auswertung erprobt, insbesondere die Clusteranalyse mittels Vektorquantisierung (VQ) [1]. Bei der Interpretation eines Clusters von fMRI-Mustern orientiert man sich gewöhnlich an den Merkmalen eines Clusterrepräsentanten (meist des Zentroids). Eine optimale Inferenz setzt voraus, daß die Abstände der Clustermitglieder zum Repräsentanten minimal sind. Eine entsprechende Zielfunktion läßt sich mit VQ-Algorithmen minimieren [2]. Ein typisches Problem bei der VQ besteht darin, daß die Zielfunktion nicht stetig differenzierbar ist und viele lokale Minima aufweist [3]. Bisher sind zur fMRI-Auswertung VQ-Methoden erprobt worden, die im Regelfall gegen ein lokales Minimum konvergieren.

Der vorliegende Beitrag informiert darüber, daß die Anwendung von VQ-Algorithmen mit globaler Optimierung [3,4] entscheidende Vorteile bringen kann, wenn die (Cluster-) Ergebnisse schließlich durch einen Experten im medizinischen Kontext interpretiert werden. Erste Erfahrungen in diese Richtung für die Biosignalanalyse [5] wurden nunmehr für die medizinische Bildverarbeitung (fMRI-Auswertung) bestätigt.

2 Methoden

Für die Evaluation der VQ-Methoden wurden zunächst geeignete Testdatensätze mit einer definierten, a priori bekannten Clusterstruktur generiert. Die Simulation repräsentierte, in vereinfachter Form, Daten aus einem fMRI-Experiment mit Block-Design, d.h. Stimulus-Antwort-Signale für einen blockweisen Wechsel zwischen zwei Typen von Stimuli, A und B. Die Meßwerte für A und B wurden simuliert durch zwei standardnormalverteilte Stichproben, wobei der Mittelwert der Stichprobe B um einen Wert μ_B angehoben wurde. Durch blockweise, periodische Verkettung der Werte für A und B wurde eine Aktivierung modelliert (vgl. Abb. 2). Die Stärke der Aktivierung, μ_B , wurde dabei nach dem Wert einer t -Statistik gewählt (bei gleichem Stichprobenumfang n für A und B sowie $\mu_A = 0$ ergibt sich $\mu_B = (2/n)^{1/2} \cdot T$). Für verschiedene Werte T wurde dann jeweils ein Cluster von Signalen erzeugt.

Zur Datenanalyse dienten die stochastische Suche unter Zentroiden (ZSZ) im Vergleich mit dem K-means-Algorithmus. ZSZ ist eine VQ-Methode mit einer Strategie zur globalen Optimierung, für die eine gute Performanz empirisch belegt ist und für die darüber hinaus ein Konvergenztheorem existiert [4]. K-means ist als effiziente VQ-Methode für lokale Optimierung allgemein bekannt (vgl. z.B. [1,3,4]).

Beide Verfahren wurden zunächst mit Parametern hinsichtlich ihrer statistischen Performanz evaluiert: i) Güte einer Lösung in Bezug auf die Zielfunktion (VQ-Fehler), ii) Effizienz des Algorithmus (Rechenaufwand in Iterationen) und iii) Zuverlässigkeit (empirische Wahrscheinlichkeit, mit der der Algorithmus das globale Minimum der Zielfunktion erreichte). Das globale Minimum wurde geschätzt, indem das Minimum aus einer Serie von Clusterversuchen mit verschiedenen Startwerten bestimmt wurde. Die Evaluierungsstrategie ist in [4] ausführlich beschrieben.

Ferner wurde untersucht, ob die von den VQ-Methoden gebildeten Cluster den zu erwartenden, simulierten Clustern entsprachen bzw. ob aus dem Signalverlauf der Clusterzentren für fMRI-Daten eine stimulus-induzierte Hirnaktivierung ablesbar ist.

3 Ergebnisse

Die Simulationen erstreckten sich über mehrere Studien mit unterschiedlich vielen Clustern und unterschiedlich vielen Mustern pro Cluster. Sowohl bei simulierten Signalen als auch bei fMRI-Daten lieferte die globale VQ-Methode ZSZ bessere Ergebnisse als die lokale Methode K-means. D.h., in Serien von VQ-Versuchen mit zufälligen Startwerten war bei globaler Optimierung der kleinste, mittlere und größte VQ-Fehler niedriger, das Minimum wurde häufiger bzw. überhaupt erst erreicht, und es ergab sich ein niedrigerer Gesamtrechenaufwand (Iterationen pro VQ-Versuch \times Anzahl der notwendigen Versuche).

Nachfolgend sind zwei Performanzvorteile der globalen Optimierung an einem leicht überschaubaren Beispiel darstellt. Untersucht wurde die Detektion von zwei Clustern zu je 10 Mustern (vgl. Abb. 2ab). Ein Cluster repräsentierte eine ‚Aktivierung‘ ($T > 0$), der andere Cluster ‚Nicht-Aktivierung‘ ($T = 0$). T wurde als unabhängige Variable verwendet, d.h. es wurden Zwei-Cluster-Aufgaben gebildet mit je einem Aktivierungscluster für $T = 4, 6, \dots, 20$. Außer bei $T = 4$ waren die simulierten Cluster

linear trennbar und repräsentierten die ideale Partition. Die ZSZ-Methode erreichte diese Partition ab dem Wert $T = 6$ bei fast allen und ab $T = 8$ bei allen 10000 verschiedenen Startwerten (Abb. 1). Der mittlere normierte VQ-Fehler (Abstände der Muster vom Zentroiden) entsprach in fast allen Fällen dem globalen Minimum. Aus Abb. 1 erkennt man weiter, daß der K-means-Algorithmus die Idealpartition mehrheitlich erst ab einer t -Statistik von 10 erreichte und sie selbst für $T = 20$ (d.h., eine starke Aktivierung) in fast 20% der Fälle verfehlte. Dabei zeigte sich sogar ein Anstieg des mittleren VQ-Fehlers für größer werdende Clusterabstände.

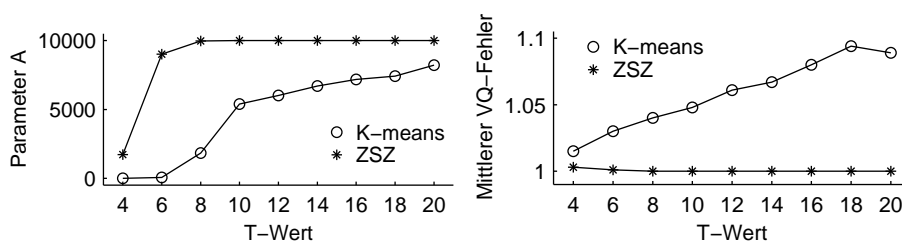


Abb. 1 VQ-Performanz für die Zwei-Cluster-Simulation mit dem T -Wert als unabhängiger Variable. Der Parameter A bezeichnet die Anzahl der VQ-Versuche mit zufällig gewählten Startwerten, in denen die Idealpartition mit dem globalen VQ-Fehlerminimum erreicht wurde.

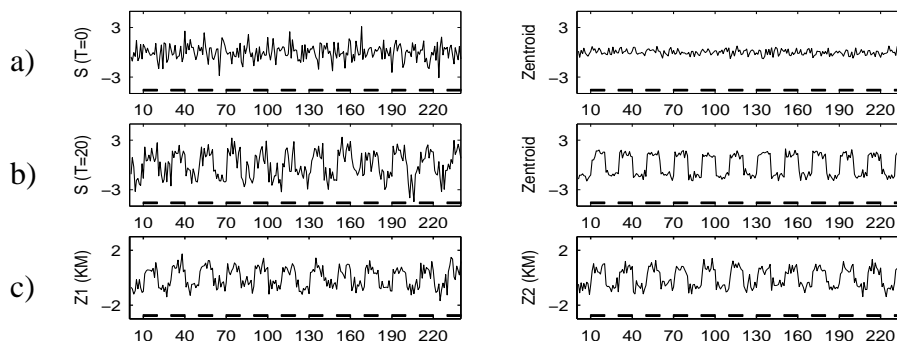


Abb. 2 Beispiele für die Simulation von fMRI-Anwortsignalen (S) und die dazugehörigen Clusterzentroiden für zwei Cluster mit je 10 Mitgliedern, a) für $T = 0$ und b) für $T = 20$. c) Clusterzentren (Z_1, Z_2) der Lösung des K-means-Algorithmus mit dem größten VQ-Fehler.

Die Konsequenzen aus der Wahl der Optimierungsstrategie werden für den Fall $T = 20$ demonstriert. Während aus den Clusterzentren der Idealpartition (Abb. 2ab, rechts) die Struktur der Daten ablesbar ist, war dies bei vielen lokal optimalen VQ-Lösungen nicht möglich. Das schlechteste K-means-Ergebnis z.B. entsprach einer Partition, bei der jeder Cluster gleich viel ‚Aktivierung‘ und ‚Nichtaktivierung‘ repräsentierte. Die Zentroide (Abb. 2c) geben Anlaß zu der falschen Interpretation, daß die Daten aus zwei Clustern mit ähnlichen Aktivierungen bestehen. Dieses Resultat ist bemerkenswert, weil die Daten mit $T = 20$ (Mittelwertdifferenz der normalverteilten

Stichproben: $\Delta\mu = 2.52$) eine Aktivierung simulieren, die ‚stärker‘ ist als viele Aktivierungen, welche in modellgeleiteten fMRI-Studien signifikant werden.

Während im Beispiel nach Abb. 2c der Anteil der Aktivierungen in den Daten überschätzt werden würde, führten weitere Untersuchungen mit lokaler Optimierung auch zur Unterschätzung vorhandener Aktivierung. Solche Befunde ergaben sich ebenfalls für reale fMRI-Daten. Aus Analysen über zehn Probanden zeigen wir ein typisches Beispiel, welches sich gut eignete, um Aktivierungen mit parametrischer Modellierung [6] statistisch nachzuweisen. Der Proband verglich blockweise im Wechsel je zwei Wörter bzw. Muster aus Schrägstrichen. Die fMRI-Daten einer Schicht wurden mittels VQ in 10 Cluster unterteilt. Das beste Ergebnis bei globaler Optimierung (ZSZ) enthielt einen Cluster mit Aktivierungsmustern (Abb. 3a, Z1). Ihre zerebrale Repräsentation liegt in dem für Sprachverarbeitung bekannten Brodmann-Areal 37 (Abb. 4b). Diese Muster entsprachen fast exakt den am höchsten signifikanten Aktivierungen einer SPM-Analyse [6] (Abb. 4a). Zum Vergleich ist eine typische K-means-Lösung angegeben. Nur der Zentroid des Clusters 1 lieferte schwache Hinweise für eine Aktivierung (Abb. 3b, Z1). Die zerebrale Repräsentation dieses Clusters (Abb. 4c) ist jedoch vergleichsweise unspezifisch, entgegen aktuellen Hypothesen zur Sprachverarbeitung.

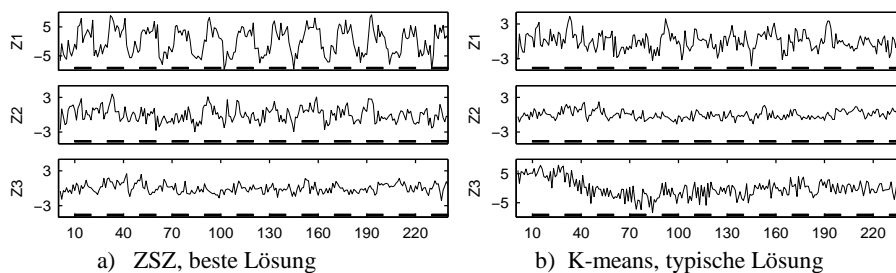


Abb. 3 Auswahl der drei Clusterzentroide mit den deutlichsten Anzeichen einer Aktivierung

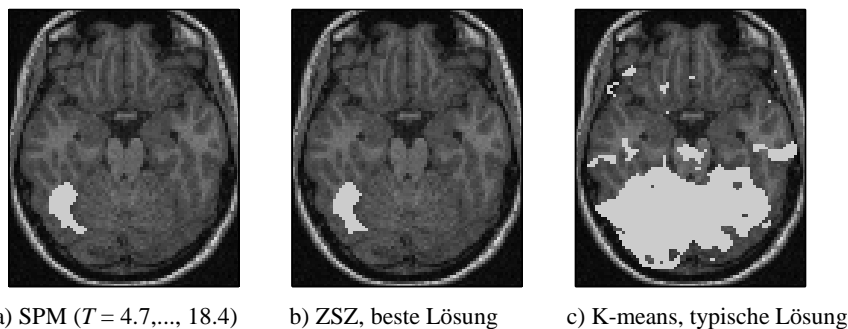


Abb. 4 Ergebnisse der fMRI-Auswertung, dargestellt auf einem anatomischen MRI-Bild

4 Diskussion

Mit der hier an Beispielen dargestellten unüberwachten Datenanalyse durch Vektorquantisierung wurde – nach unserer Kenntnis erstmalig – auf Konsequenzen hingewiesen, die sich aus der Wahl der Optimierungsstrategie (global versus lokal) für die Interpretation von Clusterergebnissen medizinischer Bilddaten ergeben können. Am Beispiel der fMRI-Auswertung wurde demonstriert, daß es mit globalen VQ-Methoden besser gelingt, Gruppen aus ähnlichen Aktivierungsmustern optimal in K Cluster zu partitionieren, so daß aus den K Clusterzentren die für die Daten charakteristischen Muster erkennbar werden. Insbesondere kann so die Gefahr einer Über- oder Unterschätzung funktionell aktivierter Hirnareale vermindert werden.

Außer dem hier verwendeten ZSZ-Algorithmus gibt es weitere globale Optimierungsverfahren wie z.B. genetische Algorithmen [7] oder die stochastische Relaxation (SR) [3]. Empirische Ergebnisse, die eine bessere Performanz von ZSZ gegenüber SR bei der Clusteranalyse belegen [4], wurden in den eigenen Untersuchungen auch für fMRI-Daten bestätigt.

Globale VQ-Methoden sind – wie die meisten Clusterverfahren – nicht auf bestimmte Daten beschränkt. In der medizinischen Bildverarbeitung sind sie von potentiell Interesse für die Segmentierung anatomischer Bilder (MRI, SPECT oder PET) [8]. Insbesondere kann man mit unüberwachten Verfahren Aufzeichnungen analysieren, bei denen den Probanden das Timing ihrer Handlungen freigestellt wurde, so daß es schwer mit einem allgemeinen Modell spezifizierbar ist.

In den letzten Jahren erschien eine Reihe von Vorschlägen für MRI- und fMRI-Datenanalysen, welche auf Grundlagen der Vektorquantisierung basieren. Die Studien mit global optimierenden VQ-Algorithmen sind somit Bestandteil einer aktuellen Entwicklung auf dem Gebiet der Bildverarbeitung in der Medizin.

5 Literatur

1. Goutte C, Toft P, Rostrup E, Nielsen F Å, Hansen L K: On clustering fMRI time series. *Neuroimage* 9: 298-310, 1999
2. Gersho A, Gray R M: *Vector quantization and signal compression*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1997
3. Zeger K, Vaisey J, Gersho A: Globally optimal vector quantizer design by stochastic relaxation. *IEEE Trans. on Signal Processing* 40: 310-322, 1992
4. Möller U, Galicki M, Barešová E, Witte H: An efficient vector quantizer providing globally optimal solutions. *IEEE Trans. on Signal Processing* 46: 2515-2529, 1998
5. Möller U, Witte H, Galicki M, Krajca V: Verbesserte Strukturierung von vorsegmentierten EEG-Abschnitten durch Clusterbildung mit globaler Optimierung. *Eine methodische Studie. Z. EEG-EMG* 27: 105-110, 1996
6. SPM. Statistical Parametric Mapping. Siehe <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>
7. Scheunders P: A genetic c-means clustering algorithm applied to color image quantization. *Pattern Recognition* 30(6): 859-866, 1997
8. Suckling J, Sigmundsson T, Greenwood K, Bullmore E T: A modified fuzzy clustering algorithm for operator independent brain tissue classification of dual echo MR images. *Magn. Reson. Imag.* 17: 1065-1076, 1999