

Heidi Hänninen

**Autismikirjon häiriön biomarkkereiden tunnistaminen  
aivosähkökäyrästä neuroverkkojen avulla**

Tietotekniikan kandidaatintutkielma

21. tammikuuta 2024

Jyväskylän yliopisto

Informaatioteknologian tiedekunta

**Tekijä:** Heidi Hänninen

**Yhteystiedot:** heidi.e.hanninen@student.jyu.fi

**Työn nimi:** Autismikirjon häiriön biomarkkereiden tunnistaminen aivosähkökäyrästä neuroverkkojen avulla

**Title in English:** Detection of autism biomarkers from EEG using neural networks

**Työ:** Kandidaatintutkielma

**Sivumäärä:** 29+0

**Tiivistelmä:** Tässä kandidaatintutkielmassa perehdytään autismikirjon häiriön biomarkkereiden tunnistamiseen aivosähkökäyrästä neuroverkkojen avulla. Tavoitteena on arvioida neuroverkkojen soveltuvuutta autismikirjon häiriön diagnosointiin tulevaisuudessa. Tutkielma on laadittu suppeana kirjallisuuskatsauksena, jossa pääpaino on viimeisen vuosikymmenen aikana julkaistuissa tutkimuksissa aiheen ympäriltä. Tulokset viittaavat siihen, että neuroverkot ovat lupaava väline autismikirjon häiriön biomarkkereiden tunnistamiseksi, mutta niiden käyttöön liittyy myös haasteita, kuten vaihtelevat otoskoot ja EEG-datan standardoinnin puute.

**Avainsanat:** aivosähkökäyrä, neuroverkko, autismikirjon häiriö, biomarkkeri

**Abstract:** This bachelor's thesis studies detection of autism biomarkers from EEG using neural networks. The aim is to assess the suitability of neural networks for diagnosing autism spectrum disorder in the future. The thesis is structured as a concise literature review, focusing on research published in the last decade surrounding this topic. The results suggest that neural networks are a promising tool for identifying biomarkers of autism spectrum disorder but their use also involves challenges, such as varying sample sizes and a lack of standardization in EEG data.

**Keywords:** electroencephalography, neural network, autism spectrum disorder, biomarker

## **Kuviot**

Kuvio 1. 10-20-järjestelmän mukainen elektrodien sijoittelu. ....	6
Kuvio 2. Poikkeava U-muotoinen tehospektri.....	12
Kuvio 3. Neuroverkon rakenne.....	14

## **Taulukot**

Taulukko 1. Tutkimustuloksia neuroverkoilla. ....	17
---	----

# Sisällys

1	JOHDANTO .....	1
2	AUTISMIKIRJON HÄIRIÖ .....	3
	2.1 Diagnosointi .....	3
	2.2 Biomarkkerit.....	4
3	AIVOSÄHKÖKÄYRÄ .....	6
4	SIGNAALIN KÄSITTELY .....	9
	4.1 Datan hankkiminen.....	9
	4.2 Signaalin esikäsittely .....	10
	4.3 Piirteiden erottelu .....	11
	4.4 Piirteiden valinta .....	13
5	NEUROVERKKO .....	14
	5.1 Luokittelu ja neuroverkon koulutus .....	15
	5.2 Tulosten tarkastelu .....	16
6	POHDINTA .....	19
7	YHTEENVETO.....	20
	LÄHTEET .....	21

# 1 Johdanto

Autismikirjon häiriön (engl. *autism spectrum disorder*, ASD) diagnoosit ovat kasvussa Suomessa ja maailmanlaajuisesti (Mattila ym. 2011; Zeidan ym. 2022). Kasvun ajatellaan olevan seurausta tiedon lisääntymisestä, tunnistamisen kohenemisesta ja diagnostisten kriteerien muutoksista (Lord ym. 2018). Termi "autismikirjon häiriö" otettiin käyttöön vuonna 2013, kun Amerikan psykiatriyhdistys (engl. *American Psychiatric Association*, APA) julkaisi uuden version mielenterveyden häiriöiden diagnoosiluokituksesta (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM). Tämä merkitsi käännekohtaa autismikäsitteessä; aiemmin eroteltuja häiriöitä, kuten Kannerin- ja Aspergerin oireyhtymää, alettiin käsitellä osana laajempaa autismikirjoa.

ASD:n tutkimus on kehittynyt huomattavasti viime vuosikymmeninä. Nykytutkimus tunnistaa ASD:n monimuotoisena neurokehityksellisenä häiriönä, joka ilmenee yksilöllisesti ja vaikuttaa merkittävästi henkilön sosiaaliseen vuorovaikutukseen, kommunikointiin ja käyttäytymiseen. Vaikka ASD on paremmin tunnistettu ja ymmärretty, sen perimmäiset syyt ja neurobiologiset mekanismit ovat edelleen suurelta osin tuntemattomia. Tämän seurauksena ASD:n diagnosointi nojaa edelleen lähes yksinomaan käyttäytymisen arviointiin seulontalomakkeiden ja haastattelujen avulla (Mattila 2014; Jensen ym. 2022).

ASD:n diagnosoiminen on pitkä prosessi, johon tarvitaan usean terveydenhuollon ammattilaisen työpanosta (Falkmer ym. 2013). Tutkimuksissa on tuotu esille tarvetta löytää käyttäytymisestä riippumattomia diagnostisia lähestymistapoja (Klin 2018). Autismikirjioon tiedetään liittyvän monia biologisia, fysiologisia ja lääketieteellisiä poikkeavuuksia, niin kutsuttuja biomarkkereita, mutta vielä ei ole löydetty tapaa hyödyntää näitä poikkeavuuksia objektiivisen ja yleistettävissä olevan mittauksen kehittämiseksi (Jensen ym. 2022; Hodges, Fealko ja Soares 2020).

Tiedetään, että ASD:n tunnistaminen varhaisessa vaiheessa on tärkeää tehokkaiden hoito- ja kuntoutustoimenpiteiden kannalta (Jensen ym. 2022). Varhainen puuttuminen voi auttaa kehittämään taitoja, joilla selvitä paremmin päivittäisissä haasteissa ja sosiaalisissa tilanteissa. Tämä puolestaan saattaa vähentää yhteiskunnan taloudellista taakkaa pitkällä aikavälillä,

sillä tuettu yksilö voi olla vähemmän riippuvainen erilaisista sosiaalipalveluista tai muista tukitoimenpiteistä myöhemmässä elämänvaiheessa.

Aivosähkökäyrä, tai lyhyemmin EEG, on menetelmä, jolla mitataan aivojen sähköistä toimintaa. EEG on perinteisesti ollut keskeinen työkalu erityisesti epilepsian diagnostiikassa, mutta nykyään sen käyttöalue on laajentunut analysointimenetelmien kehittyessä. ASD:n yhteydessä aivojen poikkeavan toiminta voidaan havaita EEG:ssä jo ennen ASD:lle tyypillisten oireiden ilmenemistä käytöksessä. EEG:n hienovaraisia poikkeamia on vaikeaa tunnistaa silmämääräisesti, mikä on johtanut koneoppimisen hyödyntämiseen EEG-datan analysoinnissa (Acharya ym. 2013).

Viime vuosina perinteisten koneoppimismenetelmien rinnalle ovat nousseet syväoppiminen ja neuroverkot. Ne ovat osoittautuneet lupaaviksi työkaluiksi EEG:n analysoinnissa, sillä ne pystyvät automatisoimaan piirteiden erottelun datasta (Brihadiswaran ym. 2019). Tässä kandidaatintutkielmassa keskitytään autismikirjon häiriön biomarkkereiden tunnistamiseen aivosähkökäyrästä neuroverkkojen avulla. Tutkielman tarkoituksena on selvittää neuroverkoilla toteutettavan tunnistusprosessin kulkua, sekä arvioida menetelmän potentiaalia autismikirjon häiriön diagnosoinnissa tulevaisuudessa. Tutkimus on toteutettu suppeana kirjallisuuskatsauksena, jossa painopiste on viimeisen vuosikymmenen aikana julkaistuissa, relevanteissa tutkimuksissa aiheen ympäriltä.

Luvussa 2 esitellään autismikirjon häiriön historiallinen kehitys ja nykykäsitys, perehdytään diagnostiikan muutoksiin sekä lupaaviin biomarkkereihin. Luku 3 keskittyy aivosähkökäyrän perusteisiin. Luvussa 4 käydään läpi aivosähkökäyrän käsittely vaiheittain, asettaen perusta luvussa 5 tarkasteltavalle neuroverkkojen käytölle autismikirjon häiriön biomarkkereiden tunnistamisessa. Luku 6 sisältää pohdinnan, ja lopuksi luvussa 7 kootaan yhteen tutkielman pääkohdat ja johtopäätökset.

## 2 Autismikirjon häiriö

Käsitys autismista on muuttunut suuresti viime vuosisadalta. Leo Kanner, joka vuonna 1943 kuvasi ensimmäisenä varhaislapsuuden autismia, havaitsi lapsilla eristäytymistä, kommunikation vaikeuksia ja toistuvaa käyttäytymistä (Kanner 1943). Samoihin aikoihin Hans Asperger kuvasi autismikirjon toista ääripäätä julkaisussaan "Autistinen psykopatia". Aspergerin kuvailemat lapset olivat sosiaalisesti kömpelöitä, mutta heillä oli usein erityisiä kiinnostuksen kohteita ja he olivat verbaalisesti lahjakkaita (Asperger 1944). Vaikka Kannerin ja Aspergerin tutkimukset antoivat suuren panoksen autismikirjon ymmärrykseen, nykytutkimus on laajentanut merkittävästi käsitystämme tästä häiriöstä. Nykyään autismi tunnustetaan laajaksi ja monimuotoiseksi kirjoksi, jossa oireiden ilmenemismuodot ja vaikeusaste vaihtelevat suuresti yksilöiden välillä (Lord ym. 2018).

ASD:n maailmanlaajuinen esiintyvyys väestössä on noin 1% (vaihteluväli 0,01-4,36%), ja kehittyneissä maissa jopa 1,5% (Zeidan ym. 2022; Lyall ym. 2017). Vielä 15 vuotta sitten ASD:n esiintyvyydeksi arvioitiin 0,6-0,7% (Fombonne 2009). Suomessa esiintyvyydeksi on arvioitu noin 0,8% (Mattila ym. 2011). Kasvun taustalla voi olla muuttuneet diagnostiset kriteerit, mikä mahdollistaa aiemmin tunnistamattomien tapausten diagnosoinnin.

ASD:tä on tutkittu lapsilla ja nuorilla kattavasti, mutta aikuisten osalta tutkimusta on vielä suhteellisen vähän (Posserud ym. 2021). ASD:n tiedetään olevan yleisempi miehillä kuin naisilla, mutta siirryttäessä nuoremista ikäluokista vanhempiin, naisten suhteellisen osuuden on havaittu kasvavan (Loomes ym. 2017; Posserud ym. 2021). ASD:n diagnostiset kriteerit on alun perin laadittu poikien oireiden perusteella, mikä on johtanut sukupuolittuneisiin käsityksiin autismista (Beggiato ym. 2017). On havaittu, että ASD:n oireet ilmenevät eri tavoin naisilla, ja naiset saattavat myös peittää oireitaan paremmin. Tämä voi johtaa myöhäisempään diagnoosiin verrattuna miehiin (Rynkiewicz, Janas-Kozik ja Słopień 2017).

### 2.1 Diagnosointi

Maailmanlaajuisesti tarkasteltuna ASD:n diagnosointi perustuu pääasiassa kahteen luokitusjärjestelmään: Amerikan psykiatriyhdistys APA:n mielenterveyden häiriöiden käsikirjaan

(DSM) sekä Maailman terveysjärjestö WHO:n ylläpitämään kansainväliseen tautiluokitusjärjestelmään (engl. *International Classification of Diseases*, ICD). Suomessa on käytössä jälkimmäinen ICD-luokitusjärjestelmä, ja DSM-luokitusjärjestelmä on ensisijaisesti vain tutkimuskäytössä. Vielä noin 30 vuotta sitten autismi luokiteltiin Suomessa psykoosi -nimikkeen alle, mikä osaltaan kuvastaa merkittävää muutosta ASD:n ymmärryksessä (Lääkintöhallitus 1986).

Autismikäsitteen muuttuessa myös edellä mainitut diagnostiset järjestelmät ovat päivittyneet. APA:n mielenterveyden häiriöiden käsikirjan viimeisin painos, DSM-5, julkaistiin vuonna 2013. Tämä versio toi merkittäviä muutoksia autismikirjon häiriöiden luokitteluun. Sen myötä erilliset diagnoosit: autistinen häiriö, Rettin oireyhtymä, disintegratiivinen kehityshäiriö, Aspergerin oireyhtymä ja määrittelemätön laaja-alainen kehityshäiriö, yhdistyivät saman ASD -nimikkeen alle. Vastaavanlainen, erilliset autismidiagnoosit yhdistävä päivitys, julkaistiin myös WHO:n kansainväliseen tautiluokitusjärjestelmään vuonna 2018, kun ICD-11 julkaistiin.

Vaikka ICD-11 julkaisusta on jo aikaa, sen käyttöönotto eri maissa tapahtuu vaiheittain, ja monissa maissa, kuten Suomessa, on vielä käytössä vanha versio ICD-10 (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2023). Siinä autismikirjon häiriöt sijaitsivat alaryhmissä, osana laaja-alaisten kehityshäiriöiden luokkaa (World Health Organization 2019). Uuden tutkimustiedon valossa aikaisempi luokittelu on osoittautunut epätarkaksi. On havaittu, että lapsen etninen ja sosioekonominen tausta, kognitiivinen kehitystaso, ikä ja sukupuoli vaikuttavat hänen saamaansa diagnoosiin (Lord ja Bishop 2015). Lisäksi diagnosointiprosessin epäjohdonmukaisuus on ollut ongelma; eri alaryhmien käyttö laaja-alaisten kehityshäiriöiden yhteydessä on johtanut siihen, että diagnoosi voi vaihdella iän, diagnoosin ajankohdan ja diagnosoijan mukaan (Mattila ym. 2011; Lord ym. 2006).

## **2.2 Biomarkkerit**

Lääketieteessä biomarkkerilla tarkoitetaan objektiivisesti mitattavissa olevaa ominaisuutta tai tekijää, jolla voidaan luotettavasti määrittää kohteen terveydentilaa. Esimerkiksi plasmasolusyövän eräs biomarkkeri on virtsaan erittyvät vasta-ainemolekyylit. Biomarkkerit ovat



avainasemassa sairauksien diagnosoinnissa, auttaen myös hoitovasteiden ja sairauden uusiutumisen arvioinnissa. Samanaikaisesti käytettävien useiden biomarkkerien yhdistelmä parantaa analyysien tarkkuutta. Tämänkaltaisten biomarkkerien kehittäminen lääketieteessä vaatii pitkäaikaista tutkimustyötä, joka voi kestää useita vuosia (Toikka 2021).

ASD:hen liittyviä lupaavia biomarkkereita voidaan luokitella useisiin kategorioihin. Biomarkkerit voivat olla esimerkiksi raskaudenaikaisia (prenataalinen), esiintyä ennen ASD:n oireiden ilmenemistä käyttäytymisessä (presymptomaattinen) tai liittyä ASD:n diagnostiikkaan tai alaryhmiin jaotteluun. Luokittelu voidaan tehdä myös ominaisuuksien perusteella; esimerkiksi geneettiset, immunologiset, metaboliset tai neurofysiologiset biomarkkerit (Frye ym. 2019). Tässä tutkielmassa keskitytään ASD:n neurofysiologisiin biomarkkereihin, jotka tunnistetaan aivosähkökäyrän avulla.

Lepotilan EEG on eräs potentiaalinen biomarkkeri ASD:n tunnistamiseksi varhaisessa vaiheessa kehitystä. Joka viidennellä autismikirjon henkilöllä on havaittu epileptisia purkauksia ilman kouristuskohtauksia lepotilan EEG-mittauksissa (Rossi ym. 1995). Unitutkimuksissa on myös havaittu, että 61 % ASD:ta sairastavista henkilöistä, joilla ei ollut kliinistä epilepsiahistoriaa, osoitti epileptiformisia poikkeavuuksia (Chez ym. 2006).

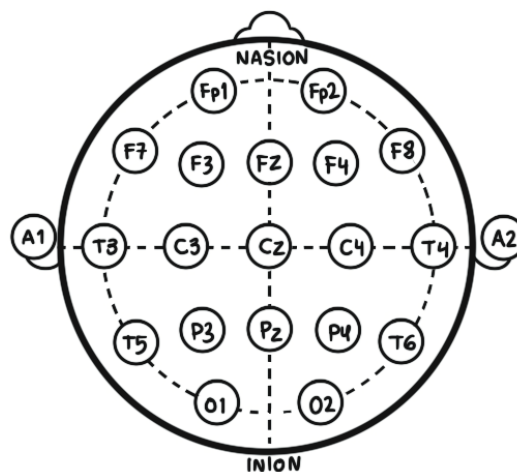
Toinen lupaava ASD:hen yhdistetty biomarkkeri on pään takaosista rekisteröitävä ERP-aalto N170, joka kuvaa kasvojen prosessointiin erikostuneiden ohimolohkon alueiden aktivoitumista. Autismikirjon henkilöillä on useissa tutkimuksissa havaittu viivettä N170-vasteessa kasvokuviin reagoidessa (Kang ym. 2017).

Kolmas biomarkkeri liittyy EEG:ssä havaittaviin taajuuskaistoihin. Delta-, theta-, beta- ja gamma-taajuuksien lisääntynyt aktiivisuus, sekä alfa-taajuuksien vähentynyt aktiivisuus, on yleinen havainto EEG:ssä ASD:n yhteydessä. Tämä tyypillinen EEG-kuvio on todennäköisesti inhiboivien GABAergisten välittäjäneuronien epätasapainon ilmentymä (Precenzano ym. 2020).

### 3 Aivosähkökäyrä

Aivosähkökäyrä (engl. *electroencephalography*) on pään alueelta mitattavaa signaalia, joka kuvastaa aivojen sähköistä toimintaa. Signaali muodostuu aivokuorella miljoonien hermosolujen aktivoituessa samanaikaisesti. EEG:llä voidaan havaita aivotoiminnan häiriötä, kuten epileptisiä purkauksia, tai esimerkiksi tutkia miten aivot reagoivat erilaisiin ärsykkeisiin, prosessoivat tietoa ja miten eri aivoalueet kommunikoivat keskenään. EEG on hyödyllinen työkalu sekä tutkimuskäytössä että kliinisessä diagnostiikassa. Verrattuna muihin aivokuvantamismenetelmiin, kuten magneetti- tai PET-kuvaukseen, EEG on edullinen, ei-invasiivinen ja mahdollistaa aivojen sähköisen aktiivisuuden tallennuksen millisekuntien tarkkuudella (Tong ja Thankor 2009, s. 23).

Perinteisessä EEG-mittauksessa päähän asetetaan noin 20 elektrodia tarkoin määritetyille etäisyyksille toisistaan. Yksinkertaisesti ilmaistuna, EEG-laitteisto rekisteröi kahden elektrodin välisen jännite-eron ja muuntaa signaalin visuaaliseksi käyräksi. Kuviossa 1 on esitetty kansainvälisen 10-20-järjestelmän mukaisesti sijoitetut elektrodit. Elektrodien sijoittelun perustana ovat pään anatomisten maamerkkien väliset etäisyydet. Termi "10-20" tarkoittaa, että elektrodien etäisyydet ovat joko 10 tai 20 prosenttia näiden maamerkkien välisestä kokonaismatkasta.



Kuvio 1. 10-20-järjestelmän mukainen elektrodien sijoittelu.

10-20-järjestelmä takaa tulosten vertailukelpoisuuden ja toistettavuuden. Elektrodiinimet, kuten T4 tai F7, kertovat tarkemmin niiden sijainnin pään pinnalla; kirjaimella ilmaistaan aivolohko, numerolla ilmaistaan aivopuolisko. Parillinen numero tarkoittaa sijaintia oikealla aivopuoliskolla, pariton vasemmalla (Evans ja Abarbanel 1999, luku 1.1.2, s. 8).

EEG-mittauksen keskeisimmät seurattavat suureet ovat jännitevaihteluiden amplitudi ja taajuus. Elektrodiin rekisteröimä signaali on tyypillisesti vain kymmenien mikrovolttien luokkaa, joten vahvistin on tarpeellinen signaalin voimakkuuden lisäämiseksi. Vanhanaikaisessa analogisessa EEG:ssä vahvistettu signaali piirtyy paperille jännitteen muutosten mukaisesti. Nykyään käytetään digitaalista EEG:tä, jossa vahvistimelta tuleva analoginen signaali muutetaan AD-muuntimella digitaaliseen muotoon (Schomer ja Silva 2010, s. 119-122). Signaalin käsittelyyn perehdytään tarkemmin luvussa 4.2.

Yleinen tapa luokitella EEG:tä on jakaa se taajuuskaistoihin. Tyypillinen jako sisältää viisi kaistaa: delta- (1-3 Hz), theta- (4-7 Hz), alfa- (8-12 Hz), beta- (13-35 Hz) ja gamma-aallot (>35 Hz). Näiden taajuuskaistojen uskotaan heijastavan kognitiivisia toimintoja, kuten tiedonkäsittelyä, tarkkaavaisuutta ja oppimista. Delta-aallot hallitsevat syvää unta, ja niiden uskotaan olevan tapahtumasidonnaisten hitaiden aaltojen taustalla suoritettaessa tarkkaavaisuutta vaativia tehtäviä. Theta liitetään yleensä muistin prosessointiin, ja sen lisääntyminen voi olla merkki väsymyksestä. Alfa-aallot havaitaan henkilön ollessa hereillä ja rentoutuessa tilassa. Alfa-aktiivisuus havaitaan erityisesti aivojen takaosassa ja se vaimenee, kun silmät avataan tai henkilö keskittyy voimakkaasti. Beta-aallot liitetään valppauteen ja motorisiin toimintoihin. Gamma-aallot ovat nopeita, korkean taajuuden rytmejä, jotka yhdistetään yleensä kognitiivisiin toimintoihin, kuten tietoisuuteen ja muistiin (Bhat ym. 2014; Wang ym. 2013).

EEG mittauksessa voidaan tarkastella niin kutsuttuja kognitiivisia herätevasteita (engl. *event-related potential*), *ERP*). Tämä on menetelmä, jossa tutkittavaa henkilöä stimuloidaan ulkoisilla ärsykkeillä. Esimerkiksi N170-vasteen yhteydessä tutkittavalle henkilölle näytetään kuvia kasvoista. Tämä aktivoi aivoalueita, jotka vastaavat kasvoista saatavan informaation käsittelystä. N170-vaste saavuttaa huippunsa noin 170 ms ärsyksen esittämisen jälkeen, ja sillä on suurempi amplitudi sekä lyhyempi latenssi kasvoihin, verrattuna muihin ärsykkeisiin (Kang ym. 2017). Syntyvät herätevasteet ovat mikrovolttien luokkaa, joten yksittäisinä

ne hukkuvat muuhun aivosähkötoimintaan. Herätevasteet mitataan yleensä keskiarvoistamalla riittävä määrä vasteita, jolloin ärsykkeisiin liittymätön EEG:n taustatoiminta vaimenee lähelle nollaa ja herätevaste erottuu selkeänä (Tong ja Thankor 2009, Luku 2.1.1).

## 4 Signaalin käsittely

ASD:n biomarkkereiden tunnistaminen aivosähkökäyrästä voidaan jakaa useampiin vaiheisiin riippuen käytettävästä neuroverkosta. Yksinkertaisten neuroverkkojen tapauksessa suurempi painoarvo annetaan datan esikäsittelylle ja piirteiden valinnalle. Tämä johtuu siitä, että yksinkertaisempien verkkojen kyky oppia monimutkaisia suhteita datasta on rajoitettu. Syvät neuroverkot sen sijaan kykenevät oppimaan ja tunnistamaan monimutkaisia piirteitä suoraan raakadatasta, mikä vähentää manuaalisen esikäsittelyn ja piirteiden valinnan tarvetta. Tässä tutkielmassa eritellään kuusi vaihetta: datan hankkiminen, signaalin esikäsittely, piirteiden erottelu, piirteiden valinta, luokittelu ja neuroverkon koulutus sekä tulosten tarkastelu.

### 4.1 Datan hankkiminen

Neuroverkot tarvitsevat suuren määrän dataa tutkittavasta ilmiöstä voidakseen tehdä tarkkoja ennusteita. Dataa tarvitaan sekä autismikirjon diagnosoiduilta että verrokkiryhmältä. Dataa voidaan hankkia joko valmiina tietokannoista, tai keräämällä itse EEG-mittauksilla. Menetelmän valinta riippuu yleensä tutkimuksen tavoitteista ja resursseista. Tietokannoista hankittu data voi tarjota laajempaa ja monipuolisempaa tietoa, kun taas itse kerätty data mahdollistaa tarkemman kontrollin ja kohdentamisen tutkimuksen erityistarpeisiin.

Al-Jawahiri ja Milne 2017 mukaan autismikirjon häiriön tutkimukseen löytyy 33 tietokantaa ympäri maailmaa. Tietokantojen sisältämä data on vaihtelevaa niin tyyplitään kuin osallistujamäärältään. Osa tietokannoista on erikoistunut tarjoamaan ainoastaan ASD:hen liittyvää dataa, kun taas toiset sisältävät myös verrokkiryhmän tietoja. Tietokannat voivat tarjota esimerkiksi neurokuvantamisdataa, geneettisiä tietoja tai biologisia näytteitä. Ainoastaan Australian EEG Database (AED) sisältää yksinomaan EEG-dataa.

Suurimpia tietokantoja ovat National Database for Autism Research (NDAR) ja Simons Foundation Autism Research Initiative (SFARI). Nämä tietokannat eroavat toisistaan esimerkiksi tutkimusten mittakaavassa; SFARI jakaa dataa laajamittaisista tutkimuksista, jotka ovat tiukemmin standardoituja sisältäen hyvin karakterisoituja osallistujia, kun taas NDAR tarjoaa dataa pienistä tutkimuksista.

## 4.2 Signaalin esikäsittely

Esikäsittelyn tarkoituksena on poistaa EEG-mittauksen yhteydessä aivosähkökäyrään tulevia häiriöitä, koska ne voivat heikentää neuroverkkojen tarkkuutta ja tehoa. Parhaiten sopivat esikäsittelymenetelmät valitaan aina tapauskohtaisesti sen perusteella mitä häiriöitä signaali sisältää, ja mitkä ovat tutkimuksen tavoitteet. Esikäsittelyyn voi sisältyä myös datan normalisointia, taajuusalueiden erittelyä ja käytettyjen elektrodien valintaa.

Ympäristöstä ja laitteista peräisin olevat ei-fysiologiset häiriöt voidaan poistaa erilaisten suodattimien avulla. Sähköverkosta aiheutuvaan 50Hz:n ja sitä korkeamman taajuuden häiriöihin soveltuu alipäästösuodatin (engl. *low-pass filter*). Suodattimia voidaan käyttää myös taajuusalueiden erittelyyn. Kaistanpäästösuodatin (engl. *band-pass filter*) päästää läpi ainoastaan halutun taajuuskaistan (Tong ja Thankor 2009). Sen avulla signaali voidaan rajata halutulle taajuusalueelle, jolloin esimerkiksi alfa-, beta-, delta- ja theta-aallot erotellaan toisistaan. Digitaaliset suodattimet toteutetaan ohjelmistolla, esimerkiksi EEGLAB on suosittu MATLAB-ohjelmistoon perustuva työkalu EEG-datan analysointiin, ja se sisältää erilaisia digitaalisia suodatusalgoritmeja.

EEG-mittauksessa päähän sijoitetut elektrodit eivät pysty erottelemaan mistä lähteestä sähköinen signaali on peräisin, vaan myös esimerkiksi silmänräpäytykset ja pään sekä niskan alueen lihasten aktivoituminen tuottavat aivosähkökäyrään ylimääräistä häiriötä, jota kutsutaan artefaktaksi. Itsenäinen komponenttianalyysi (engl. *Independent Component Analysis*), lyhyemmin ICA, on suosittu menetelmä näiden häiriöiden poistamiseksi. ICA kykenee erottelemaan useista eri lähteistä tulevat yhteensekoittuneet signaalit muuttamalla alkuperäisen signaalin joukoksi itsenäisiä komponentteja. Tämän jälkeen jokainen komponentti voidaan arvioida erikseen ja päättää, mitkä niistä ovat artefaktia ja mitkä aivojen toimintaa heijastavia signaaleja. Artefaktakomponentit poistetaan ja jäljellä olevat komponentit yhdistetään takaisin artefaktattomaksi signaaliksi (Tong ja Thankor 2009).

EEG-mittauksessa laitteisto mittaa jännitteen tutkittavan elektrodin ja verailuelektrodin välillä. Jos vertailuelektrodissa on aivoaktiivisuutta, se voi vaikuttaa mittaustuloksiin antamalla vääristyneen kuvan aivojen todellisesta sähköisestä toiminnasta. Siksi on tärkeää valita uudelleenreferensointi -menetelmä, joka ottaa huomioon ja tarvittaessa poistaa vertailuelekt-

rodin aiheuttaman häiriön. Tähän voidaan käyttää esimerkiksi yleistä keskiarvoreferenssiä (engl. *common average reference*, CAR), jossa kaikkien elektrodien keskiarvoa käytetään vertailukohtana.

Aallokemuunnos (engl. *Wavelet Transform*) on nykyaikainen digitaalisen signaalinkäsittelyn tekniikka, joka tarjoaa vaihtoehdon perinteiselle diskreetille Fourier-muunnokselle. Aallokemuunnokset voidaan jakaa kahteen tyyppiin: jatkuva aallokemuunnos (CWT) ja diskreetti aallokemuunnos (DWT). DWT:tä käytetään usein signaalien kohinan poistamiseen. Aallokemuunnoksessa signaalia käsitellään yli- ja alipäästösuodattimilla, jotka erottavat signaalin korkea- ja matalataajuuskomponentit. Tätä prosessia jatketaan useita kertoja, ja jokaisessa vaiheessa tietyt taajuusosat signaalista suodatetaan pois (Brihadiswaran ym. 2019).

### 4.3 Piirteiden erottelu

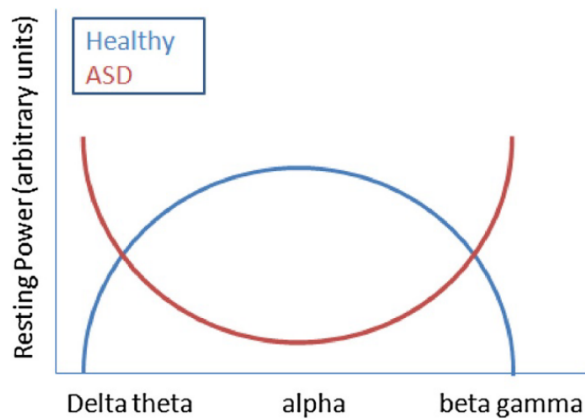
EEG-signaalin esikäsittelyä seuraa piirteiden erottelu (engl. *feature extraction*) neuroverkon koulutusta varten. Esikäsitellystä aivosähkökäyrästä pyritään erottelemaan piirteitä, jotka korreloivat vahvasti tutkittavan ilmiön, tässä tapauksessa ASD:n, kanssa. Koska ASD:n taustalla olevat perimmäiset syyt ovat osin tuntemattomia, piirteiden valinta perustuu pitkälti kokeiluun ja havaintoihin siitä, mitkä piirteet ovat merkityksellisiä ASD:n kannalta. Lähes kaikki tutkimukset käyttävät erilaisia piirteiden yhdistelmiä, joten myös menetelmät piirteiden erottelemiseksi vaihtelevat suuresti. Yhteistä on kuitenkin pyrkimys keskittyä erottelemaan tunnettuja poikkeavuuksia autismitietäjien henkilöiden aivosähkökäyrästä, myöhemmin neuroverkolla tapahtuvaa luokittelua varten (Brihadiswaran ym. 2019).

Aivosähkökäyrästä voidaan erottaa piirteitä tutkittavaksi aika-taajuusanalyysin avulla, tai tarkastelemalla aika- ja taajuuskomponentteja erikseen. Myös epälineaariset menetelmät ja kaaosteoria ovat osoittautuneet tehokkaiksi keinoiksi aivojen dynamiikan kuvaamisessa (Bhat ym. 2014).

Piirteiden erottelu ajan suhteen on erityisen hyödyllistä mikäli EEG-mittaukseen on sisällytetty tutkittavan henkilön aivojen aktiivisuutta erilaisin ärsykkein. Kun tiedetään millä ajanhetkillä tiettyä, samaa aktiivisuutta on suoritettu, voidaan esikäsitellystä EEG-signaalista laskea keskiarvo tämän tyyppin stimulukselle aivoissa. Tämä vaste voidaan visualisoida xy-

koordinaatistossa, jossa x-akselia edustaa aika ja y-akselia voimakkuus.

Pelkkä aikaperusteinen erottelu ei kuitenkaan riitä, jos halutaan tunnistaa signaalista toistuvia kuvioita. Fourierin muunnos (engl. *Fourier transform*, FT) on matemaattinen työkalu, joka muuntaa ajan suhteen muuttuvan signaalin sellaiseen muotoon, jossa se esitetään eri taajuuksien summana. Fourierin muunnosta hyödynnetään esimerkiksi tehospektrianalyysissä, jossa EEG-signaalin teho voidaan lisäksi jakaa suhteelliseen ja absoluuttiseen tehoon. Kuviossa 2 on esitetty Wang ym. 2013 tekemän tutkimuksen havainto poikkeamista lepotilan EEG:n tehospektrissä autismikirjon henkilöiden ja neurotyypillisten välillä.



Kuvio 2. Poikkeava U-muotoinen tehospektri.

Fourierin muunnoksen heikkous on siinä, että se antaa vain signaalin taajuustiedon, mutta ei taajuuksien sijoittumista ajan suhteen. Toisin kuin Fourierin muunnos, aallokemuunnos (engl. *Wavelet Transform*, WT) on tekniikka, jossa signaalia voidaan tarkastella niin aika- kuin taajuustasossa.

Myös tilastollinen piirteiden erottelu sekä entropiaan perustuva piirteiden erottelu ovat paljon käytettyjä tekniikoita. Keskihajonta ja keskiarvo ovat yleisiä tilastollisia piirteitä, jotka on eroteltu. Entropiaan perustuvissa tekniikoissa on käytetty Shannonin entropiaa, moniskaalaentropiaa ja muunneltua moniskaalaentropiaa.



## 4.4 Piirteiden valinta

Piirteiden valinnan (engl. *feature selection*) tavoitteena on löytää paras joukko piirteitä, jonka avulla tutkituista ilmiöistä voidaan rakentaa optimoituja malleja. Piirteiden valinta voidaan jakaa kolmeen pääluokkaan: suodatin (engl. *filter*), kääre (engl. *wrapper*) ja upotettu (engl. *embedded*) menetelmä. Jokainen menetelmä lähestyy piirteiden valintaa eri näkökulmasta ja niiden soveltuvuus vaihtelee datan luonteen ja analysoitavan ongelman mukaan.

EEG-datan käsittelyssä piirteiden valinta on tärkeä vaihe, koska erotteluvaihe tuottaa paljon piirteitä, joista vain osa on merkityksellisiä. Esimerkiksi jos EEG-mittaus sisältää dataa 128 kanavalta ja signaali jaetaan viiteen taajuuskaistaan, lasketaan standardipoikkeama, keskiarvo ja entropia, niin erottelun lopussa olisi tuotettu 1920 piirrettä (128 kanavaa x 5 taajuuskaistaa x 3 piirrettä). Mallin kouluttaminen 1920 piirteellä vaatii suuren määrän koulutusnäytteitä.

Yksi haaste piirteiden erottelun jälkeen on valita parhaat piirteet, jotka edistävät luokitteluprosessia. Piirteiden valinta vähentää ylisovittamista, parantaa tarkkuutta ja lyhentää koulutusaikaa. Joitakin yleisesti käytettyjä piirteiden valintatekniikoita ovat CFS (Correlation based Feature Selection), varianssianalyysi (ANOVA), pääkomponenttianalyysi (PCA) ja "Training With Input Selection and Testing"(TWIST) -algoritmi (Brihadiswaran ym. 2019).

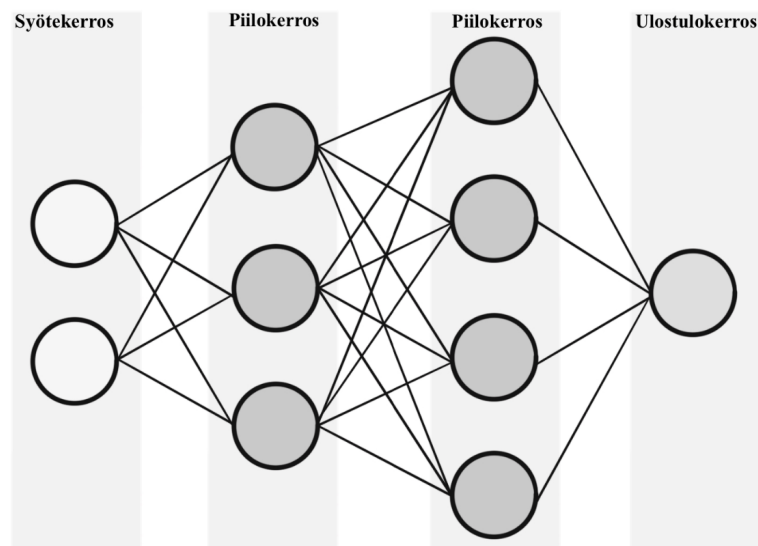
Ei ole olemassa yksiselitteistä, parasta menetelmää piirteiden valintaan. Paras lähestymistapa on kokeilla erilaisia piirteiden ja tekniikoiden yhdistelmiä ja valita se, joka tuottaa parhaat tulokset.

## 5 Neuroverkko

Tämä luku käsittelee ASD:n biomarkkereiden tunnistamisen kahta viimeistä vaihetta: luokittelua ja neuroverkon kouluttamista, sekä tulosten tarkastelua.

Neuroverkko (engl. *neural network*) on koneoppimiseen kuuluva laskennallinen malli, joka jäljittelee ihmisen aivojen toimintaa datan prosessoinnissa ja analysoinnissa. Neuroverkko koostuu toisiinsa kytkeytyneistä neuroneista, samaan tapaan kuin biologisten aivojen hermosolut kytkeytyvät toisiinsa muodostaen hermoverkon (Kwon 2011).

Neuroverkon rakenne voidaan jakaa kolmeen osaan: dataa vastaanottavaan syötekerrokseen (engl. *input layer*), laskentaa suorittavaan piilokerrokseen (engl. *hidden layer*) ja laskennan tuloksen muodostavaan ulostulokerrokseen (engl. *output layer*). Jokainen kerros voi sisältää useita neuroneita, riippuen esimerkiksi suoritettavan tehtävän monimutkaisuudesta. Neuroverkossa voi lisäksi olla yksi tai useampi piilokerros, jolloin puhutaan syvästä neuroverkosta, tai lyhyemmin syväoppimisesta (Brihadiswaran ym. 2019). Neuroverkon perusrakenne on esitetty kuviossa 3.



Kuvio 3. Neuroverkon rakenne.

Neuroverkon jokainen neuroni on itsenäinen laskennallinen yksikkö, joka laskee painotetun summan edelliselle syötekerrokselle. Painotettu summa on yksinkertaisesti neuronin tule-

vien syötteiden arvojen ja niitä vastaavien painokertoimien tulojen summa. Kertoimet joko vahvistavat tai heikentävät itseään vastaavaa syötettä, ja näin määräävät kuinka paljon kutakin syötettä arvostetaan neuronin laskennassa (“A Beginner’s Guide to Neural Networks and Deep Learning” 2023).

Painotettu summa annetaan syötteenä aktivaatiofunktiolle, joka määrittää, millaisen ulostulon neuronin tuottaa. Aktivaatiofunktiot lisäävät verkkoon epälineaarisuutta, joka on tärkeää monimutkaisten suhteiden mallintamisessa. Eräs yleisesti käytetty aktivaatiofunktio on esimerkiksi ReLU (engl. *Rectified Linear Unit*). ReLU on yksinkertainen funktio, joka palauttaa syötteen, jos se on positiivinen, ja nollan muussa tapauksessa (Brihadiswaran ym. 2019).

## 5.1 Luokittelu ja neuroverkon koulutus

Luokitteluprosessissa käytetään hyväksi aiemmin eriteltyjä ja valittuja piirteitä, jotka syötetään koulutettavalle neuroverkolle. Neuroverkon tehtävänä on oppia erottamaan eri luokat toisistaan, esimerkiksi jakamaan aivosähkökäyrädata autismikirjon häiriötä ilmentäviin ja normaaleihin.

Neuroverkkojen koulutus voidaan jakaa kahteen pääkategoriaan oppimistyylin perusteella. Ohjatussa oppimisessa (engl. *supervised learning*) neuroverkko koulutetaan syöte/ulostulo-pareilla, jossa jokaista syötettä vastaa toivottu ulostulo. Ohjatussa oppimisessa neuroverkolle annettujen syötteiden ulostuloja verrataan toivottuihin ulostuloihin, jonka jälkeen verkon parametreja säädetään algoritmeilla, kunnes ulostulot saadaan lähelle toivottuja ulostuloja (Siddique ja Adeli 2013).

Ohjaamattomassa oppimisessa (engl. *unsupervised learning*) neuroverkolle annetaan vain syötteet, joista se pyrkii itsenäisesti löytämään rakenteita tai säännönmukaisuuksia ilman ennalta määriteltyjä vastauksia. Ohjaamattomassa oppimisessa verkkoa ei säädetä ulkoisten signaalien avulla, vaan verkko oppii itse järjestämään syötteet ryhmiin samankaltaisten ominaisuuksien mukaan, ja reagoimaan näihin verkon eri osilla.

Neuroverkon koulutuksessa käytetty aineisto jaetaan opetus-, validointi- ja testidataan. Yleinen tapa jakaa aineisto on Holdout -mentelmä, jossa opetusdataan käytetään tyypillisesti

kaksi kolmasosaa aineistosta ja testidataan loput yksi kolmasosaa. K-fold ristiinvalidoinnissa aineisto jaetaan k:hon yhtä suureen osaan, joista yhtä osaa käytetään validoinnissa ja loppuja opetuksessa. Tämä prosessi toistetaan k kertaa, ja jokaisella kierroksella eri osa otetaan validointiaineistoksi. Lopuksi verkon suorituskykyä arvioidaan laskemalla kaikkien validointikierroksien tulosten keskiarvo.

## 5.2 Tulosten tarkastelu

Neuroverkoilla saatuja tuloksia arvioidaan usein esimerkiksi tarkkuuden (engl. *accuracy*), herkkyuden (engl. *sensitivity*) ja täsmällisyyden (engl. *specifity*) avulla. Seuraavassa on esitetty Tawhid ym. 2021 käyttämät kaavat, joilla he arvioivat neuroverkoilla saamiensa tuloksia. Kaavoissa käytetyt muuttujat on listattu alle:

- $tp$  = oikea positiivinen, oikein luokitellut autismikirjoja ilmentävät
- $tn$  = oikea negatiivinen, oikein luokitellut neurotyypilliset
- $vp$  = väärä positiivinen, väärin luokitellut neurotyypilliset
- $vn$  = väärä negatiivinen, väärin luokitellut autismikirjoja ilmentävät.

Tarkkuus ilmaisee, kuinka usein neuroverkko antaa oikean tuloksen sekä autismikirjon häiriötä ilmentävien että neurotyypillisten osalta.

$$Tarkkuus = \frac{tp + tn}{tp + tn + fp + fn}$$

Herkkyys arvioi, kuinka hyvin neuroverkko tunnistaa autismikirjon häiriötä ilmentävät henkilöt.

$$Herkkyys = \frac{tp}{tp + fn}$$

Täsmällisyys mittaa, kuinka suuri osa henkilöistä, jotka neuroverkko luokittelee autismikirjon häiriötä ilmentäviksi, todella ilmentävät sitä.

$$T\ddot{a}sm\ddot{a}llisyys = \frac{tn}{tn + fp}$$

Taulukossa 1 on esitetty neuroverkoilla saatuja tuloksia.

Taulukko 1. Tutkimustuloksia neuroverkoilla.

Tutkimus	K\ddot{a}ytetty	Tarkkuus	Herkkyys	T\ddot{a}sm\ddot{a}llisyys	Otoskoot	
	neuroverkko	%	%	%	ASD	Kontrolli
(Tawhid ym. 2021)	CNN	99,15	99,19	99,04	12	4
(Pham ym. 2020)	PNN	98,70	100	97,30	40	37
(Abdulhay ym. 2020)	ANN	94,44	100	88,89	60	60
(Ari ym. 2022)	CNN	98,88	100	96,40	20	9
(Din ja Jayanthi 2022)	CNN	82,98			13	4

Konvoluutioverkko (CNN), Probabilistinen neuroverkko (PNN), Keinotekoinen neuroverkko (ANN)

Tawhid ym. 2021 muunsivat EEG signaalit Fourier-muunnoksella kaksiulotteisiksi spektrogrammeiksi. Piirteet valittiin p\ddot{a}akomponenttianalyysin avulla ja luokiteltiin konvoluutioverkolla. Tarkkuudeksi saatiin 99,15 %.

Pham ym. 2020 muuntivat EEG signaalit kaksiulotteisiksi kuviksi k\ddot{a}ytt\ddot{a}en korkeamman asteen bispektri\ddot{a} (HOS). T\ddot{a}m\ddot{a}n j\ddot{a}lkeen ep\ddot{a}lineaariset piirteet eroteltiin, ja niit\ddot{a} v\ddot{a}hennettiin k\ddot{a}ytt\ddot{a}m\ddot{a}ll\ddot{a} diskriminanttianalyysia (LSDA). T\ddot{a}rkeimm\ddot{a}t piirteet valittiin Studentin t-testill\ddot{a}, ja sy\ddot{o}tettiin PNN-luokittelijalle, joka saavutti tarkkuuden 98,70 %.

Abdulhay ym. 2020 visualisoivat EEG signaalien toisen asteen muutokset k\ddot{a}ytt\ddot{a}en SODP (engl. *Second-Order Difference Plot*) menetelm\ddot{a}\ddot{a}. Studentin t-testi\ddot{a} sovellettiin vertailemaan ASD-ryhm\ddot{a}n ja kontrolliryhm\ddot{a}n SODP-kuvioita. Lopuksi p\ddot{a}akomponenttianalyysia (PCA) ja neuroverkkoa k\ddot{a}ytettiin luokittelemaan ryhm\ddot{a}t. Neuroverkon tarkkuudeksi saatiin 94,44 %.

Ari ym. 2022 k\ddot{a}yttiv\ddot{a}t Douglas-Peucker-algoritmia EEG-datan yksinkertaistamiseen, jonka j\ddot{a}lkeen he erottivat EEG-rytmit aallokemuunnoksella. Rytmit segmentoitiin ja niist\ddot{a} muodostettiin kuva. Dataa augmentoitiin k\ddot{a}ytt\ddot{a}en ELM-pohjaisia autoenkoodereita. Lopuksi EEG-

signaalit luokiteltiin käyttäen ennaltakoulutettuja konvoluutioverkkoja. Tarkkuudeksi saatiin 98,88 %.

Din ja Jayanthi 2022 muodostivat EEG signaaleista skaalogrammeja käyttäen jatkuvaa aalokemuunnosta. Piirteet eroteltiin ja luokiteltiin käyttäen ennaltakoulutettuja konvoluutioverkkoja. Tarkkuudeksi saatiin 82,98 %.

## 6 Pohdinta

Tutkielman tavoitteena oli selvittää, miten ASD:n biomarkkereiden tunnistaminen aivosähkökäyrästä neuroverkkojen avulla etenee. Hypoteesi keskittyi siihen, että neuroverkoilla voitaisiin tehostaa ASD:n diagnostiikkaa tarjoamalla objektiivisempi ja tarkempi analyysimenetelmä verrattuna perinteisiin, käyttäytymistä arvioiviin menetelmiin.

Tutkielman keskeiset tulokset osoittavat, että neuroverkoilla on saavutettu erittäin korkeita tarkkuuksia ASD:n biomarkkereiden tunnistamisessa, vaihdellen 82,98 % ja 99,15 % välillä. Herkkyys on johdonmukaisesti korkea kaikissa tässä työssä tarkastelluissa tutkimuksissa, samoin täsmällisyys. Otokoot ASD- ja kontrolliryhmissä vaihtelevat, ja on huomattava, että monet otokoot ovat pieniä. Tämä voi vaikuttaa tulosten yleistettävyyteen. Pienet otokoot voivat aiheuttaa ylisovittamista, jossa malli oppii tunnistamaan tietyn aineiston erityispiirteet mutta ei osaa yleistää oppimaansa uusiin aineistoihin.

Jokainen tutkimus on lähestynyt EEG:n esikäsittelyä, piirteiden erottelua ja valintaa omalla tavallaan, mikä voi vaikuttaa saavutettuun tarkkuuteen. Tämä erilaisuus voi olla hyödyllistä, kun etsitään parhaita käytäntöjä, mutta toisaalta se vaikeuttaa myös tutkimustulosten vertailua.

Tutkielman edetessä kävi ilmi, että yksi merkittävä haaste neuroverkkojen käytössä on EEG-datan rajoitettu saatavuus ja standardoinnin puute. EEG-laitteistojen ja mittausprotokollien väliset erot johtavat dataan, joka ei ole keskenään vertailukelpoista. Tämä vaikeuttaa neuroverkkojen kouluttamista, sillä verkot saattavat oppia laitteistokohtaisia piirteitä ASD:n biomarkkereiden sijaan. Lisäksi potilaskohtaiset erot, kuten ikä ja sukupuoli, vaikuttavat EEG-signaalien luonteeseen, mikä heikentää neuroverkkojen kykyä oppia yleistettäviä piirteitä. Myös neuroverkkojen monimutkaisuus ja niiden toiminnan läpinäkyväisyys voivat asettaa haasteita menetelmän käytettävyydelle kliinisessä ympäristössä.

## 7 Yhteenveto

Tässä tutkielmassa arvioitiin neuroverkkojen potentiaalia tunnistaa autismikirjon häiriön biomarkkereita aivosähkökäyrästä. Tulokset osoittivat, että neuroverkot ovat erittäin tarkkoja monimutkaisten EEG-signaalien analysoinnissa ja biomarkkereiden tunnistamisessa.

Tuloksissa ilmeni myös merkittäviä puutteita, kuten pienet otoskoot ja hyvin vaihtelevat signaalien käsittelyn menetelmät, jotka heikentävät tulosten yleistettävyyttä ja vertailukelpoisuutta. Lisäksi EEG-datan rajoitettu saatavuus on haaste, joka vaikuttaa suoraan mallien koulutuksen laatuun ja sitä kautta luotettavuuteen.

Jatkotutkimuksessa tulisi keskittyä erityisesti isompien ja standardoitujen EEG-aineistojen keräämiseen sekä selittävämpien ja läpinäkyvämpien neuroverkkomallien kehittämiseen. Tällaiset parannukset ovat välttämättömiä, jotta neuroverkkoja voitaisiin tulevaisuudessa hyödyntää osana ASD:n kliinistä diagnosointiprosessia.



## Lähteet

“A Beginner’s Guide to Neural Networks and Deep Learning”. 2023. Viitattu 17. marraskuuta 2023. <https://wiki.pathmind.com/neural-network>.

Abdulhay, Enas, Maha Alafeef, Loai Alzghoul, Miral Al Momani, Rabah Al Abdi, N. Arunkumar, Roberto Munoz ja Victor Hugo C. De Albuquerque. 2020. “Computer-aided autism diagnosis via second-order difference plot area applied to EEG empirical mode decomposition”. *Neural Computing and Applications* 32:10947–10956. <https://doi.org/10.1007/s00521-018-3738-0>.

Acharya, U. Rajendra, S. Vinitha Sree, G. Swapna, Roshan Joy Martis ja Jasjit S. Suri. 2013. “Automated EEG analysis of epilepsy: A review”. *Knowledge-Based Systems* 45:147–165. <https://doi.org/10.1016/j.knosys.2013.02.014>.

Ari, Berna, Nebras Sobahi, Omer F. Alçin c, Abdulkadir Sengur ja U.Rajendra Acharya. 2022. “Accurate detection of autism using Douglas-Peucker algorithm, sparse coding based feature mapping and convolutional neural network techniques with EEG signals”. *Computers in Biology and Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105311>.

Asperger, Hans. 1944. “Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter”. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 117:76–136. <https://doi.org/10.1007/BF01837709>.

Beggiato, Anita, Hugo Peyre, Anna Maruani, Isabelle Scheid, Maria Rastam, Frederique Amsellem, Carina I Gillberg ym. 2017. “Gender differences in autism spectrum disorders: Divergence among specific core symptoms”. *Autism Res* 10 (4): 680–689. <https://doi.org/10.1002/aur.1715>.

Bhat, Shreya, U. Rajendra Acharya, Hojjat Adeli, G. Muralidhar Bairy ja Amir Adeli. 2014. “Automated diagnosis of autism: in search of a mathematical marker”. *Reviews in the neurosciences* 25 (6): 851–861. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0036>.

- Brihadiswaran, G., D. Haputhanthri, S. Gunathilaka, D. Meedeniya ja S. Jayarathna. 2019. "EEG-Based Processing and Classification Methodologies for Autism Spectrum Disorder: A Review". *Journal of Computer Science* 15:1161–1183. <https://doi.org/10.3844/jcssp.2019.1161.1183>.
- Chez, Michael G, Mina Chang, Valerie Krasne, Carolyn Coughlan, Matthew Kominsky ja Aaron Schwartz. 2006. "Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005". *Epilepsy Behav* 8 (1): 267–271. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.11.001>.
- Din, Qaysar Mohi Ud ja A.K. Jayanthi. 2022. "Automated classification of autism spectrum disorder using eeg signals and convolutional neural networks". *Biomedical Engineering - Applications, Basis and Communications* 34 (2). <https://doi.org/10.4015/S101623722250020X>.
- Evans, James R. ja Andrew Abarbanel. 1999. *Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback*. 1. painos. San Diego, California: Academic Press.
- Falkmer, Torbjörn, Katie Anderson, Marita Falkmer ja Chiara Horlin. 2013. "Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: a systematic literature review". *European child & adolescent psychiatry* 22:329–340. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0375-0>.
- Fombonne, Eric. 2009. "Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders". *Pediatric Research* 65:591–598. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7203>.
- Frye, Richard E., Sarah Vassall, Gurjot Kaur, Christina Lewis, Mohammand Karim ja Daniel Rossignol. 2019. "Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review". *Annals of Translational Medicine* 7. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.11.53>.
- Hodges, Holly, Casey Fealko ja Neelkamal Soares. 2020. "Autism spectrum disorder: Definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation". *Translational Pediatrics* 9:S55–S65. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>.
- Al-Jawahiri, Reem ja Elizabeth Milne. 2017. "Resources available for autism research in the big data era: A systematic review". *PeerJ* 5. <https://doi.org/10.7717/peerj.2880>.

- Jensen, Amanda R., Alison L. Lane, Brianna A. Werner, Sallie E. McLees, Tessa S. Fletcher ja Richard E. Frye. 2022. “Modern Biomarkers for Autism Spectrum Disorder: Future Directions”. *Molecular Diagnosis & Therapy* 26:483–495. <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00600-7>.
- Kang, Erin, Cara M. Keifer, Emily J. Levy ja Jennifer H. Foss-Feig. 2017. “Atypicality of the N170 Event-Related Potential in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis”. *Biological Psychiatry Cognitive neuroscience and neuroimaging* 3 (8): 657–666. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.11.003>.
- Kanner, Leo. 1943. “Autistic disturbances of affective contact”. *The Nervous Child* 2, 217–250. <https://r.jyu.fi/kanner>.
- Klin, Ami. 2018. “Biomarkers in Autism Spectrum Disorder: Challenges, Advances, and the Need for Biomarkers of Relevance to Public Health”. *Focus (American Psychiatric Publishing)* 16:135–142. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20170047>.
- Kwon, Seoyun J. 2011. *Artificial Neural Networks*. 1. painos. Hauppauge, N.Y: Nova Science Publishers, Inc.
- Loomes, Rachel, Laura Hull, William Polmear ja Locke Mandy. 2017. “What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis”. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56 (6): 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>.
- Lord, Catherine ja Somer L. Bishop. 2015. “Recent Advances in Autism Research as Reflected in DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder”. *Annual Review of Clinical Psychology* 11:53–70. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032814-112745>.
- Lord, Catherine, Mayada Elsabbagh, Gillian Baird ja Jeremy Veenstra-Vanderweele. 2018. “Autism spectrum disorder”. *Lancet* 392:508–520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2).
- Lord, Catherine, Susan Risi, Pamela S DiLavore, Cory Shulman, Audrey Thurm ja Andrew Pickles. 2006. “Autism from 2 to 9 years of age”. *Arch Gen Psychiatry* 63 (6): 694–701. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.6.694>.

Lyall, Kristen, Lisa Croen, Julie Daniels, M. Daniele Fallin, Christine Ladd-Acosta, Brian K. Lee, Bo Y. Park ym. 2017. “The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders”. *Annu Rev Public Health* 38:81–102. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>.

Lääkintöhallitus. 1986. *Tautiluokitus 1987 : osa 1 : systemaattinen osa*. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201701261356>.

Mattila, Marja-Leena. 2014. “Autism spectrum disorders: an epidemiological and clinical study”. Tohtorinväitöskirja, University of Oulu.

Mattila, Marja-Leena, Marko Kielinen, Sirkka-Liisa Linna, Katja Jussila, Hanna Ebeling, Risto Bloigu, Robert M Joseph ja Irma Moilanen. 2011. “Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study”. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50 (6): 583–592. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.04.001>.

Pham, The-Hanh, Jahmunah Vicnesh, Joel Koh En Wei, Shu Lih Oh, N. Arunkumar, Enas W. Abdulhay, Edward J. Ciaccio ja U. Rajendra Acharya. 2020. “Autism Spectrum Disorder Diagnostic System Using HOS Bispectrum with EEG Signals”. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17. <https://doi.org/10.3390/ijerph17030971>.

Posserud, Maj-Britt, Berit Skretting Solberg, Anders Engeland, Jan Haavik ja Kari Klungsøyr. 2021. “Male to female ratios in autism spectrum disorders by age, intellectual disability and attention-deficit/hyperactivity disorder”. *Acta Psychiatr Scand* 144 (6): 635–646. <https://doi.org/10.1111/acps.13368>.

Precenzano, Francesco, Lucia Parisi, Valentina Lanzara, Luigi Vetri, Francesca Felicia Operato, Grazia Maria Giovanna Pastorino, Maria Ruberto ym. 2020. “Electroencephalographic Abnormalities in Autism Spectrum Disorder: Characteristics and Therapeutic Implications”. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 56 (9): 419. <https://doi.org/10.3390/medicina56090419>.

Rossi, P G, A Parmeggiani, V Bach, M Santucci ja P Visconti. 1995. “EEG features and epilepsy in patients with autism”. *Brain Dev* 17 (3): 169–174. [https://doi.org/10.1016/0387-7604\(95\)00019-8](https://doi.org/10.1016/0387-7604(95)00019-8).

- Rynkiewicz, Agnieszka, Małgorzata Janas-Kozik ja Agnieszka Słopeń. 2017. “Girls and women with autism”. *Psychiatr Pol* 53 (4): 737–752. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/95098>.
- Schomer, Donald L. ja Fernando Lopes da Silva. 2010. *Niedermeyer’s Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 6. painos. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Siddique, Nazmul ja Hojjat Adeli. 2013. *Computational Intelligence : Synergies of Fuzzy Logic, Neural Networks and Evolutionary Computing*. 1. painos. John Wiley & Sons, Incorporated.
- Tawhid, M.N.A., S. Siuly, H. Wang, F. Whittaker, K. Wang ja Y. Zhang. 2021. “A spectrogram image based intelligent technique for automatic detection of autism spectrum disorder from EEG”. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253094>.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. 2023. “ICD-11-käyttöönottohanke”. Viitattu 17. tammikuuta 2024. <https://r.jyu.fi/icd-11-kayttoonotto>.
- Toikka, Lea. 2021. “Biomarkkerit lääketieteessä, mitä niillä tehdään?” Viitattu 17. tammikuuta 2024. <https://r.jyu.fi/biomarkkerit>.
- Tong, Shanbao ja Nitish V. Thankor. 2009. *Quantitative EEG Analysis Methods and Applications*. 1. painos. Artech House.
- Wang, Jun, Jamie Barstein, Lauren E. Ethridge, Matthew W. Mosconi, Yukari Takarae ja John A. Sweeney. 2013. “Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders”. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 5:24. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-24>.
- World Health Organization. 2019. *ICD-10*. Viitattu 17. tammikuuta 2024. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F84>.
- Zeidan, Jinan, Eric Fombonne, Julie Scora, Alaa Ibrahim, Maureen S Durkin, Shekhar Saxena, Afiqah Yusuf, Andy Shih ja Mayada Elsabbagh. 2022. “Global prevalence of autism: A systematic review update”. *Autism Res* 5:778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>.