

Mikko Moisio

KONEOPPIMISEN HYÖDYNTÄMINEN PARKINSONIN TAUDIN DIAGNOSOINNISSA

Kandidaatintyö
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Tarkastajat: Milla Juutinen
Saana Seppälä
Syyskuu 2023

TIIVISTELMÄ

Mikko Moisio: Koneoppimisen hyödyntäminen Parkinsonin taudin diagnosoinnissa

Kandidaatintyö

Tampereen yliopisto

Bioteknologia ja biolääketieteen tekniikka

Syyskuu 2023

Parkinsonin tauti on yleinen ikääntyvien ihmisten pitkäaikainen parantumaton hermoston rappeumasairaus. Parkinsonin taudin potilaalle varhaisempi oikea diagnoosi on tärkeä, sillä parhaiten potilaan elämänlaatua voidaan ylläpitää, kun oikeanlainen hoito aloitetaan ajoissa. Tämänhetkiset diagnosimenetelmät kärsivät epätarkkuudesta ja ovat myös kalliita. Apuna voisi olla koneoppimisen menetelmät. Koneoppimisen käyttö on lisääntynyt viime vuosina nopeasti, ja menetelmät ovat käytössä myös terveydenhuollossa. Työn tavoitteena on selvittää, mitä koneoppimisen menetelmiä voidaan soveltaa Parkinsonin taudin diagnosointiin, ja mistä oireista Parkinsonin tautia voidaan diagnosoida parhaiten näillä menetelmillä.

Työssä tutkitaan tarkemmin puheen, käsialan ja kävelyliikkeen mittausdatoihin perustuvia koneoppimismalleja. Parhaat tulokset on saatu kävelyliikedataa käyttävillä malleilla, johtuen mahdollisesti kävelyoireiden kytkeytymisestä vahvasti perinteiseen Parkinsonin taudin diagnoosiin, jolloin oireita on tutkittu pitempään. Kaikkien mittauskohteiden vahvuutena on niiden matalat kustannukset ja helppous koehenkilölle. Puheen sekä kävelyliikkeen mittaamiseen voidaan hyödyntää älypuhelinia, jonka avulla myös puolijatkuva pitkäaikaisseuranta on mahdollista, esimerkiksi hoidon vasteen arvioimiseksi.

Työssä tutkittujen koneoppimismenetelmien hyödyntäminen Parkinsonin taudin diagnosoinnissa on tarkempaa ja kustannustehokkaampaa kuin perinteiset menetelmät. Koneoppimismalleilla saavutettu tarkkuus on keskimääräisesti lääkärin arviota parempi. Menetelmien avulla myös objektiivinen hoidon vasteen arviointi olisi mahdollista. Mallien koulutukseen käytetyt otannat ovat kuitenkin suppeita, joka voi johtaa mallin puolueellisuuteen. Lisäksi johtuen tutkimuksien raportointistandardien puutteellisuudesta, malleista ei kaikkia tarpeellisia tietoja ole jaettu, jolloin on vaikeaa uudelleen toistaa tutkimukset.

Koneoppimismenetelmillä on paljon potentiaalia olla tulevaisuudessa kliinisessä käytössä Parkinsonin taudin diagnosoinnin aputyökaluna terveydenhuollonammattilaisille. Perusteluina ovat aikaisempi, tarkempi ja kustannustehokkaampi diagnoosi, jonka avulla hoito voidaan aloittaa sairauden varhaisemmassa vaiheessa, mikä ylläpitää potilaan työkykyä ja elämänlaatua. Menetelmillä on mahdollista myös suorittaa pitkäaikaisseurantaa, jolla voidaan arvioida hoidon vastetta ja löytää uusia tehoavia hoitokeinoja. Tällä hetkellä kuitenkin tutkimuksien puolueellisuus ja huono uudelleentoistettavuus estävät mallien yleistämisen. Lisäksi kehitetyn koneoppimismallin pitää olla kokonaan jäljitettävä, jotta se täyttäisi lääketieteelliset standardit.

Avainsanat: koneoppiminen, Parkinsonin tauti, puhe, käsiala, kävelyliike, kliininen käyttö

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1.	Johdanto	1
2.	Parkinsonin tauti	2
2.1	Taudin synty ja oireet	2
2.2	Diagnosointi perinteisesti	3
2.3	Hoito	4
2.4	Vaikutukset potilaisiin	5
3.	Koneoppimisen menetelmät	7
3.1	Yleiset menetelmät	7
3.2	Menetelmät terveydenhuollossa	9
4.	Tulokset ja tarkastelu	11
4.1	Sovellukset	11
4.1.1	Puhe	12
4.1.2	Käsiala	15
4.1.3	Kävelyliike	17
4.2	Kliininen käyttö	20
4.2.1	Hyödyt ja haasteet	20
4.2.2	Nykyinen tilanne	23
4.2.3	Tulevaisuuden näkymät	24
5.	Yhteenveto	26
	Lähteet	28

LYHENTEET JA MERKINNÄT

AutoML	Automaattinen koneoppiminen
FOG	Liikkeiden jäätyminen (engl. freezing of gait)
SNCA	Alfasynukleiinigeeni
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale -asteikko

1. JOHDANTO

Parkinsonin tauti on yleinen ikääntyvien ihmisten pitkäaikainen parantumaton sairaus ja yleisin hermoston rappeumatauti maailmassa heti Alzheimerin taudin jälkeen. Potilaan työkykyä ja elämänlaatua voidaan kuitenkin ylläpitää, jos potilas saa oikeanlaista yksilöityä hoitoa ajoissa. [1] Tämänhetkisissä diagnoosimenetelmissä olisi varaa optimointiin, sillä diagnosointi on subjektiivista ja väärän diagnoosin takia hoidon alkamisessa voi kuluua kohtuuton aika [2]. Tulevaisuudessa populaation iän vanhetessa Parkinsonin tauti tulee kuormittamaan kasvavassa määrin terveydenhuoltoa [1]. Syyt sairauden parantavien ja lievittävien hoitovaihtoehtojen puuttumiseen ovat kyvyttömyys diagnosoida Parkinsonin tautia sen esivaiheissa (engl. preclinical) [3]. Lisäksi Parkinsonin taudin ilmaantuvuudella [4, 5] ei voida perustella suuria tutkimuksia, missä seurattaisiin pitkään työikäisiä ihmisiä aikaisten Parkinsonin taudin oireiden havaitsemiseksi, tämän kustannuksien takia. Diagnoosinnin apuna voisi olla koneoppimisen menetelmät.

Työn tavoitteena on selvittää, mitä koneoppimisen menetelmiä voidaan soveltaa Parkinsonin taudin diagnosointiin, ja mistä oireista Parkinsonin tautia voidaan diagnosoida parhaiten koneoppimisen avulla. Työssä keskitytään helposti mitattaviin oireisiin. Ensimmäiseksi työssä perehdytään Parkinsonin taudin oleellisimpiin ominaisuuksiin ja perinteisiin diagnosoinnin menetelmiin. Sitten tutustutaan yleisimpiin koneoppimisen menetelmiin, keskittyen menetelmiin, jotka ovat käytössä Parkinsonin tautiin liittyvissä tutkimuksissa ja näiden käyttöön terveydenhuollossa. Tämän jälkeen käydään läpi tuloksia kolmen Parkinsonin taudin oireryhmän (puhe, käsiala ja kävelyliike) koneoppimisen sovelluksista, joita on käytetty Parkinsonin taudin diagnosoinnissa sekä tutkitaan näiden hyötyä. Lopuksi selvitetään ja pohditaan menetelmien kliinistä käyttöä nyt ja tulevaisuudessa.

2. PARKINSONIN TAUTI

Tässä luvussa käsitellään Parkinsonin tautia siltä kannalta, mitkä ovat taudin haasteet, joihin koneoppiminen voi vastata. Ensin tarkastellaan Parkinsonin taudin pääpiirteitä, jonka jälkeen käydään läpi taudin tämänhetkistä diagnosointia. Sitten tutustutaan taudin hoitoon, ja lopuksi käydään vielä läpi taudin vaikutuksia potilaisiin.

2.1 Taudin synty ja oireet

Parkinsonin tauti on pitkäaikainen parantumaton hermoston rappeumasairaus, joka johtuu suurelta osin dopamiinienergisten neuroneiden häviämisestä mustatumakkeessa (substantia nigra), joka on hermotumake keskiaivoissa. Tyypilliset motoriset pääoireet ovat liikumisen hitaus (bradykinesia), lihasten jäykkyys ja lepovapina. [1] Yleisiä liitännäissairauksia ovat dementia ja masennus sekä hypokineettinen dysartria (engl.hypokinetic dysarthria), joka aiheuttaa vähentynyttä äänenkorkeuden vaihtelua ja äänenvoimakkuutta sekä hengittävää ääntä, epätarkkoja konsonantteja, vaihtelevaa puhenopeutta ja lyhyttä nopeaa puhetta [1, 6].

Alfa-synukleiinia esiintyy Parkinsonin taudin potilailla runsaassa määrin johtuen mutaatiosta sitä tuottavassa SNCA-geenissä. Väärin laskostuneessa tilassa alfa-synukleiini on liukenematon ja muodostaa Lewyn kappaleita (engl. Lewy body). Lewyn kappaleet ovat hyvin yleisiä kaikissa hermoston rappeumasairauksissa, joka voi vaikeuttaa Parkinsonin taudin oikeellista diagnosointia. [1] SNCA-geeni on vallitsevasti periytyvä, joten toiselta vanhemmalta peritty mutatoitunut geeni riittää virheen periytymiseen [7]. Arviolta 5–10 % potilaista kärsii monogeenisestä Parkinsonin taudista, joita SNCA:n lisäksi aiheuttavat useat muut vallitsevasti ja ei vallitsevasti periytyvät geenit [3]. Mahdollisia aiheuttajageenejä tutkitaan koko ajan lisää. SNCA-mutaation on osoitettu aiheuttavan aikaista Parkinsonin tautia [7].

Ympäristötekijöiden ajatellaan olevan toinen Parkinsonin taudin epäilty aiheuttaja. Näistä ympäristötekijöistä riskin aiheuttajiksi on liitetty torjunta-aineille altistuminen, aikaisempi päävamma, kaupunkiasuminen, betasalpaajien käyttö, agrikulttuurinen ammatti ja kaivo-veden juonti. Mahdollisesti riskiä alentaviksi tekijöiksi on liitetty tupakoiminen, kahvin juominen, ei-steroideja sisältävien tulehduskipulääkkeiden käyttö, kalsiumkanavan salpaajien käyttö ja alkoholin kulutus. [8] Tupakoimisen negatiivinen yhteys voi johtua aikaisen

vaiheen Parkinsonin taudin potilaiden heikentyneestä reagoitakyvystä nikotiiniin, jolloin he pystyvät lopettamaan tupakoinnin helpommin kuin kontrollit [1]. Tämä voi myös selittää, miksi alkoholin kulutus olisi yhteydessä Parkinsonin taudin riskiä alentavaksi tekijäksi.

Parkinsonin taudin varhaisia oireita, joista tautia usein aletaan epäillä, voivat olla pienempi käsiä, raajojen – varsinkin käsien – täriseminen, pehmeä tai hiljainen puheääni, ilmeiden väheneminen, huono ryhti, liikkeiden hidastuminen ja lihasten jäykkyys. Potilaista 80 %:lla on alentunut hajuaisti, ja yleensä tämä voi näkyä jo kauan ennen ensimmäisiä motorisia oireita. Myös virtsaamis- ja erektio-ongelmat ovat hyvin yleisiä. [9] Aikaisia yleisiä liitännäissairauksia voivat olla vilkeuden käyttäytymishäiriö (engl. rapid eye movement sleep behaviour disorder, RBD) ja masennus [1].

Liikkeiden jäätyminen (engl. freezing of gait, FOG) määritellään lyhyeksi mahdottomuudeksi, tai huomattavasti vähentyneenä nopeutena, liikkua eteenpäin, vaikka henkilöllä olisi aikomus ja tahto liikkua. Se lisää potilaan kaatuilun ja vahingoittumisen riskiä huomattavasti sekä vähentää potilaan itsenäisyyttä. [10] Tutkimuksen Virmani et al. [11] mukaan keskiarvo liikkeiden jäätymiselle Parkinsonin taudin potilaalla oli 9,3 vuotta ensimmäisten motoristen oireiden alkamisesta. Potilailla, joilla liikkeiden jäätyminen alkoi aiemmin, oli valmiiksi liikkumisen ongelmia ja kehittyi aikaisemmin taudin kuluessa ryhdin epätasaisuutta, dyskinesiaa, muistiongelmia, hallusinaatioita ja voimakkaasti aidolta tuntuvia unia (engl. vivid dreams). Aikaiset liikkeiden jäätymiset ovat yhteydessä aikaisiin kognitiivisiin ongelmiin ja hallusinaatioihin, jotka johtuvat yleensä Lewyn kappaleista. [11]

2.2 Diagnosointi perinteisesti

Parkinsonin tautia epäillään tyypillisesti, jos potilaan kädet tärisyvät, liikkeet ovat hidastuneet tai Parkinsonin tautia on lähisukulaisilla. Diagnoosin yleisiin kriteereihin kuuluu bradykineasia yhdistettynä ääriään tai jäykkyyteen [12]. Diagnoosi Suomessa perustuu neurologin tekemään tutkimukseen, jossa tarkastetaan, onko potilaalla kaksi kolmesta pääoireesta. Samanlaisia oireita voivat aiheuttaa eräät muut sairaudet tai lääkkeet, joten ennen lopullista diagnoosia suljetaan muut syyt pois. Selvennyksessä voidaan käyttää aivojen dopamiiniaineenvaihduntaa mittaavaa SPECT-kuvantamismenetelmää (engl. single-photon emission computerized tomography). [13] Myös vallitsevasti periytyvien mutaatioiden tutkimusta voidaan harkita, jos potilaan sukuhistoria antaa viitettä tähän mahdollisuuteen. Tiettyjen mutaatioiden testausta suositellaan yksilöllisesti, ottamalla sukurasitteet huomioon. [14] Poissuljennassa voidaan käyttää myös mahdollisesti aivojen magneettikuvausta (engl. MRI, magnetic resonance imaging) [15], ultraäänitutkimusta [16] ja positroniemissiotomografiaa (engl. PET, Positron emission tomography) [17]. Parkinsonin taudin kanssa samankaltaisia oireiltaan ovat muut parkinsonismia aiheuttavat taudit, muun muassa Lewyn kappale -dementia, progressiivinen supranukleaarinen halvaus ja dystonia [1].

Unified Parkinson's Disease Rating Scale -asteikkoa (UPDRS) käytetään maailmalla usein tutkimuksissa Parkinsonin taudin hoidon vasteen arviointiin [18, 19]. Suomessa UPDRS käytetään joskus levodopa lääkeytyksen vaikutuksen arvioimiseen potilaalla [20]. Asteikko on myös suomeksi käännettynä, UPDRS-FIN. UPDRS jakautuu viiteen osioon. Ensimmäinen osio tutkii potilaan ajattelua, käytöstä ja mielialaa. Toinen osio päivittäisiä toimintoja, kolmas motorisia toimintoja, neljäs lääkeytykseen liittyviä haittavaikutuksia ja viides osio modifioitua Hoehn & Yahr -luokitusta, joka arvioi miten Parkinsonin tauti on kokonaisuudessaan edennyt. [21] UPDRS-asteikko on hyödyllinen työkalu tutkimuksessa, koska sitä voidaan käyttää hoidon vasteen arvioimiseen ja vertailuun eri potilaiden välillä. Asteikon huono puoli on sen subjektiivisuus, sillä se perustuu lääkärin arvioon.

Rizzo et al. [2] tekemän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen mukaan liikuntasairauksiin erikoistuneen lääkärin Parkinsonin taudin kliinisen diagnoosin tarkkuus on keskimäärin 83,9 %, sensitiivisyys 81,3 % ja spesifisyys 83,5 %. Näissä tapauksissa tarkkuuksien varmistamiseksi Parkinsonin taudin diagnoosi oltiin tehty patologisella tutkimuksella.

2.3 Hoito

Parkinsonin tautiin ei ole parantavaa hoitoa. Nykyiset hoidot perustuvat oireiden lievittämiseen, eikä dopamiinienergisten neuroneiden degeneraation pysäyttämiseen tai hidastamiseen. Erilaisilla hoidoilla voidaan kuitenkin parantaa potilaan elämänlaatua ja toimintakykyä. [22] Hoitona toimii dopaaminilääkitys, joista yleisin on levodopa. Parkinsonin taudista johtuvaa masennusta hoidetaan masennuslääkkeillä [1].

Levodopa, yhdessä dekarboksylaasi-inhibiittorin kanssa annettuna, on tehokkain terapia vaihtoehto ja yleensä ensimmäinen hoitovaihtoehto potilaan iästä riippumatta. [22] Olettavasti tämän takia levodopa lääkeytyksen alettua oireiden helpottuminen on yksi Parkinsonin taudin diagnoosia tukevista ilmentymistä. Vaikka ainoastaan pieni määrä järjestelmällisesti annettusta levodopa annoksesta pääsee aivoihin, riittää se todistetusti palauttamaan aivojuovion dopamiinienergisen hermovälityksen [23].

Fysioterapian on huomioitu olevan tärkeä hoitokeino, mutta sen tehokkuudesta on väiteltä. Tutkimuksessa [24] fysioterapia auttoi liikkeiden jäätymisen oireiden parantamiseen enemmän kuin tavanomainen hoito. Vaikutus oli myös huomattava kaatumisen osalta. [24] Kaatumisen ollessa yksi isoin sairaala hoitoa vaativien onnettomuuksien aiheuttaja Parkinsonin taudin potilailla [25], voidaan fysioterapian sanoa olevan merkittävä Parkinsonin taudin hoitomuoto. Myös eurooppalaiset fysioterapialiitot ovat tehneet yhdessä Euroopan alueen Parkinson-fysioterapia suosituksensa, jossa kliinisiin tutkimuksiin vedoten perustellaan fysioterapian hyödyt Parkinsonin taudin potilaille [26].

Yksi Parkinsonin taudin oireiden hoitokeinoista on syväaivostimulaatio (engl. deep brain stimulation, DBS), jossa elektrodi on implantoitu tyvitumakkeen (engl. basal ganglia) alu-

eelle, missä sijaitsee myös Parkinsonin taudille kriittinen mustatumake. Elektrodi voi olla tois- tai molemminpuolisesti asennettu. Laitte koostuu nelinapaisesta elektrodista, jatkekaapelista ja sisäisestä pulssigeneraattorista. Elektrodi on yhdistetty impulssigeneraattoriin, joka tuottaa sähköistä stimulaatiota aivokudokseen moduloidakseen tai estääkseen hermosignaalintikuvioita kohdennetulla alueella. Pulssitaajuus voidaan tyypillisesti laitteistosta riippuen asettaa 2 Hz:stä 185 Hz:in. Vaikutuksia on havaittu tärinän vähemisessä 50 Hz jälkeen ja 130 Hz jälkeen ei havaittu enää muutoksia. [18, 27] Syväaivostimulaatio vaihtaa yksittäisten neuroneiden aktiivisuusnopeutta ja kuviota. Sähkövirta myös vaikuttaa synapsissa ja aktivoi naapuriastroosyytin vapauttamaan kalsiumia ja promotoimaan lokaalista aivojen välittäjäaineen vapautumista. Viimeiseksi hoito lisää verenvirtausta ja stimuloi neurogeneesiä eli neuroneiden valmistusta. Kaikki nämä vaikutukset tapahtuvat kumuloivasti ison hermoverkoston alueella kauempana sähköisestä kentästä. Hoidolla on aivokudokseen sähköisiä, kemiallisia ja muita hermoverkollisia vaikutuksia. Hoito tyypillisesti auttaa tilanvaihtelu-, tärinä- ja dyskinesiaoireisiin, riippuen elektrodin asettelusta. [18]

Puheterapia on hyödyllinen puheentutannon parantamisessa Parkinsonin taudin potilailla [28, 29]. Parkinsonin taudille on tyypillisesti suositettu LSVT LOUD ja SPEAK OUT! -puheterapioita. Kyseisten puheterapioiden ideana on puhuminen normaalia kovemmalla äänenvoimakkuudella säännöllisesti. [29, 30] Näiden terapioiden pitkäaikaisia terapeuttisia hyötyjä saavutetaan jatkuvalla harjoittelulla ja säännöllisillä ryhmäharjoittelutapaamisilla [29].

2.4 Vaikutukset potilaisiin

Maailmassa yli kuusi miljoonaa ihmistä sairastaa Parkinsonin tautia. Suomessa erityiskorvausoikeus taudin lääkitykseen on yli 18 000 henkilöllä. [5] Parkinsonin taudin keskimääräinen sairastumisikä on 55 vuotta, ja ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä huomattavasti. Tautia ilmenee 55 vuoden iässä 20 ihmisellä 100 000:sta, kun taas 70 vuoden iässä 120 ihmisellä 100 000:sta. Ilman levodopälääkitystä potilailla on arviolta kolminkertainen riski kuolla. Useimmat potilaat kokevat huomattavaa liikuntakyvyttömyyttä 5–10 vuoden kuluessa taudin alkamisesta hoidoista riippumatta. [4] Dementiaa esiintyy 83 %:lla potilaista, jotka ovat sairastaneet Parkinsonin tautia 20 vuotta [1].

Dementia ja liikuntakyvyn haitat vaikuttavat huomattavasti potilaiden itsenäisyyteen. Erään tutkimuksen [31] mukaan jo pienen funktionaalisen itsenäisyyden menetys on pysyvää ja johtaa suurella todennäköisyydellä instituutionalisointiin (engl. institutionalization) muutamien kuukausien sisällä. Tutkimuksessa 40,9 % potilaista eivät 5 vuoden jälkeen diagnoosista voineet elää itsenäisesti.

Sukupuolieroja Parkinsonin taudin ilmaantuvuudella ja vakavuudella on vähän. Erään tutkimuksen [32] mukaan naisilla oireiden ilmaantuvuus oli 2,1 vuotta miehiä myöhäisempi.

Naisilla oli enemmän tärinää, mutta vähäisempi liikkeiden heikkeneminen ja aivojuovion (engl. striatum) dopamiinin rappeutuminen. Taudin kliinisessä vaiheessa naisilla oli paremmat UDPRS-pisteet, mutta isompi dyskinesian ilmaantuvuus. Mahdollisuutena pidetään, että Parkinsonin taudin oireet ilmaantuvat myöhemmin, koska fyysisesti aivojuovion dopamiinitasot ovat naisilla korkeammalla, mahdollisesti johtuen estrogeenin aktiivisuudesta. Kuitenkaan menopaussin jälkeisten estrogeenilisien ei huomattu vaikuttavan taudin alkamiseen tai oireisiin. [32]

Parkinsonin taudin potilaat kokevat yleisesti kipua. Erään tutkimuksen [33] mukaan 83 % potilaista kertoi kokevansa kipua. Silti suurin osa potilaista ei saa kipulääkitystä. Tutkimuksessa naiset kokivat miehiä enemmän kipua. [33]

Oikeanlainen hoito ylläpitäisi Parkinsonin taudin potilaiden työkykyä ja elämänlaatua [1]. Objektiivisilla hoidon vasteen arviointimenetelmillä voitaisiin mahdollisesti luotettavammin, sekä aikaisemmin, löytää sopivia ja uusia hoitokeinoja Parkinsonin taudin potilaille.

3. KONEOPPIMISEN MENETELMÄT

Tiedon keräyksen määrä kasvaa koko ajan maailmassa. Suuren tietomäärän analysointiin tarvitaan apuun uusia menetelmiä, jotta tietoa voidaan järjestellä ja luokitella tehokkaasti. Koneoppiminen on tällä hetkellä suurin tekoälyn osa-alue, ja sille on monia sovel-luskohteita. Koneoppimisen avulla tietokoneet voivat tunnistaa kuvia, puheääntä, ihmisten käyttäytymistä, antaa suosituksia ja tehdä monia muita asioita. Kaikki sovelluskohteet kuitenkin perustuvat suuren tietomäärän käsittelyyn. Koneoppiminen kuvaa järjestelmien kykyä oppia rakentamaan ongelmakohtaisista koulutusaineistoista automaattisia malleja, joita voidaan käyttää ongelmaan liittyvissä tehtävissä. [34] Koneoppimisen avulla uusien ilmiöiden havaitseminen suuresta määrästä tietoa on mahdollista.

Tässä luvussa käsitellään ensin yleisiä koneoppimisen menetelmiä, keskittyen niihin, joi-ta käsitellään myöhemmin työssä. Lopuksi tarkastellaan yleisesti menetelmien käyttöä terveydenhuollossa.

3.1 Yleiset menetelmät

Koneoppimisen pääosa-alueet ovat ohjattu oppiminen (engl. supervised learning), ohjaa-maton oppiminen (engl. unsupervised learning) ja vahvistusoppiminen (engl. reinforced learning). Tässä työssä keskitytään enemmän ohjattuun oppimiseen, sillä lääketieteessä yleisesti käytetään vain ohjattuja menetelmiä. Myös Parkinsonin taudin diagnosoinnissa käytetään kirjallisuuskatsauksen Mei et. al [35] mukaan suurimmaksi osaksi ohjattua op-pimista ja syväoppimista.

Ohjatun oppimisen tarkoitus on syöte-esimerkkien ja kohdemuuttujien välisen yhteyden oppiminen. Malleissa on siis koulutusdataa, joka sisältää syötettä ja tuloksia, joita käy-tetään tulosenustusten luomiseen testidatalle, joka sisältää ainoastaan syötettä. Testi-datalle saatuja ennustettuja tuloksia vertaillaan testidatan mallituloksien kanssa, jolloin saadaan mallin osumistarkkuus. [36] Ohjattu oppiminen voidaan jakaa tavoitedatan mu-kaan luokitteluksi tai regressioksi. Luokittelua on diskreetin datan jaottelu, ja regressiota on jatkuvan datan jaottelu. [37]

Ohjaamaton oppiminen toimii ilman ulostuloa ja kohdemuuttujaa tai malliratkaisua, jolloin mallilla ei ole ohjaajaa ohjaamassa mallia. Malli ei siis tiedä syöte-esimerkkien luokkaa,

vaan oppii tunnistamaan samanlaisia piirteitä syöte-esimerkeissä. Tämä ratkaisee ongelmia, joihin kuuluu kuvauksen antaminen tai suhteiden suodatus datasta. Vahvistusoppiminen kuvaa joukkoa ongelmia, joissa mallin agentti toimii ympäristössä ja sen pitää oppia toimimaan hyödyntäen vastetta. Käytössä ei siis ole lukittua harjoitusdatajoukkoa, vaan ainoastaa maaleja tai tavoitteita, joihin agentin kuuluu pyrkiä. Agentille määritellään kaikki sen käytettävissä olevat toiminnot ja palaute suorituksesta tavoitteen saavuttamiseksi. Malli yrittää siis löytää ratkaisun, josta saa eniten positiivista palautetta. [36]

Koneoppimisen mallien luokittelutuloksien tarkastelussa käytetään yleensä termejä tarkkuus, herkkyys ja spesifisyys. Tarkkuus mittaa mallin kykyä ennustaa tulokset oikein.

$$\text{Tarkkuus} = \frac{TP + TN}{TP + VP + TN + VN}, \quad (3.1)$$

missä TP on todellinen positiivinen, TN on todellinen negatiivinen, VP on väärä positiivinen ja VN on väärä negatiivinen tulos. [38]

Herkkyys arvioi mallin kykyä ennustaa oikein jokaisen kategorian positiivinen tulos, todellinen positiivinen (engl. true positive). Huono herkkyysarvo kertoo isosta määrästä vääriä negatiivisia tuloksia. [38]

$$\text{Herkkyys} = \frac{TP}{TP + VN} \quad (3.2)$$

Spesifisyys on algoritmin tai mallin kyky ennustaa oikein jokaisen kategorian negatiivinen tulos, todellinen negatiivinen (engl. true negative). Huono spesifisyysarvo kertoo isosta määrästä vääriä positiivisia tuloksia. [38]

$$\text{Spesifisyys} = \frac{TN}{TN + VP} \quad (3.3)$$

Yleisiä koneoppimisen sudenkuoppia ovat yli- ja alisovittaminen. Ylisovittamisessa malli on oppinut sovittamaan mallin liian tarkasti testidataan sopivaksi, jolloin malli ei yleisesti toimi hyvin muulla kuin testidatalla. Alisovittamisessa taas parametrit päivittyvät liian hitaasti ja oppiminen on huonoa. [37]

Tukivektorikoneen (engl. support vector machine) perusidea on etsiä datapistejoukon eri luokkiin kuuluville pisteille niitä erotteleva hypertaso. Perustapauksia on kahdenlaisia. Ensimmäisessä tapauksessa löytyy lineaarinen suora, joka erottelee kaikki pisteet oikeille puolilleen, jolloin paras hypertaso erottelee luokan pisteet toisistaan suurimmalla marginaalilla. Toisessa tapauksessa data ei ole lineaarisesti eroteltavaa, jolloin väärällä puolella hypertasoa oleville pisteille käytetään virhefunktiota, jossa määritellään virhepisteiden etäisyys hypertasosta. [37]

Päätöspuussa (engl. decision tree) valitaan luokiteltavan data-alkion ominaisuuksien perusteella vasen tai oikea haara binääripuun solmuista. Päätöspuuta on ihmisen helppo

lukea, koska jokaisessa solmussa on vain maksimissaan kaksi eri vaihtoehtoa eli haaraa. Luokka saadaan sen perusteella, mihin lehteen datapiste lopulta päätyy lähtiessään juurisolmusta. [37]

Satunnaismetsä-menetelmä (engl. random forest) koostuu useasta päätöspuusta, jotka rakennetaan satunnaisesti valituille otoksille koulutusaineistosta. Päätöspuiden ennusteet yhdistetään keskiarvona tai enemmistöäänestyksen avulla, jotta saadaan lopullinen ennuste. [39]

K:n lähimmän naapurin menetelmä (engl. k-nearest neighbours algorithm) perustuu siihen, että uusi havainto luokitellaan sen k-lähimmän naapurin perusteella. K-arvo kertoo, kuinka monta lähintä naapuria otetaan huomioon uutta havaintoa luokiteltaessa. Datapisteet sijaitsevat n-ulotteisessa avaruudessa. Jokaiselle datapisteelle etsitään k lähintä pistettä euklidisen, tai muun, etäisyyden perusteella, ja datapiste luokitellaan naapurien luokkien avulla käyttäen esimerkiksi keskiarvoa regression tapauksessa ja moodia luokittelussa. [37] Mallin vahvuus on sen yksinkertainen toteutus.

Syväoppiminen on koneoppimisen eräs paljon käytetty alaluokka ja Parkinsonin taudin diagnosoinnissa yksi käytetyistä menetelmistä. Sen perustana toimii neuroverkot. Syväneuroverkot luokitellaan syväoppimiseksi ja ovat näin ollen monikerroksisia. Neuroverkot yrittävät matkia ihmisen aivojen toimintaa. Niissä on aistivia ja aisteja aivoille välittäviä solmuja, joita kutsutaan neuroneiksi. Neuronien väliset sillat on merkitty jollain arvolla, jota kutsutaan painoksi. Jokaisessa neuronissa tuotetaan ulostulosignaali vastaanotetusta signaalista, prosessoimalla sisääntulosignaali lineaarisesti tai epälineaaraisesti. Painoja säätelemällä vaikutetaan signaalin voimakkuuteen. [40] Tästä polveutuvia sovelluksia ovat konvoluutioneuroverkot.

Monimallioppiminen (engl. ensemble learning) yhdistää oppimisalgoritmeja saavuttaakseen paremman tarkkuuden, kuin menetelmien käyttö erikseen. Malli on luokittelua, kun opittavana oleva funktio on diskreetti. Kun opittavana oleva funktio on jatkuva, on kyse regressiosta. Funktion ulostulon ollessa todennäköisyysarvo, kyseessä on todennäköisyyden arviointi. [41]

Automaattinen koneoppiminen (AutoML) on prosessi, joka automatisoi algoritmien valinnan, ominaisuuksien luomisen, hyperparametrien säätämisen, iteratiivisen mallinnuksen ja mallin arvioinnin. Sen tarkoitus on helpottaa koneoppimismallien koulutusta ja arviointia. AutoML sisältää monia koneoppimisen malleja, ja sen avulla voidaan automatisoida koneoppimistyönkulkua. [42]

3.2 Menetelmät terveydenhuollossa

Massadatalla (engl. big data) tarkoitetaan jatkuvasti kasvavien massiivisten datamäärien hallintaa [37]. Terveydenhuollon kannalta massadata on hyvin tärkeää, sillä sen analysoi-

minen tarjoaa terveydenhuollon ammattilaisille mahdollisuuden tehdä suurempaan tietomäärään perustuvia ratkaisuja terveystietojen, laboratoriotietojen ja muiden terveystietojen perusteella hoitoja on optimoitu sekä parannettu ajan saatossa. Tämän massiivisen, koko ajan kasvavan, datamäärän hallintaan tarvitaan koneoppimista, koska perinteiset keinot eivät ole tähän tarpeeksi tehokkaita. [43, 44] Terveystietojen tutkiminen todennäköisyystiedon tehokasta käyttöä päätöksenteossa [44].

Koneoppimisen menetelmissä on vielä ongelmia, jotka hidastavat mallien käyttöönottoa. Terveydenhuollossa käytettävien ohjelmistojen koko kehityksen elinkaari pitää olla jäljitettävissä [45]. Näin ollen myös koneoppimisen sovelluksien. Monet koneoppimisen algoritmit ovat jäljittämättömissä ja näin ollen ohjelmistossa selittämättömiä, eli niiden toimintaa ei kokonaan voida selittää [46]. Mallit pitäisi olla selitettäviä, jotta niihin voitaisiin luottaa terveydenhuollossa. Jäljitettävyyden puuttumisen ongelmana on, miten koneoppimisen mallia valvotaan, jos ei voida 100 %:n varmuudella jäljittää, miten malli teki päätöksensä. Tällöin malli ei ole selitettävä ja sitä ei voida tällä hetkellä käyttää terveydenhuollossa. [46] Muita ongelmia koneoppimisen käytölle terveydenhuollossa ovat terveystietojen yksityisyys, puuttuva data ja mallien mahdollinen puolueellisuus.

Yksityisyys on merkittävä ongelma, kun koneoppimisen malleja koulutetaan terveydenhuollon potilasdatalla. Tähän on pyritty kehittämään ratkaisuja, esimerkiksi Substra. Substran idea on, että data ei liiku osapuolien välillä, vaan osapuolilla on omat yksityiset koneoppimisen mallit, jotka on koulutettu heidän yksityisellä datalla. Nämä yksityiset koneoppimisen mallit jaetaan sitten toisille osapuolille, jolloin voidaan pitää koulutusdata yksityisenä, mutta saadaan yhtenäinen parempi koneoppimisen malli. [47]

Puuttuva data voi johtua muun muassa siitä, että tutkimukseen osallistuneelta ei ole jonkin testin dataa, määrittelemättömistä syistä. Tämän takia voidaan joutua poistamaan keskeneräinen datajoukko kokonaan, vaikka käytettäviä testituloksia olisi kuitenkin kerätty osallistujalta. Kun testidataa on vähän, ei ole kannattavaa poistaa kokonaan koehenkilön datajoukkoa, jossa on puuttuvaa dataa, vaan tarvitaan parempia ratkaisuja. Prince et al. [48] on demonstroinut monimallioppimismenetelmän, jolla saadaan säilytettyä kaikkien osallistujien data, puuttuvista datoista huolimatta. Menetelmässä kehitetään malleja jokaiselle lähteelle erikseen. Monimallioppiminen mahdollistaa kaikkien yksittäisten lähdemallien yhdistämisen ja toteuttamisen tutkimukseen osallistujille. [48]

Mallien yksipuolisuus voi aiheuttaa koulutusdatasta puuttuvan ihmisjoukon malliin sopimattomuuden. Malli ei täten osaa luokitella erilaisia ihmisiä oikein, vaan eri ominaispiirteet voivat aiheuttaa väärän diagnoosin. Tarvitaan koulutus dataa laajoista eri ihmisjoukoista, jotta malli ei ole koulutettu luokittamaan ainoastaan tietyn ihmisjoukon tuloksia oikeellisesti. Mallit toimivat samanlaiseen ihmisotantaan hyvin, mutta ongelma olisi, miten malli voi toimia harvinaisissa tapauksissa ja ihmisryhmillä, josta mallilla ei ole ollut paljoa harjoitusdataa.

4. TULOKSET JA TARKASTELU

Tässä luvussa käydään ensin läpi sovelluksia, joissa on käytetty koneoppimisen menetelmiä Parkinsonin taudin diagnoosiin kyseisistä oireista. Läpi käydään puhe-, käsiala- ja kävelyliikeoireisiin tehtyjä koneoppimisen malleja. Lopuksi vielä tarkastellaan sovellusmenetelmien kliinisen käytön hyötyjä ja haasteita sekä nykytilannetta ja tulevaisuuden näkymiä.

Biomarkkerit ovat muutoksia elimistössä, jotka voivat viestiä tietynlaisesta muutoksesta, esimerkiksi sairaudesta. Parkinsonin taudille ei vielä ole löytynyt selviä biomarkkereita. Lewyn kappaleiden on arveltu olevan mahdollisia biomarkkereita Parkinsonin taudille, mutta viime vuosien löydöt ovat osoittaneet Parkinsonin taudin patologian olevan monimutkaisempi. [1] Parkinsonin taudille olisi hyvä löytää biomarkkeri, sillä näiden avulla voitaisiin esimerkiksi diagnosoida Parkinsonin tauti ennen selviä oireita, seurata taudin kulkua ja indikoida positiivista vastetta terapeutiseen interventioon. Digitaaliset biomarkkerit ovat kuin tavalliset biomarkkerit, mutta niiden data on kerätty digitaalisella laitteella [49]. Digitaalinen biomarkkeri on osoittanut olevan hyödyksi Parkinsonin taudin tutkimuksissa [35, 50]. Seuraavaksi läpi käytävät sovellukset ovat potentiaalisia digitaalisia biomarkkereita Parkinsonin taudille.

4.1 Sovellukset

Parkinsonin taudin ensioireet ovat yleensä hyvin hienovaraisia ja vaikeita havaita paljaalla silmällä. Nämä vaikeasti havaittavat oireet voitaisiin kuitenkin mahdollisesti koneoppimisen menetelmillä huomata aikaisemmin. Tämän hyötynä olisi aikaisempi diagnoosi ja aikaisemmin saatu tutkimusdata, josta voi olla apua parannuskeinoon löytämiseksi sairaudelle. Aikainen diagnoosi myös parantaa potilaan elämänlaatua, tehoavan lääkityksen ja muiden ei-lääkinnällisten hoitojen aikaisemman aloittamisen ansiosta. Frid et al. [51] mukaan uusien Parkinsonin taudin hoitomenetelmien kehitys perustuu aikaiseen taudin diagnoosiin ja oikeaan sekä jatkuvaan hoidon vasteen arviointiin. Lääkärin arvio on subjektiivinen ja sen tarkkuudessa on paljon vaihtelua. Hoidon vasteen arviointi, esimerkiksi UPDRS-asteikolla, on myös subjektiivista, koska sen tekee lääkäri. Tarvittaisiin objektiivisiä diagnosointimenetelmiä, ja hoidon vasteen arviointimenetelmiä, jotta voitaisiin varmistaa potilaalle oikeanlainen hoito ajoissa.

Oireiden kohteita, joita käydään tässä luvussa läpi, ovat puhe, käsiala ja liikkuminen. Parkinsonin taudille tyypillisesti näiden toimintojen aloitus ja lopetus on hankalaa [52]. Jokaisesta kohteesta tutkitaan, mitkä koneoppimisen menetelmät voisivat olla apuna Parkinsonin taudin diagnosoinnissa näiden kohteiden oireiden perusteella.

Työssä käytetty termi *suljettu ympäristö* määritellään niin, että data on mitattu lähitaapaamisessa koehenkilön kanssa ja mittausolosuhteet ovat enemmän laboratoriomaiset. *Avoim ympäristö* määritellään niin, että mitattu data on kerätty etänä ja mittausolosuhteet eivät ole niin tarkkaan määritetyt.

4.1.1 Puhe

Tutkimuksen Harel et al. [53] mukaan Parkinsonin taudista johtuvaa puheen laadun muuttumista voidaan havaita jopa arviolta 5 vuotta ennen kliinistä diagnoosia. Tulos kuitenkin perustuu yksittäiseen tapauskontrollitutkimukseen, joten tarvittaisiin vielä enemmän tutkimusta aiheesta. Jos Parkinsonin tautia voitaisiin alkaa tutkia ennen motoristen oireiden alkua, tämä olisi oleellista uusien hoitomenetelmien kehittämiseksi [51].

Puheessa on paljon ominaisuuksia, joita Parkinsonin taudin diagnosoinnissa on eri tutkimuksissa hyödynnetty. Parkinsonin taudin aiheuttamia ongelmia puheeseen ovat äänen tason lasku, äänen monotonisuus ja konsonanttien väärä artikulointi [54]. Lisäksi monia muita puheen selkeyteen vaikuttavia tekijöitä ovat äänen pehmeys ja käheys sekä hengittävä puhe. Parkinsonin taudin potilailla on hitaampi puhenopeus (pitemmät puhesegmentit) ja suurempi vaihtelevuus puhenopeudessa. [55]

Tutkimuksien ensivaihe on datan keräys. Mahdollisuuksia datan keräykseen on monia. Ensimmäinen tapa on kerätä data itse Parkinsonia sairastavilta potilailta ja terveiltä kontrolloilta. Mittauksia on suoritettu suljetussa [55, 56, 57, 58, 59] ja avoimessa [54, 60] ympäristöissä. Suljetussa ympäristössä yleensä käytetään hiljaista huonetta, jossa nauhoitetaan erillisellä mikrofonilla puhetta, mutta puhelin on myös todettu olevan vastaava mittausväline [58]. Mittausdatan keräyksen helpoittamiseksi on kehitetty monia tapoja. Tutkimuksessa Laganas et al. [54] on kerätty dataa potilaiden normaalista puhelinkeskustelusta nauhoittamalla ne puhelimella suoraan. Tutkimuksessa Yu et al. [60] koulutusdata on kerätty sosiaalisen median videoista henkilöiden puheesta. Tällä säästetään mahdollisesti aikaa ja rahaa, kun ei kerätä dataa suurilla mittauslaitteilla sairaalasta, vaan sosiaalisesta mediasta. Huonona puolena taas on mahdollisesti väärä alkuluokitus, koska ei voida luottaa täysin siihen, että henkilö oikeasti kertoo totuuden omasta alkuluokituksestaan. Toinen tapa datan keräykselle on käyttää valmiiksi kerättyä dataa jostain julkisesta aineistosta [59, 61]. Tästä hyötynä on se, että voidaan vertailla suoraan kahden eri tutkimuksen mallien toimivuutta, kun käytössä on ollut sama data. Lisäksi säästetään aikaa ja vaivaa, kun ei tarvita vielä erikseen datankeräystä tutkimukseen.

Yleensä tutkimuksissa ensiksi kerätty data alkukäsitellään, jolloin esimerkiksi poistetaan kohinaa. Puhedataa voidaan myös joutua muokkaamaan toiseen muotoon, jotta kaikki data olisi samassa muodossa. [54] Tämän jälkeen siirrytään poimimaan datasta kohtia, ominaisuuksia, jotka ovat kiinnostavia ja vertailukelpoisia. Mitä enemmän ominaisuuksia poimitaan, sitä raskaampaa on luokittelu laskennallisesti. Olisi hyvä olla mahdollisimman vähän ominaisuuksia ajan säästämiseksi kouluttamisessa, jonka takia yleensä suoritetaan testejä, joiden avulla määritetään parhaimmat ominaisuudet ja niiden joukot [58, 59].

Tämän jälkeen koneoppimisen mallille syötetään nämä vertailukelpoisten ominaisuuksien datat mallin kouluttamiseen. Tutkimuksissa parhaaseen tarkkuuteen päästäkseen, vertailaan yleensä montaa eri ominaisuutta keskenään. [56, 58, 62]

Lopuksi koneoppimisen mallille annetaan ei-koulutuksessa käytettyä dataa, jonka luokkaa mallille ei kerrota. Tämän avulla tarkastellaan mallin tarkkuutta, herkkyyttä ja spesifisyyttä. Tätä kutsutaan mallinsovitukseksi. Tutkimuksissa on usein vertailtu monien eri koneoppimisen menetelmien mallien välistä tarkkuutta, jotta voitaisiin selvittää, mikä malli soveltuu parhaiten kyseiseen tarkoitukseen [56, 58]. Mallien luokittelun oikeellisuuden tarkistamiseksi on myös monia menetelmiä, joista yksi yleisesti käytetty on jätä-yksi-pois-menetelmä (engl. Leave-one-out). Jätä-yksi-pois-menetelmässä jätetään yleensä 10 % testihenkilöistä saadusta datasta testidataksi, jota ei käytetä mallin kouluttamiseen, vaan mallin luokittelun oikeellisuuden tarkistamiseen. Toinen on 10-kertainen ristiinvalidointi (engl. 10-fold cross validation), jossa mallinsovitus toteutetaan 10 kertaa vaihtamalla sovituksien välillä koulutus- ja testausdatajoukkoja. Tämän avulla voidaan varmistua siitä, että malli oppii hyvin, koska eri koulutus- ja testausdatajoukoilla mallin tarkkuuden välillä ei tapahtu liikaa muutosta. [35, 57]

Aksentti voi olla ongelmallinen puhedatan analysoinnissa, sillä se aiheuttaa puheen sävelkulun eroja eri puhujien välillä [54]. Kielimuurit ylittävät tutkimukset ovat yleensä vokaalifonaatioita tutkivia. Yleinen tapa on testata nopeasti tietyn kolmiosaisen tavuyhdistelmän toistamista [57]. Yleensä diadokokinesiatestissä (engl. diadochokinesia) potilas yrittää sanoa rytmisesti mahdollisimman nopeasti tietyn kolmiosaisen tavuyhdistelmän, joka on konsonantti-vokaali-pari. Tavujen pitää myös olla tietyillä artikulaatiopaikoilla. Yleensä käytetään pa-ta-ka -tavuyhdistelmää. [57] Laganas et al. [54] onnistuivat tutkimuksessaan erottamaan aksentit analysoimalla valitut keskimääräiset äänen lyhyen aikavälin tehospektrit (MFCC), jotka perustuvat log-tehospektrin lineaariseen kosinimuunnokseen epälineaarilla mel-taajuusasteikolla, retrospektiivisesti spektrijakauman kuvaajina.

Parkinsonin tautia on onnistuttu monissa tutkimuksissa [54, 55, 58, 59, 61] luokittelemaan puheesta. Eräässä tutkimuksessa [55] on käytetty tiettyjä tekstipätkiä, joita koehenkilöt ovat lukeneet, kun toisessa tutkimuksessa [54] on onnistuttu luokittelemaan Parkinsonin tautia jopa tavallisesta puheesta, joka on nauhoitettu puhelinsovelluksen avulla normaalista puhelinkeskustelusta. Menetelmiä on monia ja tutkimuksia on paljon. Työn laajuuden

rajaamiseksi käydään vain osa läpi. Tutkimuksissa on päästy melko samanlaisiin tuloksiin eri menetelmillä. Taulukosta 4.1 voidaan nähdä tukivektorikoneen ja 1-lähimmän naapurin luokittelijoiden päässeen parhaimpiin tuloksiin. Tukivektorikone on eniten edustettuna tutkimuksissa. Kaikista tutkimuksista ei ole verrattavissa olevia tarkkuus-, herkkyys- ja spesifisyysarvoja.

Taulukko 4.1. Koneoppimislukittelijoiden tulokset puhedatalla

Luokittelija	Tarkkuus	Herkkyys	Spesifisyys	Lähde
Tukivektorikone	98.6 %	-	-	Tsanas et al. [59]
1-lähin naapuri	94,55 %	94,55 %	94 %	Almeida et al. [58]
Tukivektorikone	94,40 %	100 %	88,90 %	Montaña et al. [57]
Tukivektorikone	93,50 %	-	-	Hoq et al. [56]
Päätöspuu (tehostettu)	91,21 %	-	-	Dinesh & He [61]
Tukivektorikone	85 %	92 %	69 %	Sztahó et al. [55]

Laganas et al. ovat tutkimuksessaan [54] onnistuneet diagnosoimaan normaalin puhelinkeskustelun puheesta yksityisyysuojattuna Parkinsonin tautia. Tutkimuksessa kerättiin puhedataa seitsemästä Euroopan maasta nauhoittamalla älypuhelimien sovelluksella äänipuheluista testihenkilön ääntä. Englannin, saksan, portugalin ja kreikan kielistä puhetta analysoitiin. Data alkukäsiteltiin testihenkilöiden puhelimella ennen sen lähetystä tutkimusryhmälle, jotta puhelun raakadataa ei päätyisi tutkimukseen, jolloin testihenkilöiden yksityisyyttä voitiin suojella. Tutkimuksessa osoitettiin, että puhelinkeskustelusta saatua dataa voidaan koneoppimisen menetelmillä hyödyntää etänä avoimessa ympäristössä Parkinsonin luokitteluun eri kielistä. Tämä tapa olisi varsinkin ekologisesti hyvin kannattava ja ei vaadi käyttäjältä itseltään mitään alkukyselyn sekä ohjelman asennuksen jälkeen. Tapa myös suojaa yksityisyyttä, kun data on käsitelty paikallisesti puhelimessa ennen lähetystä. Tutkimuksessa saman kielen vertailu oli tehokkaampaa kuin kieltenvälinen vertailu, joka vahvistaa tutkimuksen hypoteesin, että toisin kuin jatkuvat vokaalifonaatiot, juoksevat puhesignaalit eroavat toisistaan erilaisten kielten ääntämisen ja fonetiikan vuoksi. [54]

Tsanas et al. käyttivät tutkimuksessaan [59] valmista dataa NCVS-aineistoista, jossa on 33 Parkinsonin taudin potilaan ja 10 terveen kontrollin puhedataa. Puhedatassa on 6 tai 7 jatkuvaa ahh-vokaalifonaatiota. Lopulta tutkimukseen valittiin käytettäväksi kymmenen epänormaalin äänen, dysphonian, piirrettä. Suuri 98,6 %:n kokonaisluokittelutarkkuus saatiin tukivektorikoneluokittelijalla. Tsanas et al. ehdottaa, että mallin puolueellisuutta voitaisiin vielä vähentää valitsemalla eri sukupuolille omat tärkeimmät dysphonian ominaisuudet.

Dinesh & He käyttivät tutkimuksessaan [61] kymmentä parhaaksi luokiteltua ominaisuutta, joilla saatiin parhaimmaksi tarkkuudeksi 91,21 % tehostetulla päätöspuuluokittelijalla.

Data oli valmiista UCI-aineistosta. Hoq et al. käyttivät tutkimuksessaan [56] samaa aineistoa. Ominaisuuksien valinta tehtiin syväneuroverkolla ja syötettiin ominaisuudet tukivektorikoneluokittelijaan, jolla saatiin parempi 93,5 % tarkkuus.

Almeida et al. keräsivät tutkimuksessaan [58] dataa 99 henkilöltä. Tutkimuksessa huomattiin ääntämistehtävän olevan kaikista parhaiten toimiva ja suorituskykyisin verrattuna puhetehtäviin. Lisäksi havaittiin statistisesti merkityksetön ero älypuhelimien ja akustisen kardioidin tarkkuuksien välillä. Älypuhelimia voidaan näin ollen käyttää myös datankeräykseen. Tutkimuksessa suljetussa ympäristössä päästiin 94,55 % tarkkuuteen 1-lähimmän naapurin luokittelijaa käyttäen. Verrattuna muihin tutkimuksiin puhedatasta, tässä tutkimuksessa otanta oli isompi, mutta Parkinsonin taudin potilaiden ja kontrollien välisessä keskiarvotilassa oli hyvin suuri ero, kontrolleilla keskiarvotilaksi oli 41,8 vuotta, ja Parkinson-potilailla 61,5 vuotta. Tämä ikäero voisi myös vaikuttaa puheeseen.

Montaña et al. käyttivät tutkimuksessaan [57] diadokokinesiatestiä, jossa testihenkilöt sanoivat pa-ta-ka -tavuyhdistelmän mahdollisimman nopeasti ja tasaisesti. Puhe nauhoitettiin suljetussa ympäristössä. Äänen alkamisajan (engl. voice onset time, VOT) korkein kokonaistarkkuus oli 94.4 % ka-tavussa.

4.1.2 Käsiäla

Käsiäla voi indikoida Parkinsonin taudin vaihetta ja dopamiinilääkityksen vaikutusta [63]. Parkinsonin taudille on tyypillistä karkea ja hidas käsien vapina (4–6 sykliä/s), joka saattaa ilmetä vasta, kun käsi on todella levossa. Vapina voidaan kuvata ilmentyvän potilaalla tavalla, kuin potilas pyöritteli kuvitteellista pilleriä peukalon ja etusormen välillä (engl. pill rolling tremor of hands). [22] Nämä oireet pelkästään voivat vaikeuttaa käsinkirjoitusta. Lisäksi Parkinsonin taudille tyypillinen liikkeiden jäätyminen, ja liikkeen aloittamisen sekä lopettamisen vaikeutuminen, ovat mahdollisesti käsinkirjoituksessa huomattavia ongelmia.

Parkinsonin tauti näkyy käsinkirjoituksessa pienentyneenä käsiälana, kyvyttömyytenä tuottaa riittävää voimaa ylläpitämään tavallista käsiälää ja suurempana vedon tehottomuutena [63]. Digitaalisten tabletti-teknologioiden ansiosta analyysin keskittyminen on siirtynyt pelkästä kirjainkokoanalyysistä monen käsinkirjoituksen kinemaattisen ominaisuuden ja paineen vertailuun. Tämä on paljastanut, että monella Parkinsonin taudin potilaalla on poikkeavaisuuksia käsinkirjoituksen nopeudessa, sujuvuudessa ja kiihtyvyydessä, pieni-käsiälaisuuden lisäksi. [64] Taudin oireiden helpotus näkyy käsinkirjoituksessa liikeajan lyhenemisenä vetoa kohden ja lisääntyneenä liikenopeutena ja kiihtyvyytenä. Lisäksi havaitaan voiman kasvua sekä parempaa vedon tehokkuutta nopeuden, kiihtyvyyden ja nykimisen suuntamuutosten määrän suhteen. [63]

Käsiäladataan keräämiseen on monia vaihtoehtoja. Verrattuna puhedataan keräämiseen,

mittauksia tyypillisesti toteutetaan useammin suljetussa ympäristössä. Tabletti-teknologian ansiosta on mahdollista suorittaa mittauksia myös kotona avoimessa ympäristössä [65].

Yksi tapa mitata käsialaa on toteuttaa erilaisia piirtotehtäviä ja näistä yleisimpänä on Arkhimedeen spiraali (engl. Archimedean spiral). Tämä piirtotehtävä on kaikkien toteutettavissa kieli- ja kirjoitustyyleistä riippumatta. [66, 67] Tehtävä sopii myös hyvin ohjaamattoman oppimisen mallille, sillä malli voisi jakaa samanlaisten piirto-ominaisuuksien omaavat henkilöt samaan luokkiin. Arkhimedeen spiraali -tehtävässä on osoitettu, että käyttämällä kulman ja suunnan muutosta saadaan paras erotettavuus Parkinsonin tautia sairastavien ja kontrollien välillä. [67] Toinen tapa mitata on suorittaa yleisiä kirjoitustehtäviä, joissa kirjoitetaan samaa lausetta, vapaata tekstiä tai mahdollisesti myös erikseen joitain kirjaimia tai symboleja. [67, 68]

Käsialan tuloksien luokitteluun soveltuu monia koneoppimisen malleja. Tutkimuksissa parhaan mallin saavuttamiseksi on vertailtu eri malleja keskenään. Taulukosta 4.2 voidaan nähdä, että H2O:n AutoML ja tukivektorikoneet ovat päässeet parhaimpiin tuloksiin. Tukivektorikone on taas malleista eniten edustettu. Kaikista tutkimuksista ei ollut verrattavissa olevia tarkkuus-, herkkyy- ja spesifisyysarvoja.

Taulukko 4.2. Koneoppimisluokittelijoiden tulokset käsialadatalalla

Luokittelija	Tarkkuus	Herkkyyys	Spesifisyys	Lähde
AutoML H2O	98,57 %	-	-	Nolazco-Flores et al. [69]
Tukivektorikone	97,52 %	-	-	Kurt et al. [70]
Tukivektorikone	97,2 %	-	-	Castrillón et al. [65]
Konvoluutioneuroverkko	93,3 %	80 %	78,9 %	Chakraborty et al. [71]
Satunnaismetsä	81,67 %	73,33 %	90 %	Arraziqi et al. [66]
Tukivektorikone	79,4 %	80 %	78,9 %	Drotár et al. [68]

Castrillón et al. [65] mukaan Parkinsonin taudin potilaiden luokittelutarkkuus oli parempi nuorilla kuin vanhemmilla terveillä kontrolleilla. Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että motoriset taidot heikkenevät luonnollisesti ikääntymisen myötä, ja olisi ratkaisevan tärkeää erottaa tällainen heikkeneminen Parkinsonin taudin aiheuttamasta motoriikan huononemisesta.

Tarkkailemalla vaaka- ja pystysuuntaista siirtymää ja painetta saadaan spektri ja cepstral-käsinkirjoitusominaisuudet. Cepstral on estimoidun signaalispektrin logaritmin käänteinen Fourier-muunnos [69]. Näiden avulla tutkimuksessa Nolazco-Flores et al. [69] saatiin nostettua kokonaisuus luokittelutarkkuus 98,57 %:in. Tutkimuksessa käytettiin H2O:n AutoML-prosessia, jonka luokittelijoista tutkimuksessa käytettiin 11:sta. [69] H2O:n AutoML:n avulla voidaan automatisoida koneoppimistyönkulkua, joka sisältää useiden mallien automaattisen koulutuksen ja säätämisen käyttäjän määrittelemän aikarajan sisällä. Työkalu on suunniteltu olemaan käyttäjäystävällinen ja myös ei-asiantuntijoiden ko-

neoppimiskäyttöön sopiva. [42] Nolzco-Flores et al. [69] käytti tutkimuksessaan PaHaW-aineistoa, joka sisältää 37 Parkinsonin taudin potilaan ja 38 ikä sekä sukupuoli sovitettun kontrollin käsinkirjoitusdataa 8 tehtävästä, joista yksi on Arkhimedeeseen spiraali, ja loput erilaisia kirjoitustehtäviä. Tarkkuus on todella lupaava, mutta aineiston otanta on kohtalaisen pieni.

Drotár et al. [68] saivat tutkimuksessaan parhaimman luokittelutarkkuuden, 79,4 %, kaikkien tehtävien yhdistelmällä ja parhaimpaan tulokseen yksittäisellä tehtävällä, 78,7%, päästiin kokonaisen lauseen kirjoitustehtävässä. Arkhimedeeseen spiraali -tehtävässä saatiin huonoin tarkkuus, 65,4 %, ja spesifisyys, 32,4 %. Loput tehtävistä olivat erilaisia kirjoitustehtäviä. Arkhimedeeseen huono suorituskkyky tässä tutkimuksissa verrattuna muihin tutkimuksiin [66, 70, 71] johtunee siitä, ettei tutkimuksessa käytetty kulman ja suunnan muutosta sekä spiraali tehtiin vain kerran. Lisäksi kyseessä ei ollut ohjattu spiraali, joten taustalla ei näkynyt seurattavaa muotoa, vaan koehenkilöt jäljittelivät sitä vieressä oleva kuva mallinaan. Kuitenkin kyseessä oli piirtopöytä -tabletti, jonka päällä ilmeisesti oli paperi, johon piirrettiin kuulakärkikynällä, joten koehenkilöt pystyivät näkemään piirtojälkensä. Chakraborty et al. [71] ovat tutkimuksessaan saaneet konvoluutioneuroverkkoluokittelijalla paremman, 93,3 %, tarkkuuden käyttämällä Arkhimedeeseen spiraali -tehtävää ja aaltotehtävää. Ainoastaan kahdella ominaisuudella Kurt et al. [70] ovat tutkimuksessaan saaneet vielä paremman, 97,52 %, luokittelutarkkuuden, käyttämällä staattista ja Arkhimedeeseen spiraali -tehtävää.

Arkhimedeeseen spiraalin ollessa kieli- ja kirjoitustyyliin riippumaton tehtävä, on sen käyttäminen kirjoitustehtävänä suositeltua. Yhdistettynä muihin tehtäviin, kirjoitusominaisuuksiin ja käyttämällä ohjattua sekä ohjaamatonta spiraalia, voidaan saada hyvinkin tarkkoja tuloksia, kuten esimerkiksi Nolzco-Flores et al. [69] ovat tutkimuksessaan saaneet.

4.1.3 Kävelyliike

Yleisiä merkkejä Parkinsonin taudin kävelyhäiriöistä ovat kumartunut kävelyasento, lihasten jäykkyys ja taapertaminen. Kävelystä huomattavia vakavia oireita ovat liikkeiden jäätyminen, kääntymisen vaikeus, etukenossa kävely ja kynnyksien ylittämisen vaikeus kotona sekä yleisesti liikkeiden aloittamisen ja lopettamisen vaikeus sekä hitaus (bradykinesia). Pienempiä oireita ovat vähäisempi ja koordinoimattomampi jalkojen nosto ja käsivarsien heilautus. [1, 72] Edenneen Parkinsonin taudin oireena on tyypillisesti kyvyttömyys ylläpitää tasapainoa dynaamisissa ja staattisissa olosuhteissa, kuten liikkeiden valmistelussa, epätavallisissa toiminnoissa ja tavallisessa asennossa [1]. Parkinsonin taudissa tärinän voimakkuus kasvaa kävellessä ja tätä voidaan havaita, esimerkiksi kiihtyvyyssanturilla [73].

Yleinen oire, johon on kehitetty paljon koneoppimisen malleja, on kävelyssä esiintyvä liikkeiden jäätyminen [10, 74, 75, 76]. Oire on merkittävä, sillä se lisää potilaan kaatuilun ja vahingoittumisen riskiä huomattavasti [10] Kävelydatasta koneoppimisen menetelmillä

voidaan huomata liikkeiden jäätyminen, jopa reaaliajassa [77]. FOG-jaksojen kotiseuranta antaisi arvokasta tietoa Parkinsonin taudin etenemisestä, motoristisesta vaihtelusta ja hoidon vasteesta [10].

Kävelydataa on kerätty suljetussa ja avoimessa ympäristössä. [10, 76, 78, 79, 80]. Mittausdatan keräämisen on monia vaihtoehtoja. Yleensä mittaukseen käytetään laitetta, joka sisältää gyroskoopin ja kiihtyvyyssanturin, esimerkiksi älypuhelinta, joka on esteetön ja halpa ratkaisu. [10, 78, 80] Kävelyoireiden huomaamiseksi ja arvioimiseksi olisi hyvä tehdä pitkän aikavälin havaintoja käyttäjien päivittäisen elämän toimintojen aikana, koska kaikki oireet eivät aina esiinny lyhyissä testeissä terveydenhuollonkäynnin yhteydessä ja näistä lyhyistä testeistä on vaikea arvioida hoidon vastetta. Oireet riippuvat myös siitä, mikä on potilaan lääkitysvaihe. Älypuhelin mahdollistaa oireiden pitkäaikaisseurannan. [78] Liikkeiden seuranta käytetyn laitteen paras kiinnityspaikka on huomattu olevan vyötäröllä tuloksien ja käyttömukavuuden kannalta [10, 76].

Toinen mittaustapa on askeleenpaineen mittaus antureilla, jotka laitetaan jalkojen alle, esimerkiksi kengän sisälle [81, 82]. Kengässä oleva jalanpohjanpaineanturijärjestelmä on halpa ja energiatehokas järjestelmä, jolla voidaan seurata henkilön normaalin päivittäisen elämän toimintojen aikana tapahtuvia muutoksia. Jalanpohjan painekeskapistettä käytetään yleisesti henkilön asennonhallinnan vakauden selvittämiseen. Staattista testiä käytetään asennon heilahtelun arvioinnissa pystyasennossa, mikä liittyy vahvasti vanhus-ten kaatumisriskiin. Dynaamisessa testissä nähdään jalan dynaaminen paineenmuutos käveltäessä, kun paine vaihtelee jalalta toiselle ja kantapäätä varpaisiin. [81] Aversano et al. parametrioitua syväneuroverkkoluokittelija pystyy keskimäärin 99,1 % tarkkuudella luokittamaan Parkinsonin taudin vakavuuden kolmesta eri neurotieteen tutkimuskokeesta yhdistetystä aineistosta, joka sisältää dataa henkilöiden jalkojen alla olevista antureista [82].

Kävelymittauksissa on monia eri tehtäviä, esimerkiksi 20 askeleen testi eteen- ja taaksepäin [79]. Taaksepäin kävelyssä tärkeitä parametrejä ovat seisomisaika, askelpituus ja heilahdusaika [83]. Yksi käytetty testi on iSaw, jossa aluksi seisotaan paikoillaan 30 sekuntia, jonka jälkeen normaaliin tahtiin kävellään 7 metriä, tehdään 180 asteen käännös ja kävellään takaisin lähtöpaikalle [84].

Osassa tutkimuksista [74, 77] on käytetty myös valmista aineistoa. Yksi käytetty aineisto on julkisesti saatava DAPHNet-aineisto, jossa on käytetty kolmea eri puolilla kehoa olevaa kiihtyvyyssanturia mittaamaan henkilöä, kun hän suorittaa kolmea erilaista kävelytehtävää, jotka yrittävät demonstroida normaalin elämän aktiviteeteissä tapahtuvia liikkeitä.

Parhaimpien ominaisuuksien valintaa suoritetaan myös liikkumiseen keskittyneissä tutkimuksissa. Näin saadaan vähennettyä tarvittavia ominaisuuksia datasta, jolloin mallit ovat tehokkaampia. [79]

Osassa tutkimuksista on kyseessä FOG-tapahtuman tunnistaminen [10, 74, 77] ja osassa Parkinsonin taudin tunnistaminen [78, 79, 82, 85]. Ensiksi käydään läpi tutkimukset FOG-tapahtuman tunnistamisesta. Taulukosta 4.3 voidaan huomata, että kaikilla luokittelijoilla on päästy hyviin tuloksiin.

Taulukko 4.3. Koneoppimislukittelijoiden tulokset FOG-tapahtuman tunnistamisesta

Luokittelija	Tarkkuus	Herkkyys	Spesifisyys	Lähde
Tukivektorikone	99,96 %	99,73 %	99,99 %	Oung et al. [74]
Tukivektorikone/k-lähin naapuri	98,3 %	95,4	98,8	Borzì et al. [10]
AdaBoost (C4.5)	-	98,35 %	99,72 %	Mazilu et al. [77]

Oung et al. [74] käyttivät tutkimuksessaan kolmen eri paikassa kehoa sijaitsevan kiihtyvyyssanturin dataa, joka on peräisin DAPHNet-aineistosta. Tutkimuksessa saavutettiin keskimääräinen 99,96 % tarkkuus FOG-tapahtuman tunnistuksessa, samankaltaisilla 99,73 % herkkyydellä ja 99,99 % spesifisyydellä. Kyseessä oli koehenkilöriippuvainen malli, jolloin se onnistui tietyn henkilön datalla koulutetulla mallilla huomaamaan tarkasti FOG-tapahtuman kyseisellä henkilöllä. Koulutuksessa käytetystä datasta saatiin aika- ja taajuusalueen ominaisuuksien yhdistelmällä parhaat tulokset. Koehenkilöstä riippumattomassa FOG-tunnistuksessa oli hieman heikentyneet tulokset, johtuen koehenkilöiden erilaisista kävelytyyleistä. Siinä saavutettiin pelkällä taajuusalueen ominaisuuksilla probablistisella neuroverkkoluokittelijalla parhain tarkkuus 96,35 %, herkkyyden ollessa 96,58 % ja spesifisyyden 95,69 %. Luokittelijan käyttämä tasoitusparametri (engl. spread factor) oli 0,002.

Mazilu et al. [77] havaitsivat tutkimuksessaan FOG-tapahtuman keskimääräisellä 0,34 sekunnin viivellä eli käytännössä reaaliajassa. Kävelydatana käytettiin myös DAPHNet-aineistoa. Käyttämällä C4.5 algoritmia Adaboost-luokittelijalla, joka on monimallioppija, saatiin tutkimuksessa parhaimmat tulokset pienimmällä viiveellä. Tarkkuutta voitiin hieman parantaa suurettamalla mittausaikaikkunaa sekunnista neljään sekuntiin.

Borzì et al. [10] keräsivät tutkimuksessaan kävelydataa älypuhelimien kiihtyvyyssanturilla vyötäröltä. Tutkimuksessa käytettiin tukivektorikoneen ja k-lähimmän naapurin yhdistelmää. Malli antaa tietoa FOG-jaksojen esiintymisestä ja kestosta.

Parkinsonin taudin arviointiin kävelydatan perusteella soveltuu monia koneoppimisen malleja. Taulukosta 4.4 voidaan nähdä, että syväneuroniverkkoluokittelijalla ja k-lähimmän naapurin luokittelijalla on päästy parhaimpiin tuloksiin. Kaikista tutkimuksista ei ollut verrattavissa olevia herkkyy- ja spesifisyysarvoja. Tutkimuksissa on käytetty myös erilaisia mittausdotoja. Monissa näissä tutkimuksissa on myös vertailtu montaa mallia ja optimoitu mallien parametrejä, joiden tuloksena on löydetty paras mahdollinen koneoppimisen malli tutkimusdatalle. Läpikäydyistä tutkimuksista kaikista löytyi luokittelija, jonka tarkkuus oli parempi kuin liikuntasairauksiin erikoistuneella lääkärillä keskimäärin. Osassa myös

herkkyys- ja spesifisyysarvot olivat paremmat.

Taulukko 4.4. Luokittelijoiden tulokset Parkinsonin taudin luokitteluun kävelyliikkeestä

Luokittelija	Tarkkuus	Herkkyys	Spesifisyys	Lähde
Syväneuroverkko	99,1 %	-	-	Aversano et al. [82]
K-lähin naapuri	97,2 %	97,3 %	97,1 %	Chén et al. [85]
Satunnaismetsä	87,03 %	-	-	Abujrida et al. [78]
K-lähin naapuri	84,5 %	88,5 %	81,3 %	Juutinen et al. [79]
Erikoistunut lääkäri	83,9 %	81,3 %	83,5 %	Rizzo et al. [2]

Juutinen et al. [79] saivat arvioitua tutkimuksessaan Parkinsonin tautia sairastavan luokan k-lähimmän naapurin luokittelijalla keskimäärin 84,5 % tarkkuudella, herkkyuden ollessa 88,5 % ja spesifisyyden 81,3 %. Mittaukseen käytettiin vyötäröllä olevan älypuhelimien inertia-antureita. Mittauksessa henkilöt tekivät samanlaisen 20-askeleen tehtävän kuin MPower-datasetissä. Abujrida et al. [78] käyttivät tutkimuksessaan suoraan MPower-datasettiä, jossa mittaukset on kerätty kokonaan älypuhelinsovellusta käyttäen verkossa. [78]. Tutkimuksessa päästiin satunnaismetsäluokittelijalla parempaan 87,03 % keskimääräiseen tarkkuuteen Parkinsonin taudin luokittelussa. Mallilla saatiin myös keskimäärin 85,8 % tarkkuudella arvioitua Parkinsonin taudin vakavuutta. Vakavuutta arvioitiin UPDRS-asteikolla.

Chén et al. [85] saivat tutkimuksessaan k-lähimmän naapurin luokittelijalla 97,2 %:n luokittelutarkkuuden. Tutkimuksen kaksivaiheinen ominaisuuksien valinta parantaa ja tasapainottaa herkkyyttä ja spesifisyyttä. Tutkimuksessa Parkinsonin taudin vakavuuden arvioinnissa arvioidut MDS-UPDRS-kokonaispisteytykset korreloivat merkittävästi havaittujen pisteiden kanssa. Älypuhelimien avulla potilaan etäseuranta mahdollistaa objektiivisen käyttäytymisdatan saamisen puolijatkuvasti, sairauden vaihteluiden seuraamisen ja arvioijariippuvuuden välttämisen [85].

4.2 Kliininen käyttö

Tässä luvussa tarkastellaan ensimmäiseksi koneoppimismenetelmien kliinisen käytön hyötyjä ja haasteita. Tämän jälkeen tutkitaan niiden kliinistä käyttöä tällä hetkellä maailmalla. Lopuksi pohditaan menetelmien tulevaisuuden näkymiä kliinisessä käytössä.

4.2.1 Hyödyt ja haasteet

Yleisesti sovelluksien hyötynä on diagnoosin objektiivisuus. Monissa tutkimuksissa koneoppimisen mallit ovat saaneet paremmat tarkkuus-, spesifisyys- ja herkkyysarvot kuin keskimäärin liikuntasairauksiin erikoistunut lääkäri (tarkkuus 83,9 %, spesifisyys 83,5 %, herkkyys 81,3 %) [2]. Tämä kertoo siitä, että mallit ovat potentiaalisesti tarkempia kuin

lääkärin arvio, varsinkin ei-erikoistuneen yleislääkärin (tarkkuus 73,8 %, spesifisyys 49,2 %, herkkyys 89,7 %) [2] arvio, joka kärsii suuresta määrästä vääriä positiivisia diagnooseja. Tästä koituneet mahdolliset lisätutkimukset ovat kustannuksiltaan kalliita, ja potilaan oikean hoidon aloitukseen kuuluu kauemmin aikaa.

Toinen hyöty koneoppimisen malleilla on niiden avulla suoritettu pitkäaikaisseuranta, jonka avulla voidaan hoidon vastetta arvioida entistä tarkemmin ja objektiivisemmin. Hoidon vasteen arviointi on hyvin tärkeää oikean hoidon löytämiselle ja sen tehoavuuden ylläpidon seurantaan. Monessa tutkimuksessa on kehitetty malli, jossa älypuhelimien avulla potilaan oireiden kehittymisen pitkäaikaisseuranta puolijatkuvasti on mahdollista.

Yleisesti tutkimuksissa on päästy samaan tulokseen, että koneoppimisen menetelmät ovat halpoja ja esteettömiä apuvälineitä ohjaamaan henkilö lääkärin vastaanotolle ja potentiaalisesti hoidon vasteen seurantaan. Kuitenkaan koneoppimisen menetelmät eivät yksinään ole kliiniseen diagnoosiin vielä riittäviä. Mallit eivät ole ongelmattomia, ja on vielä paljon ongelmakohtia tutkittavana, jotta voidaan varmistua sovelluksien sopivuudesta kliiniseen käyttöön.

Tutkimukset kärsivät luokittelun puolueellisuudesta, johtuen niukoista koulutusdatoista. Tutkimuksissa käytetyt otannat ovat yleensä hyvin suppeita, alle 50 henkilön luokkaa, ja lisäksi usein kerätty samasta maasta, jopa samalta alueelta, jolloin ei välttämättä ole riittävän laajasti eri ihmisryhmiltä dataa. Kaikissa tutkimuksissa ei myöskään ole sukupuoli- ja ikäsovitettuja kontrolleja. Sukupuoli ja ikä voivat molemmat mahdollisesti vaikuttaa tuloksiin. Puolueellisuutta voitaisiin vähentää tekemällä laajoja tutkimuksia, joissa mittausdataa on kerätty ympäri maailman eri ihmisryhmiltä ja sukupuolilta. Myös eri ikäisiltä henkilöiltä olisi hyvä saada dataa, jolloin voitaisiin nähdä ja erottaa ikääntymisen aiheuttamat oireet Parkinsonin taudin oireista. Osa tutkimuksista kärsi myös ylisovittamisesta, jolloin harjoitusdatalle malli toimi hyvin, muttei testidatalle.

Yksityisyysongelma on osassa tutkimuksissa ratkaistu käsittelemällä mittausdata paikallisesti koehenkilön puhelimella, jolloin raakadataa ei lähetetä eteenpäin. Terveystietojen digitalisoituessa enemmän ympäri maailman, dataa löytyy kyllä paljon, mutta ongelmana on vain, kuinka voidaan kehittää sovellukset ja mallit niin, ettei yksityistä dataa tarvitsisi jakaa. Lisäksi on paljon koneoppimismalleille käyttökelpotonta dataa ja tarvitaan keinoja tarpeellisen datan löytämiseksi.

Tutkimuksien uudelleentoistettavuuteen vaikuttaa yhtenäisten raportointistandardien puute käytetyistä koneoppimisen malleista. Kaikkia parametrejä ei aina julkaista tai mallin selitys on puutteellinen, jolloin mallia on hyvin vaikea, ellei mahdoton, luoda uudelleen. Tämä vaikuttaa koneoppimismallien selkeyteen ja tulkittavuuteen. Lisäksi esimerkiksi kompleksiset syväneuromallit ovat vaikeita jäljittää, jolloin mallin tekemän päätöksen perustelut eivät ole helposti nähtävillä.

Puuttuva data ei ole ongelma, jos mittauksissa on paljon koehenkilöitä ja eri testien tuloksia voidaan vertailla keskenään, vaikka jokin testitulokse puuttuisi. Datankäsittelyllä yleensä on myös saatu puuttuva data ongelma minimoitua.

Puhe on ekologinen ratkaisu luokitteluun, sillä puhelinten avulla kaikilta henkilöiltä löytyy myös kotoa tarvittava mittausväline, ja puhetehtävät ovat yleensä helppoja henkilön toteuttaa. Diagnoosin kustannus olisi nykyisiä ratkaisuja halvempi. Puheen luokittelussa ongelmakohtia ovat yksilöerot puheessa ja mittauskohina. Murteet ja eri kielet vaikeuttavat kielirajoja rikkovan mallin tarkkuutta. Diadokokinesiatesti mahdollistaa myös kielten väliset mallit. Suoraan normaalista puheesta luokittelu olisi luonnollisempaa ja yleisesti helpompi vaihtoehto ihmisille. Tässä vaihtoehdossa tosin kohina on suurempaa.

Käsialaa voidaan mitata puolijatkuvasti etänä tabletilla tai piirtopöydällä ja lähettää tuloksia lääkärin analysoitavaksi, jolloin voidaan seurata hoidon vastetta ja Parkinsonin taudin kehitystä. Koneoppimisen mallit pystyvät luokittelemaan myös käsikirjoitusdatasta Parkinsonin tautia. Zham et al. [67] mukaan käsiala digitaalisena biomarkkerina kärsii huonosta herkkyydestä ja spesifisyydestä johtuen yksilöiden välisistä vaihteluista. Usein tutkimukset ovat oikeakätisistä henkilöistä, mikä voi aiheuttaa puolueellisuutta malliin [86]. Käsikirjoituksessa Arkhimedein spiraali -testissä yksilöiden välinen vaihtelu ei pitäisi olla niin suurta. Nolzco-Flores et al. [69] taas uskoo käsikirjoituksen olevan parempi etämittauksen keino kuin puheen ja kävelyliikkeen mittaaminen, sillä nämä kärsivät heikommasta signaalin laadusta johtuen avoimesta ympäristöstä. Kuitenkin muiden tutkimuksien perusteella myös kävelyliikettä ja puhetta on kohinasta huolimatta onnistuttu hyvin tarkkuuksin käyttämään hyödyksi etämittattuna avoimessa ympäristössä Parkinsonin taudin luokittelussa.

Perinteisen diagnoosin kriteereihin kuuluvat oireet ovat yleensä vahvasti kytkettynä kävelystä nähtäviin oireisiin. Mahdollisesti tämän takia kävelyliikkeen tutkiminen on ollut yleisempää ja tutkimuksia on enemmän kuin puheesta ja käsialasta. Vahvuutena kävelyliikkeen mittaamisessa on myös pitkäaikaisseuranta älypuhelimella, jolla voidaan havaita oireiden muuttumista ja hoidon vastetta sekä varmistaa diagnoosi. Potilas taas voi saada FOG-tapahtumasta reaaliajassa ilmoituksen, jolla voidaan mahdollisesti estää hänen kaatuminen. Kävelyssä ongelmana voi olla ihmisten erilainen kävelytyyli ja ikääntymisen vaikutukset kävelyyn. Mikos et al. tutkimuksessa [75] on kuitenkin osittain todistettu toimivaksi myös uniikkiin kävelytyyliin sopeutuva puoliohjattu oppimisen malli. Malli tunnisti FOG-tapahtuman 95,90 % herkkyydellä ja 93,05% spesifisyydellä neuroverkkoluokittelijalla.

Tutkimuksissa ollaan yleensä arvioitu koehenkilöiden luokkaa Parkinsonin taudin ja kontrollien välillä, mutta näiden tuloksien avulla kuitenkin ei voida kokonaan tietää, voiko koneoppimisen malli erottaa Parkinsonin tautia muista samankaltaisista sairauksista. Neurodegeneratiivisia sairauksia on monia muitakin, joista on voitu kerätä dataa niiden tautien

tunnistukseen, ehkä jopa koneoppimisen menetelmille. Näiden avulla voidaan myös potentiaalisesti erottaa kyseistä tautia Parkinsonin taudista. Parkinsonin taudin diagnosointi voisi parantua, kun voidaan varmistua muilla tavoin muiden sairauksien esiintymisestä epäillyn Parkinsonin taudin kohdalla.

Banaie et al. [87] ovat onnistuneet tutkimuksessaan erottamaan Huntingtonin tautia ja ALS-motoneuronisairautta (amyotrofinen lateraaliskleroosi) Parkinsonin taudista. Tutkimuksessa käytettiin Physionet-aineiston dataa, jossa on mitattu koehenkilöiden molempien jalkojen alla olevista voima-antureista jalan alla olevaa voimaa. Paras kokonaistarkkuus, 86,96 %, saatiin kaikkien koehenkilöiden luokittelussa neliöllisellä Bayes-luokittelijalla. Moon et al. [84] ovat tutkimuksessaan onnistuneet erottamaan Parkinsonin tautia essentiaalisesta vapinasta. Tutkimuksessa henkilöillä oli molemmissa ranteissa ja nilkoissa sekä rintalastan ja lanteen kohdalla anturit. Mittauksessa tehtiin iSaw-testi, jossa seisotaan paikoillaan 30 sekuntia, kävellään normaaliin tahtiin 7 metriä, tehdään 180 asteen käännös ja kävellään takaisin lähtöpaikalle. Tutkimuksessa saatiin neuroverkolla 89 % tarkkuus. Lisäksi puhemallilla voidaan mahdollisesti erottaa Parkinsonin tauti muista samankaltaisista taudeista kuten monisysteemiatrofiasta ja progressiivisesta supranukleaarista halvauksesta [88]. Lisätutkimukset aiheesta voisivat vielä tarkentaa mahdollisuutta erottaa samankaltaisia eri tauteja toisistaan, mutta potentiaalia on edellä esiteltyjen tutkimuksien perusteella.

Aiemmin käsitellyt sovelluskohteet – puhe, käsiala ja kävelyliike – ovat erikseen tarkkoja, ja vain muutamalla ominaisuudellakin, mutta tuloksia voitaisiin mahdollisesti vielä parantaa kouluttamalla malli kaikkien kohteiden parhaimmilla ominaisuuksilla. Vásquez-Correa et al. [52] ovat tutkimuksessaan tutkineet kävelyliikkeen, puheen sekä käsialan toimintojen aloitusta ja lopetusta. Parhain tarkkuus, 97,6%, on saatu kaikkien biosignaalien yhdistelmällä konvoluutioneuroverkkoluokittelijalla. Tutkimuksen perusteella tarkkuutta voidaan parantaa yhdistelemällä eri mittauskohteiden parhaimpia ominaisuuksia.

4.2.2 Nykyinen tilanne

Koneoppimista hyödyntävien ennustavien mallien käyttö tarjoaa automatisoidumman, kustannustehokkaamman ja potentiaalisesti tarkemman Parkinsonin taudin diagnosoinnin. Mallien avulla diagnoosi olisi myös mahdollisesti nopeampi ja seulonta halvempaa.

Tällä hetkellä koneoppimista Suomessa hyödynnetään kliinisessä käytössä pääosin avustajajärjestelmissä. Omaolo on Suomessa käytössä oleva valtakunnallinen sosiaali- ja terveydenhuollon verkkopalvelu, joka tukee oma- ja itsehoitoa sekä auttaa tarvittaessa saamaan yhteyden julkisen terveydenhuollon ammattilaisiin [89]. Duodecimin EBMEDS on kliinisen päätöksentuen palvelu [90]. Palvelu käyttää potilaiden terveystietoja, jotka on tallennettu sähköiseen potilaskertomukseen, ja yhdistää ne lääketieteelliseen tietoon. Tämän avulla se tuottaa räätälöityjä toimintaohjeita terveydenhuollon ammattilaiselle, kuten

muistutuksia, hoitoehdotuksia ja hoitosuosituslinkkejä, jotka perustuvat potilaan tilaan ja diagnooseihin liittyvään tietoon. EBMEDS-palvelu voi myös koota soveltuvia tietoja sähköisiin lomakkeisiin ja laskureihin. Palvelua voidaan käyttää reaaliaikaisen päätöksenteon lisäksi myös potilasryhmien hoito-ongelmien selvittämiseen. [90] EBMEDS sekä Omaolo ovat molemmat CE-merkittyjä lääkinnällisiä laitteita [89, 91].

Maailmalla on myös lääkäriä avustavia koneoppimista hyödyntäviä järjestelmiä käytössä [92]. Ainakin Euroopassa ja Yhdysvalloissa on virallisesti hyväksytyjä sovelluksia [93]. Maailmalla kliinisessä käytössä tällä hetkellä käytetään koneoppimista, esimerkiksi radiologiassa lääketieteellisten kuvien segmentointiin, yhdistämiseen ja diagnosoinnin apuna huomauttamaan tärkeistä löydöistä [92]. Suomessa on ainakin pään tietokonetomografiakuvien tulkinnan avustukseen käytössä e-ASPECTS-ohjelmisto, joka hyödyntää koneoppimista [93].

Parkinsonin taudin diagnosointiin koneoppimisen menetelmiä ei vielä ole kliinisessä käytössä. Menetelmät ovat vielä tutkimusvaiheessa, vaikka niissä on saatu hyviä tuloksia. Menetelmissä on potentiaalia kliiniseen käyttöön, mutta tällä hetkellä menetelmät eivät ole vielä valmiita. Tutkimuksissa mahdollisesti suurimmat parannuskohteet ovat uudelleentoistettavuuden parantaminen raportointistandardien asettamisella ja suurempaan otantaan perustuvat tutkimukset, joilla voidaan todistaa menetelmien yleistettävyyttä.

Kubota et al. [94] mukaan koneoppimismallien kliinisen käytön laillistamiseksi tarvitaan klinimetrinen menetelmien validointi. Validoinnissa osoitetaan mallin toistuvan käytön helpous kolmella tavalla. Ensimmäiseksi pitää olla tarkka parametri sairauden kliinisesti merkityksellisestä ominaisuudesta. Toiseksi pitää olla vahvistettua näyttöä siitä, että tällä parametrilla on ekologisesti merkityksellinen vaste, jossain tietyssä kliinisessä sovelluksessa. Kolmanneksi pitää olla olemassa tavoitelukualue, jolla parametri mittaa riittävää hoitovastetta. Esimerkiksi UPDRS-asteikko on huono valinta tähän, koska anturit voivat olla herkempiä ja tarkempia kuin subjektiiviset asteikot. [94] Jotta koneoppimismalli Suomessa täyttäisi lääkinnällisen laitteen vaatimukset, sillä täytyy olla CE-merkintä sekä ISO13485-sertifikaatti, joka takaa tuotekehitysprosessin ja laitteen laadun [95].

4.2.3 Tulevaisuuden näkymät

Hoitotietojen digitalisoituessa maailmanlaajuisesti on käytettävää dataa paljon, kunhan siitä saadaan tarvittava tieto eriteltyä tietoturva huomioituna. Varmasti vielä tullaan käyttämään ensisijaisesti lääkärin arviota Parkinsonin taudin diagnosointiin, varsinkin harvinaistapauksiin, joista ei ole koneoppimismalleille tarpeeksi tietoa.

Tutkimuksien ja lähivuosien nopean koneoppimismenetelmien yleistymisen perusteella voidaan arvioida, että lähitulevaisuudessa koneoppimista tullaan kasvavissa määrin käyttämään ohjaamaan henkilöitä lääkärin vastaanotolle ja tarjoamaan lääkäreille lisätietoa

sekä ehdotuksia potilaan hoitotietojen perusteella. Malleilla voidaan todennäköisesti seurata ja arvioida hoidon vastetta objektiivisesti tulevaisuudessa, kunhan menetelmät saadaan standardisoitua.

Vaikka pelkällä Parkinsonin taudin ilmaantumisella ei voida perustella laajoja tutkimuksia, voi tulevaisuudessa muiden tautien oireisiin kehitetyt paremmat diagnosointimenetelmät parantaa Parkinsonin taudin diagnosointia, kun samankaltaiset eri taudit voidaan erottaa keskenään. Laajasti mitattu data eri tautien tutkimuksiin ja menetelmiin voisi olla hyödyllistä myös Parkinsonin tautiin kehitettävissä koneoppimismalleissa. Parkinsonin tautiin kehitetyissä koneoppimismalleissa on potentiaalia toimia diagnosoinnin apuvälineenä ja hoidon vasteen arviointityökaluna, joten tulevaisuudessa, ongelmakohtien ratkaisemisen jälkeen, malleja voidaan alkaa kliinisesti käyttämään.

5. YHTEENVETO

Parkinsonin taudissa varhaisempi oikea diagnoosi olisi potilaalle todella tärkeä, sillä parhaiten potilaan elämänlaatua voidaan ylläpitää, kun oikeanlainen hoito aloitetaan ajoissa. Koneoppismalleilla varhaisia Parkinsonin taudin oireita voidaan havaita ennen selviä perinteiseen diagnoosiin viittaavia oireita. Tämän avulla Parkinsonin taudin tutkimuksiin saataisiin mittaustietoa aikaisen taudin potilailta, mikä on kriittistä uusien hoitokeinojen kehittämiseksi.

Parkinsonin tautia on mahdollista diagnosoida koneoppimisen menetelmiä hyödyntäen. Parkinsonin tautiin kehitetyillä koneoppimismalleilla on keskimääräisesti lääkäriä paremmat tarkkuus-, herkkyys- ja spesifisyysarvot. Hyötynä on myös alhaisempi diagnoosin kustannus, kun ei tarvita kalliita mittauksia diagnoosin vahvistamiseksi. Malleilla voitaisiin myös suorittaa pitkäaikaisseurantaa hoidon vasteen arvioimiseksi objektiivisesti, mikä auttaa löytämään tehokkaita hoitoja. Kuitenkin pienistä datamääristä johtuva puolueellisuus ja tutkimuksien uudelleentoistettavuus ovat vielä ongelmana koneoppimismallien kehittämiseksi kliiniseen käyttöön, siksi tarvittaisiin enemmän otantaa tutkimuksiin ja parempia raportointistandardeja.

Työssä läpikäydyistä oirekohteista (puhe, käsiala ja kävelyliike) on kaikissa kehitetty koneoppimismalleja, jotka ovat päässeet korkeisiin tarkkuuksiin. Tutkimuksissa korostuu tukivektorikone-, neuroverkko- ja k-lähin-naapuriluokittelijoiden käyttö. Parhaimpiin tuloksiin on päästy kävelyliikeominaisuuksien luokitteluun perustuvalla mallilla. Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että perinteisen diagnoosin kriteereihin kuuluvat oireet ovat yleensä vahvasti kytkettynä kävelystä nähtäviin oireisiin, josta johtuen kävelyliikkeen tutkimuksia on enemmän ja menetelmiä on optimoitu pitempään. Kaikkien sovelluskohteiden vahvuutena on niiden käyttämisen helppous koehenkilölle ja matalat kustannukset. Puhetta ja kävelyliikettä on helppo seurata, kun mittaus voidaan tehdä hyvin vapaasti, esimerkiksi kotona älypuhelimella, ilman erillistä laitteistoa. Käsialan mittaamiseen tarvitaan muutakin kuin älypuhelinia, jolloin etämittaamiseen on yleensä lainalaite, esimerkiksi piirtotabletti. Jos etämittauksen datankäsittely tapahtuu potilaan älypuhelimella, voidaan yksityisyys pitää myös suojattuna, kun raakadataa ei lähetetä minnekään.

Parkinsonin taudin silmäoireita ja niihin mahdollisesti kehitettyjä koneoppimismalleja ei tässä työssä käyty läpi, mutta ne olisivat tulevaisuutta ajatellen mielenkiintoisia tutkimus-

kohteita. Lisäksi eri oirekohteiden parhaimpia ominaisuuksia yhdistävät mallit olisivat potentiaalisia tutkimuskohteita. Tutkimuksien raportointimenetelmien standardisoiminen ja otannan suurentaminen auttavat Parkinsonin tautiin kehitettyjen koneoppimismallien siirtymistä kliiniseen käyttöön tulevaisuudessa. Koneoppimisen avulla Parkinsonin tautia olisi mahdollista alkaa diagnosoida luotettavammin ja kustannustehokkaammin.

LÄHTEET

- [1] Kalia, L. V. and Lang, A. E. Parkinson's Disease. *Lancet (London, England)* 386.9996 (Aug. 29, 2015), pp. 896–912. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- [2] Rizzo, G., Copetti, M., Arcuti, S., Martino, D., Fontana, A. and Logroscino, G. Accuracy of Clinical Diagnosis of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology* 86.6 (Feb. 9, 2016), pp. 566–576. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002350.
- [3] Lill, C. M. Genetics of Parkinson's Disease. *Molecular and Cellular Probes. Genetics of Multifactorial Diseases* 30.6 (Dec. 1, 2016), pp. 386–396. DOI: 10.1016/j.mcp.2016.11.001.
- [4] Dauer, W. and Przedborski, S. Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. *Neuron* 39.6 (Sept. 11, 2003), pp. 889–909. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00568-3.
- [5] Sipilä, J. O. T. ja Kaasinen, V. *Parkinsonin Taudin Epidemiologia Ja Genetiikka Suomessa*. 2022. URL: <https://www.duodecimlehti.fi/duo16961> (viitattu 11.11.2022).
- [6] Brabenec, L., Mekyska, J., Galaz, Z. and Rektorova, I. Speech Disorders in Parkinson's Disease: Early Diagnostics and Effects of Medication and Brain Stimulation. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 124.3 (Mar. 2017), pp. 303–334. DOI: 10.1007/s00702-017-1676-0.
- [7] Li, W., Fu, Y., Halliday, G. M. and Sue, C. M. PARK Genes Link Mitochondrial Dysfunction and Alpha-Synuclein Pathology in Sporadic Parkinson's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9 (July 6, 2021). DOI: 10.3389/fcell.2021.612476.
- [8] Noyce, A. J., Bestwick, J. P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C. H., Giovannoni, G., Lees, A. J. and Schrag, A. Meta-Analysis of Early Nonmotor Features and Risk Factors for Parkinson Disease. *Annals of Neurology* 72.6 (Dec. 2012), pp. 893–901. DOI: 10.1002/ana.23687.
- [9] Sveinbjornsdottir, S. The Clinical Symptoms of Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry* 139 (Oct. 2016), pp. 318–324. DOI: 10.1111/jnc.13691.
- [10] Borzì, L., Olmo, G., Artusi, C. A. and Lopiano, L. Detection of Freezing of Gait in People with Parkinson's Disease Using Smartphones. *2020 IEEE 44th Annual Computers, Software, and Applications Conference (COMPSAC)*. 2020 IEEE 44th Annual Computers, Software, and Applications Conference (COMPSAC). July 2020, pp. 625–635. DOI: 10.1109/COMPSAC48688.2020.0-186.

- [11] Virmani, T., Moskowitz, C. B., Vonsattel, J.-P. and Fahn, S. Clinicopathological Characteristics of Freezing of Gait in Autopsy-Confirmed Parkinson's Disease: Clinicopathologic Features of FOG in Idiopathic PD. *Movement Disorders* 30.14 (Dec. 2015), pp. 1874–1884. DOI: 10.1002/mds.26346.
- [12] Bloem, B. R., Okun, M. S. and Klein, C. Parkinson's Disease. *The Lancet* 397.10291 (June 12, 2021), pp. 2284–2303. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X.
- [13] Tarnanen, K., Pekkonen, E. ja Atula, S. *Parkinsonin Tauti*. Parkinsonin tauti. 14. toukokuuta 2019. URL: <https://www.kaypahoito.fi/khp00057> (viitattu 04.03.2022).
- [14] Berardelli, A., Wenning, G. K., Antonini, A., Berg, D., Bloem, B. R., Bonifati, V., Brooks, D., Burn, D. J., Colosimo, C., Fanciulli, A., Ferreira, J., Gasser, T., Grandas, F., Kanovsky, P., Kostic, V., Kulisevsky, J., Oertel, W., Poewe, W., Reese, J.-P., Relja, M., Ruzicka, E., Schrag, A., Seppi, K., Taba, P. and Vidailhet, M. EFNS/MDS-ES/ENS [Corrected] Recommendations for the Diagnosis of Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology* 20.1 (Jan. 2013), pp. 16–34. DOI: 10.1111/ene.12022.
- [15] Chougar, L., Pyatigorskaya, N., Degos, B., Grabli, D. and LeHéricy, S. The Role of Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Atypical Parkinsonism. *Frontiers in Neurology* 11 (2020). DOI: 10.3389/fneur.2020.00665.
- [16] Berg, D., Godau, J. and Walter, U. Transcranial Sonography in Movement Disorders. *The Lancet. Neurology* 7.11 (Nov. 2008), pp. 1044–1055. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70239-4.
- [17] Loane, C. and Politis, M. Positron Emission Tomography Neuroimaging in Parkinson's Disease. *American Journal of Translational Research* 3.4 (Aug. 15, 2011), pp. 323–341. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3158735/> (visited on 08/12/2022).
- [18] Okun, M. S. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 367.16 (Oct. 18, 2012), pp. 1529–1538. DOI: 10.1056/NEJMc1208070.
- [19] Opara, J., Małeck, A., Małeczka, E. and Socha, T. Motor Assessment in Parkinson's Disease. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM* 24.3 (Sept. 21, 2017), pp. 411–415. DOI: 10.5604/12321966.1232774.
- [20] Pekkonen, E. *Syvääivostimulaatio neurologisissa sairauksissa*. 2013. URL: <https://www.duodecimlehti.fi/duo10841> (viitattu 18.08.2022).
- [21] *UPDRS-FIN - Ammatilaisille - Parkinsonliitto ry*. URL: <https://www.parkinson.fi/palvelut/ammattilaisille/updrs-fin> (viitattu 14.03.2022).
- [22] Lees, A. J., Hardy, J. and Revesz, T. Parkinson's Disease. *The Lancet* 373.9680 (June 13–19, 2009), pp. 2055–66. URL: <https://www.proquest.com/docview/199041059/abstract/D457464953F84FBEPQ/1> (visited on 03/24/2022).
- [23] LeWitt, P. A. Levodopa Therapy for Parkinson's Disease: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Movement Disorders* 30.1 (2015), pp. 64–72. DOI: 10.1002/mds.26082.

- [24] Cosentino, C., Baccini, M., Putzolu, M., Ristori, D., Avanzino, L. and Pelosin, E. Effectiveness of Physiotherapy on Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Movement Disorders* 35.4 (Apr. 2020), pp. 523–536. DOI: 10.1002/mds.27936.
- [25] Matinolli, M., Korpelainen, J. T., Sotaniemi, K. A., Myllylä, V. V. and Korpelainen, R. Recurrent Falls and Mortality in Parkinson's Disease: A Prospective Two-Year Follow-up Study. *Acta Neurologica Scandinavica* 123.3 (Mar. 2011), pp. 193–200. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01386.x.
- [26] Paltamaa, J., Bärlund, E., Piittisjärvi, T. ja Mustonen, M. Eurooppalainen Parkinson-fysioterapian suositus (2016), s. 1–47. URL: <https://www.suomenfysioterapeutit.fi/wp-content/uploads/2018/01/Parkinson-suositus2016w.pdf> (viitattu 27.08.2023).
- [27] Volkmann, J., Herzog, J., Kopper, F. and Deuschl, G. Introduction to the Programming of Deep Brain Stimulators. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 17 Suppl 3 (2002), S181–187. DOI: 10.1002/mds.10162.
- [28] Ramig, L., Halpern, A., Spielman, J., Fox, C. and Freeman, K. Speech Treatment in Parkinson's Disease: Randomized Controlled Trial (RCT). *Movement Disorders* 33.11 (2018), pp. 1777–1791. DOI: 10.1002/mds.27460.
- [29] Behrman, A., Cody, J., Chitnis, S. and Elandary, S. Dysarthria Treatment for Parkinson's Disease: One-Year Follow-up of SPEAK OUT!® with the LOUD Crowd®. *Logopedics Phoniatrics Vocology* 47.4 (Oct. 2, 2022), pp. 271–278. DOI: 10.1080/14015439.2021.1958001.
- [30] *Speech and Language Therapy*. URL: <https://www.parkinsonseurope.org/living-well/therapies/therapists-and-multidisciplinary-care/speech-and-language-therapy/> (visited on 06/07/2023).
- [31] Bjornestad, A., Tysnes, O.-B., Larsen, J. P. and Alves, G. Loss of Independence in Early Parkinson Disease: A 5-Year Population-Based Incident Cohort Study. *Neurology* 87.15 (Oct. 11, 2016), pp. 1599–1606. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003213.
- [32] Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J. G., Leenders, K. L., Eshuis, S., Booij, J., Dluzen, D. E. and Horstink, M. W. I. M. Gender Differences in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78.8 (Aug. 1, 2007), pp. 819–824. DOI: 10.1136/jnnp.2006.103788.
- [33] Beiske, A. G., Loge, J. H., Rønningen, A. and Svensson, E. Pain in Parkinson's Disease: Prevalence and Characteristics. *PAIN®* 141.1 (Jan. 1, 2009), pp. 173–177. DOI: 10.1016/j.pain.2008.12.004.
- [34] Janiesch, C., Zschech, P. and Heinrich, K. Machine Learning and Deep Learning. *Electronic Markets* 31.3 (Sept. 1, 2021), pp. 685–695. DOI: 10.1007/s12525-021-00475-2.

- [35] Mei, J., Desrosiers, C. and Frasnelli, J. Machine Learning for the Diagnosis of Parkinson's Disease: A Review of Literature. *Frontiers in Aging Neuroscience* 13 (2021). DOI: 10.3389/fnagi.2021.633752.
- [36] Brownlee, J. *14 Different Types of Learning in Machine Learning*. Machine Learning Mastery. Nov. 10, 2019. URL: <https://machinelearningmastery.com/types-of-learning-in-machine-learning/> (visited on 05/10/2022).
- [37] Neittaanmäki, P., Tuominen, H., Äyrämö, S. ja Vähäkainu, P. Tekoäly ja terveydenhuolto Suomessa. *Tekoäly ja terveydenhuolto Suomessa*. Vol. 1–4. Jyväskylän yliopiston IT-tiedekunta, 2019, s. 11–25. ISBN: 978-951-39-7709-2. URL: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-39-7709-2> (viitattu 10.05.2022).
- [38] *Sensitivity and Specificity of Machine Learning*. Deepchecks. URL: <https://deepchecks.com/glossary/sensitivity-and-specificity-of-machine-learning/> (visited on 04/03/2023).
- [39] Breiman, L. Random Forests. *Machine Learning* 45.1 (Oct. 1, 2001), pp. 5–32. DOI: 10.1023/A:1010933404324.
- [40] Sahu, L., Sharma, R., Sahu, I., Das, M., Sahu, B. and Kumar, R. Efficient Detection of Parkinson's Disease Using Deep Learning Techniques over Medical Data. *Expert Systems* 39.3 (2022), e12787. DOI: 10.1111/exsy.12787.
- [41] Brownlee, J. *Basic Concepts in Machine Learning*. Machine Learning Mastery. Dec. 24, 2015. URL: <https://machinelearningmastery.com/basic-concepts-in-machine-learning/> (visited on 05/09/2022).
- [42] *H2O AutoML: Automatic Machine Learning — H2O 3.42.0.1 Documentation*. URL: <https://docs.h2o.ai/h2o/latest-stable/h2o-docs/automl.html> (viitattu 06.07.2023).
- [43] Dash, S., Shakyawar, S. K., Sharma, M. and Kaushik, S. Big Data in Healthcare: Management, Analysis and Future Prospects. *Journal of Big Data* 6.1 (June 19, 2019), p. 54. DOI: 10.1186/s40537-019-0217-0.
- [44] Holzinger, A. Machine Learning for Health Informatics. *Machine Learning for Health Informatics*. Toim. A. Holzinger. Vol. 9605. Cham: Springer International Publishing, 2016, s. 1–24. ISBN: 978-3-319-50477-3 978-3-319-50478-0. DOI: 10.1007/978-3-319-50478-0_1.
- [45] McMurray, S. and Sodhro, A. H. A Study on ML-Based Software Defect Detection for Security Traceability in Smart Healthcare Applications. *Sensors* 23.7 (Mar. 26, 2023), p. 3470. DOI: 10.3390/s23073470.
- [46] Watson, D. S., Krutzinna, J., Bruce, I. N., Griffiths, C. E., McInnes, I. B., Barnes, M. R. and Floridi, L. Clinical Applications of Machine Learning Algorithms: Beyond the Black Box. *BMJ : British Medical Journal (Online)* 364 (Mar. 12, 2019). DOI: 10.1136/bmj.1886.
- [47] *Substra Documentation — Substra 0.30.0 Documentation*. URL: <https://docs.substra.org/en/stable/> (viitattu 17.08.2023).

- [48] Prince, J., Andreotti, F. and De Vos, M. Multi-Source Ensemble Learning for the Remote Prediction of Parkinson's Disease in the Presence of Source-Wise Missing Data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 66.5 (May 2019), pp. 1402–1411. DOI: 10.1109/TBME.2018.2873252.
- [49] Babrak, L. M., Menetski, J., Rebhan, M., Nisato, G., Zinggeler, M., Brasier, N., Baerenfaller, K., Brenzikofer, T., Baltzer, L., Vogler, C., Gschwind, L., Schneider, C., Streiff, F., Groenen, P. M. and Miho, E. Traditional and Digital Biomarkers: Two Worlds Apart? *Digital Biomarkers* 3.2 (Aug. 16, 2019), pp. 92–102. DOI: 10.1159/000502000.
- [50] Kaiwen, D., Li, Y., Hanrui, Z., Wang, J., Albin, R. L., Yuanfang, G. and Link to external site, t. link will open in a new window. Heterogeneous Digital Biomarker Integration Out-Performs Patient Self-Reports in Predicting Parkinson's Disease. *Communications Biology* 5.1 (2022). DOI: 10.1038/s42003-022-03002-x.
- [51] Frid, A., Safra, E. J., Hazan, H., Lokey, L. L., Hilu, D., Manevitz, L., Ramig, L. O. and Sapir, S. Computational Diagnosis of Parkinson's Disease Directly from Natural Speech Using Machine Learning Techniques. *2014 IEEE International Conference on Software Science, Technology and Engineering*. 2014 IEEE International Conference on Software Science, Technology and Engineering. June 2014, pp. 50–53. DOI: 10.1109/SWSTE.2014.17.
- [52] Vásquez-Correa, J. C., Arias-Vergara, T., Orozco-Arroyave, J. R., Eskofier, B., Klucken, J. and Nöth, E. Multimodal Assessment of Parkinson's Disease: A Deep Learning Approach. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 23.4 (July 2019), pp. 1618–1630. DOI: 10.1109/JBHI.2018.2866873.
- [53] Harel, B., Cannizzaro, M. and Snyder, P. J. Variability in Fundamental Frequency during Speech in Prodromal and Incipient Parkinson's Disease: A Longitudinal Case Study. *Brain and Cognition* 56.1 (Oct. 1, 2004), pp. 24–29. DOI: 10.1016/j.bandc.2004.05.002.
- [54] Laganas, C., Iakovakis, D., Hadjidimitriou, S., Charisis, V., Dias, S. B., Bostantzopoulou, S., Katsarou, Z., Klingelhoefer, L., Reichmann, H., Trivedi, D., Chaudhuri, K. R. and Hadjileontiadis, L. J. Parkinson's Disease Detection Based on Running Speech Data From Phone Calls. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 69.5 (May 2022), pp. 1573–1584. DOI: 10.1109/TBME.2021.3116935.
- [55] Sztahó, D. and Valálik, I. Speech Fluency Measurement of Patients with Parkinson's Disease by Forward-Backward Divergence Segmentation. *2019 10th IEEE International Conference on Cognitive Infocommunications (CogInfoCom)*. 2019 10th IEEE International Conference on Cognitive Infocommunications (CogInfoCom). Oct. 2019, pp. 295–300. DOI: 10.1109/CogInfoCom47531.2019.9090001.

- [56] Hoq, M., Uddin, M. N. and Park, S.-B. Vocal Feature Extraction-Based Artificial Intelligent Model for Parkinson's Disease Detection. *Diagnostics* 11.6 (6 June 2021), p. 1076. DOI: 10.3390/diagnostics11061076.
- [57] Montaña, D., Campos-Roca, Y. and Pérez, C. J. A Diadochokinesis-based Expert System Considering Articulatory Features of Plosive Consonants for Early Detection of Parkinson's Disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 154 (Feb. 1, 2018), pp. 89–97. DOI: 10.1016/j.cmpb.2017.11.010.
- [58] Almeida, J. S., Rebouças Filho, P. P., Carneiro, T., Wei, W., Damaševičius, R., Maskeliūnas, R. and de Albuquerque, V. H. C. Detecting Parkinson's Disease with Sustained Phonation and Speech Signals Using Machine Learning Techniques. *Pattern Recognition Letters* 125 (July 1, 2019), pp. 55–62. DOI: 10.1016/j.patrec.2019.04.005.
- [59] Tsanas, A., Little, M. A., McSharry, P. E., Spielman, J. and Ramig, L. O. Novel Speech Signal Processing Algorithms for High-Accuracy Classification of Parkinson's Disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 59.5 (May 2012), pp. 1264–1271. DOI: 10.1109/TBME.2012.2183367.
- [60] Yu, Q., Ma, Y. and Li, Y. Enhancing Speech Recognition for Parkinson's Disease Patient Using Transfer Learning Technique. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Science)* 27.1 (Feb. 2022), pp. 90–98. DOI: 10.1007/s12204-021-2376-3.
- [61] Dinesh, A. and He, J. Using Machine Learning to Diagnose Parkinson's Disease from Voice Recordings. *2017 IEEE MIT Undergraduate Research Technology Conference (URTC)*. 2017 IEEE MIT Undergraduate Research Technology Conference (URTC). Nov. 2017, pp. 1–4. DOI: 10.1109/URTC.2017.8284216.
- [62] Kumar, T., Sharma, P. and Prakash, N. Comparison of Machine Learning Models for Parkinson's Disease Prediction. *2020 11th IEEE Annual Ubiquitous Computing, Electronics & Mobile Communication Conference (UEMCON)*. 2020 11th IEEE Annual Ubiquitous Computing, Electronics & Mobile Communication Conference (UEMCON). Oct. 2020, pp. 0195–0199. DOI: 10.1109/UEMCON51285.2020.9298033.
- [63] Cobbah, W. and Fairhurst, M. Computer Analysis of Handwriting Dynamics during Dopamimetic Tests in Parkinson's Disease. *Proceedings of the 26th Euromicro Conference. EUROMICRO 2000. Informatics: Inventing the Future*. Proceedings of the 26th Euromicro Conference. EUROMICRO 2000. Informatics: Inventing the Future. Vol. 2. Sept. 2000, 414–418 vol.2. DOI: 10.1109/EURMIC.2000.874521.
- [64] Thomas, M., Lenka, A. and Kumar Pal, P. Handwriting Analysis in Parkinson's Disease: Current Status and Future Directions. *Movement Disorders Clinical Practice* 4.6 (2017 Nov-Dec), pp. 806–818. DOI: 10.1002/mdc3.12552.
- [65] Castrillón, R., Acien, A., Orozco-Arroyave, J., Morales, A., Vargas, J., Vera-Rodríguez, R., Fierrez, J., Ortega-García, J. and Villegas, A. Characterization of the Handwriting Skills as a Biomarker for Parkinson's Disease. *2019 14th IEEE International*

- Conference on Automatic Face & Gesture Recognition (FG 2019)*. 2019 14th IEEE International Conference on Automatic Face & Gesture Recognition (FG 2019). May 2019, pp. 1–5. DOI: 10.1109/FG.2019.8756508.
- [66] Arraziqi, D., Sardjono, T. A., Miawarni, H. and Purnomo, M. H. Detection of Parkinson's Disease at The Level of Motor Experiences of Daily Living Using Spiral Handwriting. *2020 International Conference on Computer Engineering, Network, and Intelligent Multimedia (CENIM)*. 2020 International Conference on Computer Engineering, Network, and Intelligent Multimedia (CENIM). Nov. 2020, pp. 39–46. DOI: 10.1109/CENIM51130.2020.9297932.
- [67] Zham, P., Arjunan, S. P., Raghav, S. and Kumar, D. K. Efficacy of Guided Spiral Drawing in the Classification of Parkinson's Disease. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 22.5 (Sept. 2018), pp. 1648–1652. DOI: 10.1109/JBHI.2017.2762008.
- [68] Drotár, P., Mekyska, J., Smékal, Z., Rektorová, I., Masarová, L. and Faundez-Zanuy, M. Prediction Potential of Different Handwriting Tasks for Diagnosis of Parkinson's. *2013 E-Health and Bioengineering Conference (EHB)*. 2013 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). Nov. 2013, pp. 1–4. DOI: 10.1109/EHB.2013.6707378.
- [69] Nolzco-Flores, J. A., Faundez-Zanuy, M., De La Cueva, V. M. ja Mekyska, J. Exploiting Spectral and Cepstral Handwriting Features on Diagnosing Parkinson's Disease. *IEEE Access* 9 (2021), s. 141599–141610. DOI: 10.1109/ACCESS.2021.3119035.
- [70] Kurt, İ., Ulukaya, S. and Erdem, O. Classification of Parkinson's Disease Using Dynamic Time Warping. *2019 27th Telecommunications Forum (FOR)*. 2019 27th Telecommunications Forum (FOR). Nov. 2019, pp. 1–4. DOI: 10.1109/TELFOR48224.2019.8971180.
- [71] Chakraborty, S., Aich, S., Jong-Seong-Sim, Han, E., Park, J. and Kim, H.-C. Parkinson's Disease Detection from Spiral and Wave Drawings Using Convolutional Neural Networks: A Multistage Classifier Approach. *2020 22nd International Conference on Advanced Communication Technology (ICACT)*. 2020 22nd International Conference on Advanced Communication Technology (ICACT). Feb. 2020, pp. 298–303. DOI: 10.23919/ICACT48636.2020.9061497.
- [72] Lee, C.-N., Fong, V. H., Chu, Y.-T., Cheng, L., Chuang, H.-W. and Lo, C.-Y. A Wearable Device Of Gait Tracking For Parkinson'S Disease Patients. *2018 International Conference on Machine Learning and Cybernetics (ICMLC)*. 2018 International Conference on Machine Learning and Cybernetics (ICMLC). Vol. 2. July 2018, pp. 462–466. DOI: 10.1109/ICMLC.2018.8527011.
- [73] Uchida, K., Hirayama, M., Yamashita, F., Hori, N., Nakamura, T. and Sobue, G. Tremor Is Attenuated during Walking in Essential Tremor with Resting Tremor but

- Not Parkinsonian Tremor. *Journal of Clinical Neuroscience* 18.9 (Sept. 2011), pp. 1224–1228. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.12.053.
- [74] Oung, Q. W., Basah, S. N., Muthusamy, H., Vijejan, V., Lee, H., Khairunizam, W., Bakar, S. A., Razlan, Z. M. and Ibrahim, Z. Objective Evaluation of Freezing of Gait in Patients with Parkinson's Disease through Machine Learning Approaches. *2018 International Conference on Computational Approach in Smart Systems Design and Applications (ICASSDA)*. 2018 International Conference on Computational Approach in Smart Systems Design and Applications (ICASSDA). Aug. 2018, pp. 1–7. DOI: 10.1109/ICASSDA.2018.8477606.
- [75] Mikos, V., Heng, C.-H., Tay, A., Chia, N. S. Y., Koh, K. M. L., Tan, D. M. L. ja Au, W. L. Real-Time Patient Adaptivity for Freezing of Gait Classification Through Semi-Supervised Neural Networks. *2017 16th IEEE International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA)*. 2017 16th IEEE International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA). Joulukuu 2017, s. 871–876. DOI: 10.1109/ICMLA.2017.00–46.
- [76] Kim, H., Lee, H. J., Lee, W., Kwon, S., Kim, S. K., Jeon, H. S., Park, H., Shin, C. W., Yi, W. J., Jeon, B. S. and Park, K. S. Unconstrained Detection of Freezing of Gait in Parkinson's Disease Patients Using Smartphone. *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Aug. 2015, pp. 3751–3754. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319209.
- [77] Mazilu, S., Hardegger, M., Zhu, Z., Roggen, D., Tröster, G., Plotnik, M. and Hausdorff, J. M. Online Detection of Freezing of Gait with Smartphones and Machine Learning Techniques. *2012 6th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare (PervasiveHealth) and Workshops*. 2012 6th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare (PervasiveHealth) and Workshops. May 2012, pp. 123–130. DOI: 10.4108/icst.pervasivehealth.2012.248680.
- [78] Abujrida, H., Agu, E. and Pahlavan, K. Smartphone-Based Gait Assessment to Infer Parkinson's Disease Severity Using Crowdsourced Data. *2017 IEEE Healthcare Innovations and Point of Care Technologies (HI-POCT)*. 2017 IEEE Healthcare Innovations and Point of Care Technologies (HI-POCT). Nov. 2017, pp. 208–211. DOI: 10.1109/HIC.2017.8227621.
- [79] Juutinen, M., Wang, C., Zhu, J., Haladjian, J., Ruokolainen, J., Puustinen, J. and Vehkaoja, A. Parkinson's Disease Detection from 20-Step Walking Tests Using Inertial Sensors of a Smartphone: Machine Learning Approach Based on an Observational Case-Control Study. *PLOS ONE* 15.7 (July 23, 2020). Ed. by S. I. Dimitriadis, e0236258. DOI: 10.1371/journal.pone.0236258.

- [80] Zhan, A., Mohan, S., Tarolli, C., Schneider, R. B., Adams, J. L., Sharma, S., Elson, M. J., Spear, K. L., Glidden, A. M., Little, M. A., Terzis, A., Dorsey, E. R. and Saria, S. Using Smartphones and Machine Learning to Quantify Parkinson Disease Severity: The Mobile Parkinson Disease Score. *JAMA Neurology* 75.7 (July 1, 2018), pp. 876–880. DOI: 10.1001/jamaneuro1.2018.0809.
- [81] Guo, R., Cheng, X., Hou, Z.-C., Ma, J.-Z., Zheng, W.-Q., Wu, X.-M., Jiang, D., Pan, Y. and Ren, T.-L. A Shoe-Integrated Sensor System for Long- Term Center of Pressure Evaluation. *IEEE Sensors Journal* 21.23 (Dec. 2021), pp. 27037–27044. DOI: 10.1109/JSEN.2021.3116249.
- [82] Aversano, L., Bernardi, M. L., Cimitile, M. and Pecori, R. Early Detection of Parkinson Disease Using Deep Neural Networks on Gait Dynamics. *2020 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*. 2020 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). July 2020, pp. 1–8. DOI: 10.1109/IJCNN48605.2020.9207380.
- [83] Riasi, A. and Delrobaei, M. Automatic Classification of Parkinson's Disease Using Best Parameters of Forward and Backward Walking. *2021 29th Iranian Conference on Electrical Engineering (ICEE)*. 2021 29th Iranian Conference on Electrical Engineering (ICEE). May 2021, pp. 939–942. DOI: 10.1109/ICEE52715.2021.9544394.
- [84] Moon, S., Song, H.-J., Sharma, V. D., Lyons, K. E., Pahwa, R., Akinwuntan, A. E. and Devos, H. Classification of Parkinson's Disease and Essential Tremor Based on Balance and Gait Characteristics from Wearable Motion Sensors via Machine Learning Techniques: A Data-Driven Approach. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 17.1 (Dec. 2020), p. 125. DOI: 10.1186/s12984-020-00756-5.
- [85] Chén, O. Y., Lipsmeier, F., Phan, H., Prince, J., Taylor, K. I., Gossens, C., Lindemann, M. and Vos, M. de. Building a Machine-Learning Framework to Remotely Assess Parkinson's Disease Using Smartphones. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 67.12 (Dec. 2020), pp. 3491–3500. DOI: 10.1109/TBME.2020.2988942.
- [86] Van der Hoorn, A., Bartels, A. L., Leenders, K. L. and de Jong, B. M. Handedness and Dominant Side of Symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 17.1 (Jan. 1, 2011), pp. 58–60. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.10.002.
- [87] Banaie, M., Pooyan, M. and Mikaili, M. Introduction and Application of an Automatic Gait Recognition Method to Diagnose Movement Disorders That Arose of Similar Causes. *Expert Systems with Applications* 38.6 (June 1, 2011), pp. 7359–7363. DOI: 10.1016/j.eswa.2010.12.091.
- [88] Tykalova, T., Rusz, J., Klempir, J., Cmejla, R. and Ruzicka, E. Distinct Patterns of Imprecise Consonant Articulation among Parkinson's Disease, Progressive Supranu-

- clear Palsy and Multiple System Atrophy. *Brain and Language* 165 (Feb. 2017), pp. 1–9. DOI: 10.1016/j.bandl.2016.11.005.
- [89] DigiFinland. *Omaolo*. URL: <https://www.omaolo.fi> (viitattu 09.08.2023).
- [90] *EBMEDS® Clinical Decision Support – Duodecim | EBMEDS*. URL: <https://www.ebmeds.org/en/products/products-for-professionals/ebmeds-decision-support/> (viitattu 04.04.2023).
- [91] *Duodecim Päätöksentuki sertifioitu lääkintälaitteasetuksen mukaiseksi laitteeksi*. 22. maaliskuuta 2023. URL: <https://www.duodecim.fi/2023/03/14/duodecim-paatoksentuki-sertifioitu-laakintalaitteasetuksen-mukaiseksi-laitteeksi/> (viitattu 04.04.2023).
- [92] Wang, S. and Summers, R. M. Machine Learning and Radiology. *Medical Image Analysis* 16.5 (July 2012), pp. 933–951. DOI: 10.1016/j.media.2012.02.005.
- [93] Huhtanen, H., Hirvonen, J., Karlsson, A. ja Nyman, M. *Tekoäly Radiologiassa*. 2020. URL: <https://www.duodecimlehti.fi/duo15753> (viitattu 08.09.2023).
- [94] Kubota, K. J., Chen, J. A. and Little, M. A. Machine Learning for Large-Scale Wearable Sensor Data in Parkinson’s Disease: Concepts, Promises, Pitfalls, and Futures. *Movement Disorders* 31.9 (2016), pp. 1314–1326. DOI: 10.1002/mds.26693.
- [95] *Lääkinnälliset laitteet ja CE-merkintä Terveyskylässä | Terveyskylä.fi*. 18. maaliskuuta 2022. URL: <https://www.terveyskyla.fi:443/tietoa-terveyskyl%C3%A4st%C3%A4/1%C3%A4%C3%A4kinn%C3%A4lliset-laitteet-ja-ce-merkint%C3%A4-terveyskyl%C3%A4ss%C3%A4> (viitattu 07.09.2023).