

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Nuevas tecnologías para la evaluación objetiva y la asistencia
de pacientes con temblor esencial**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Roberto López Blanco

DIRECTORES

Álvaro Sánchez Ferro
Jesús Hernández Gallego
Julián Benito León

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE INVESTIGACIÓN EN

CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Nuevas tecnologías para la evaluación objetiva y la asistencia
de pacientes con temblor esencial**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

DEFENDIDA POR

Roberto López Blanco

DIRECTORES

Álvaro Sánchez Ferro

Jesús Hernández Gallego

Julián Benito León

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE INVESTIGACIÓN EN

CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Nuevas tecnologías para la evaluación objetiva y la asistencia
de pacientes con temblor esencial**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

D. Roberto López Blanco

Vº Bueno del Director:

D. Álvaro Sánchez Ferro

Vº Bueno del Director:

D. Jesús Hernández Gallego

Vº Bueno del Director:

D. Julián Benito León

Vº Bueno del Doctorando:

D. Roberto López Blanco



Álvaro Sánchez Ferro, Neurólogo investigador en Trastornos del movimiento, del Centro Integral de Neurociencias (CINAC), Móstoles, Madrid, Doctor en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas por la Universidad Complutense de Madrid, Coordinador del Comité Ad – Hoc de Nuevas Tecnologías Sociedad Española de Neurología, y miembro del Grupo de trabajo en tecnología en la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento.

Jesús Hernández Gallego, Jefe de Sección del Departamento de Neurología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid y profesor titular en el Departamento de Medicina, Facultad de Medicina en la Universidad Complutense de Madrid.

Julián Benito León, Neurólogo en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid e investigador del Instituto de Investigación 12 de Octubre, así como miembro de CIBERNED-5.

INFORMAN QUE: el doctorando D. ROBERTO LÓPEZ BLANCO ha realizado, bajo su dirección, en el Departamento de Medicina y en el Hospital Universitario 12 de Octubre de la Comunidad de Madrid, un trabajo que lleva por título “Nuevas tecnologías para la evaluación objetiva y la asistencia de pacientes con temblor esencial” y autorizan su presentación para optar al Grado de Doctor en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas.

Y para que así conste, expiden y firman el presente informe, en Madrid, Marzo 2020.

Dr. Álvaro Sánchez Ferro

Dr. Jesús Hernández Gallego

Dr. Julián Benito León

A mi luz,
a mi princesa,
a mi familia.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Lucía, mi mujer, por ser mi compañera de viaje y el faro que alumbra esta travesía vital y doctoral, desde nuestro idílico y novelesco encuentro en un aula de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Admiro su capacidad para saber llevar, durante tanto tiempo a un estudiante de Medicina *aplicado*, posteriormente MIR, pasando por neurólogo desempleado al final de residencia, hasta mi reciente situación de “*publicator*” en pluriactividad, inicialmente con horario guardián, pasando por neurólogo de *campo* en Villa del Prado, y actualmente como villalbino y mostoleño de acogida. Gracias por tu apoyo durante esta larga travesía, pese a las interminables charlas científicas improvisadas en cualquier reunión de amigos con las que has tenido que lidiar, así como también por el esfuerzo familiar que exige mi profesión. Has sido y eres mi estímulo para surcar los mares contra viento y marea.

A nuestra princesa Carmen que, como buena patrona de los marineros, ayuda a su padre a navegar. Es un ángel caído del cielo, que aunque ahora sólo diga papá, mamá y algún *bla bla*, diría que su padre deje ya de tanto hablar. Es un tesoro, difícil de guardar, pero estoy seguro que pronto, igual que su padre, no podrá parar.

Quiero agradecer a mis padres M^a Eulogia y José Ramón, la formación que me han brindado desde que comencé este largo viaje académico que hoy en día conlleva un hijo médico. Ellos, desde bien pequeño me han enseñado el valor real de las cosas, y que quien quiere algo en la vida tiene que conseguirlo a través de la constancia de su propio trabajo. Desde Bachillerato han apoyado todas mis decisiones académicas y laborales, como por ejemplo, el hacerme médico pese al relativo declive de la profesión en 2004-2010, el momento en que decidí ser Neurólogo, la búsqueda incansable de un puesto de trabajo, la realización de un máster, y finalmente, la elaboración de la presente tesis doctoral. Gracias por ayudarme y facilitarme esta dura y costosa travesía, sin vosotros no hubiera sido posible.

A mi hermano José Ramón, que es mi modelo de científico y primer Doctor de la familia. Una de sus virtudes es su capacidad de generar y aplicar conocimiento para mejorar nuestra vida, ejemplos son cómo enseñarme a manejar el *MS-DOS* cuando aún era muy niño, cómo poner un localizador *GPS home-made & low cost* a tu coche en un momento en el que el mundo aún estaba empezando vislumbrar que era un *smartphone*, hasta generar avances en el mundo bioinformático, bioquímico y biomolecular que se publican en *Nature o Science*, e innovando y generando patentes en otros ámbitos pendientes de explotar. Sin duda, la

ciencia corre por su ADN, y me ha enseñado a apreciarla en todas sus vertientes. Como se puede apreciar, gran parte de mi interés por la ciencia y tecnología, sin duda alguna, es influencia suya. Gracias hermano.

A mis directores de tesis, por haberme guiado en este camino de la tesis doctoral. En especial a Álvaro, ya que son varias las circunstancias que nos unen, la primera nuestra Galicia natal. Desde que nos encontramos en el Hospital 12 de Octubre, recuerdo su generosidad por orientarnos a las nuevas generaciones de neurólogos, siempre alentándonos a progresar y ensalzando nuestra valiosa formación clínica en neurología. Nuestra pasión por los trastornos del movimiento y la tecnología nos condujo a congeniar. Sin duda, Álvaro, eres uno de los pilares importantes y *culpables* de esta tesis doctoral. Jesús y Julián, gracias también por transmitirme vuestro conocimiento en vuestras distintas vertientes docente, clínica e investigadora, desde que era un joven aprendiz, así como a ti Julián el haberme conseguido trabajo cuando más lo necesitaba.

Especialmente, tengo que agradecer a las partes implicadas en el proyecto NetMD (Plataforma para el seguimiento de los trastornos del movimiento) que complementaron con su conocimiento tecnológico, el sustrato sobre el que he podido desarrollar mi proyecto de tesis doctoral. Agradezco al equipo de ingeniería del Centro de Automática y Robótica del CSIC, formado por Eduardo Rocon, M^a Dolores del Castillo, Miguel Velasco, Julio Lora, Juan Gallego por su valiosa contribución en los distintos estudios presentados en esta tesis doctoral. Quiero agradecer además, a Jesús González de la Aleja su contribución en el último trabajo de esta tesis doctoral así como su implicación docente. A su vez, merece ser reconocida la colaboración relativa al desarrollo de las aplicaciones para *smartphone* y *smartwatch* en el proyecto de la empresa tecnológica Experis, y el consejo estadístico de David Lora de la Unidad de Investigación y Soporte Científico del Instituto Investigación 12 de Octubre. No es menos importante incluir en mis agradecimientos a los pacientes que prestaron su tiempo para la realización de las investigaciones presentadas en esta tesis doctoral.

Sería faltar a la verdad, no mencionar la influencia tecnológica absorbida por difusión pasiva y en ocasiones activa, de las numerosas tertulias familiares, con mi tío y mi primo Ernesto, sobre ciencia, telecomunicaciones y tratamiento de datos. Al igual que con mi padre, los tres comparten, en sus distintas épocas y distintos ámbitos de la ingeniería, el haber contribuido con su trabajo a lo que hoy es el fascinante y complejo mundo de las telecomunicaciones,

desde la telefonía analógica que mi tío Ernesto expone con orgullo en el “Museo Didáctico de las Telecomunicaciones” de A Coruña, pasando por las redes de fibra óptica que mi padre José Ramón ayudó a desarrollar, hasta la miniaturización que hoy se ha conseguido con los teléfonos inteligentes. A todos vosotros, muchas gracias por haberme mostrado el interesante mundo tecnológico de las telecomunicaciones... aunque al final acabé haciéndome médico.

Agradecer cómo no, a mis amigos de la universidad, Miguel, Enrique, Fran y Pablo, por este viaje médico en el que nos conocimos, y hoy compartimos nuestro quehacer profesional desde nuestras distintas especialidades. Todos sois para mí, además de grandes amigos y personas, modelo de trabajo y ejemplo a seguir en el mundo de la medicina.

A Jaime Herreros, mi mentor y amigo por excelencia, consiguió transmitirme su pasión por la neurología, y hacerme ver que la complejidad del cerebro es lo más atractivo de nuestra especialidad. Confieso que a él, le debo mi primera punción lumbar cuando sólo era un estudiante. Sin duda, pusiste el primer trocar, martillo y diapasón de mi sendero neurológico.

Agradezco encarecidamente a mis residentes mayores, Antonio, Sara, Michele, Rosa, Ángela, David, Paco, a los adjuntos jóvenes Juan Pablo, Álex y Fernando por haberme enseñado gran parte de la neurología que hoy practico, y además haber conseguido mostrar el buen camino a los residentes más pequeños. A mis co-Rs Carlos, Lucía y Marta, y a los residentes más jóvenes, por haber compartido verdaderas e interminables *sesiones* de neurología en cualquier ámbito y bar, formando una gran *piña* neurológica.

A los tutores y adjuntos docentes de neurología del Hospital 12 de Octubre, en especial a Juan Ruiz, que ha sido la insignia de la neurología clínica de numerosas generaciones. A su vez, a los neurólogos del Hospital Príncipe de Asturias, en especial a Ana Rojo, por contribuir a mi formación en trastornos del movimiento.

Al resto de mi familia gallega de Redes y sus ramificaciones murcianas y sevillanas. A mi familia política de Leganés y Lucillos. Al resto de mis amigos de Alcorcón y Leganés, por haberme acompañado en este viaje, que aunque largo, merece la pena celebrar. Gracias a todos.

No quiero acabar esta sección sin olvidarme de aquéllos que han formado parte de mi vida, pero lamentablemente ya no están: mis abuelos, Regino y Eulogia, Santiago y Soledad, mi tía Genoveva, mi primo Agostiño y mi abuelo político Victoriano. Gracias de verdad.

Con estos versos de la Canción del Pirata de José Espronceda que tanto ha influido en mi vida académica, asistencial e investigadora me dispongo a continuar.

*“Con diez cañones por banda,
viento en popa a toda vela,
no corta el mar, sino vuela,
un velero bergantín; ...”*

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	21
ÍNDICE DE TABLAS	23
ABREVIATURAS.....	25
RESUMEN	27
ABSTRACT.....	31
1. INTRODUCCIÓN.....	35
1.1. Etiología y fisiopatología	35
1.2. Sintomatología y diagnóstico de temblor esencial	36
1.3. Métodos y sistemas de medición de temblor	39
1.3.1. Escalas clínicas validadas	40
1.3.2. Sistemas de medición objetiva	41
1.3.3. Progreso en los métodos de análisis de los datos biomédicos..	46
1.4. Tratamiento y sistemas de asistencia al temblor	46
1.5. Implicaciones de las nuevas tecnologías investigadas en este trabajo en el campo del temblor	49
1.6. Potencial de este trabajo.....	49
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
2.1. Hipótesis:	53
2.1.1. Hipótesis conceptual	53
2.1.2. Hipótesis específicas.....	53
2.2. Objetivos.....	54
2.2.1. Primarios	54

2.2.2.	Secundarios.....	54
3.	MÉTODOS	57
3.1.	Población de Estudio.....	57
3.2.	Estimación del tamaño muestral.....	58
3.3.	Tecnología utilizada en los estudios	61
3.4.	Descripción de las tareas y de los métodos de evaluación clínica ..	62
3.5.	Consideraciones éticas del proyecto.....	66
3.6.	Test estadísticos a utilizar	67
4.	RESULTADOS	73
4.1.	Evaluación de la intensidad de temblor. (López-Blanco, Velasco, <i>et al.</i> , 2018).....	73
4.2.	Evaluación de la interacción con pantallas táctiles. (López-Blanco, Benito-León, <i>et al.</i> , 2018).....	83
4.3.	Evaluación del efecto de la estimulación vibratoria aferente sobre el temblor. (Lora-Millán, López Blanco, <i>et al.</i> , 2019)	94
5.	DISCUSIÓN	119
5.1.	Estudio 1: Evaluación de la intensidad de temblor de reposo, postural y cinético mediante un <i>smartwatch</i> adaptado.....	119
5.1.1.	Hallazgos fundamentales	120
5.1.2.	Consideraciones metodológicas y clínicas sobre la medición de temblor mediante <i>smartwatch</i>	121
5.1.3.	Implicaciones prácticas de la medición de temblor con <i>smartwatches</i> y futuros pasos.	123
5.2.	Estudio 2: Evaluación de la interacción con pantallas táctiles	124
5.2.1.	Hallazgos fundamentales	124

5.2.2.	Consideraciones metodológicas y clínicas sobre la evaluación de la interacción con pantallas táctiles de <i>smartphones</i>	125
5.2.3.	Implicaciones prácticas de la evaluación de la interacción con pantallas táctiles y futuros pasos.....	127
5.3.	Estudio 3: Evaluación del efecto de la estimulación vibratoria aferente sobre el temblor	128
5.3.1.	Hallazgos fundamentales	128
5.3.2.	Consideraciones metodológicas y clínicas del efecto de la estimulación vibratoria aferente sobre el temblor	129
5.3.3.	Implicaciones prácticas del efecto de la estimulación vibratoria aferente sobre el temblor y futuros pasos.....	134
5.4.	Relevancia de los estudios con resultados negativos	135
5.5.	Desarrollo y regulaciones de las nuevas tecnologías aplicadas a la evaluación objetiva y asistencia de pacientes con temblor esencial	136
5.6.	Retos de las nuevas tecnologías trasladables al campo de temblor esencial.....	138
5.7.	Consideraciones finales: futuros desarrollos tecnológicos en la evaluación objetiva y asistencia de pacientes con temblor esencial	139
6.	CONCLUSIONES.....	145
7.	REFERENCIAS.....	149
8.	ANEXOS	165
8.1.	Tablas anexas.....	165
8.2.	Permisos de reproducción de los artículos publicados.....	167

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I. Estimación de ventas mundiales de <i>smartphones</i> , <i>smartwatches</i> y <i>smart wristbands</i> en el período 2009 – 2018.....	43
Figura II. Comunicaciones relacionadas con tecnología de dispositivos inteligentes y <i>wearables</i> en el período (2014-2018) presentadas en las reuniones anuales de la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento (MDS).....	44
Figura III. Número de publicaciones en Pubmed relacionadas con tecnología de dispositivos de asistencia y dispositivos <i>Smart</i> para pacientes con temblor en los últimos 10 años.....	45
Figura IV. Hipótesis de la estimulación vibratoria aferente en temblor esencial.....	48
Figura V. Esquema de tareas clínicas realizadas para la medición de temblor con <i>smartwatch</i>	63
Figura VI. Tareas realizadas con la pantalla del <i>smartphone</i> a través de una aplicación <i>ad hoc</i>	64
Figura VII. Esquema del protocolo experimental con la colocación de los dispositivos en miembro superior.....	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Criterios diagnósticos temblor esencial tradicionales (Deuschl <i>et al.</i> , 1998).....	37
Tabla II. Nuevos criterios diagnósticos temblor esencial (Bhatia <i>et al.</i> 2018).....	38
Tabla III. Pruebas útiles en el diagnóstico diferencial de síndromes tremóricos.....	38
Tabla IV. Escalas clínicas validadas para medir severidad de temblor.....	40
Tabla V. Resumen de poblaciones de estudio y evaluaciones realizadas en los diferentes estudios.....	60
Tabla A.I. Códigos de búsqueda en Pubmed, correspondientes a los datos señalados en la Figura III.....	165
Tabla A.II. Variables recogidas en los diversos estudios.....	166

ABREVIATURAS

ANZCRT: *Australian New Zeland Clinical Trials Registry*

CAR-CSIC: Centro de Automática y Robótica de CSIC

ET: *Essential tremor*

FTM-TRS: *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale*

GABA: Ácido gamma-aminobutírico.

IMUs: *Inertial Measurement Units.*

MDS: *International Movement Disorders Society* o Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento

MR-HIFU: *High Intensity Focused Ultrasound guided by Magnetic Resonance* o haz focalizado de ultrasonidos guiado por resonancia magnética.

SW3: Sony Smartwatch3 ©

TE: Temblor esencial

TETRAS: *The Essential Tremor Rating Assessment Scale*

TRL: *Technology Readiness Level (TRL) scale* o escala de nivel de madurez de tecnología.

TRS: *Tremor Rating Scale*

VIM: Núcleo ventral intermedio del tálamo.

WHIGET: *Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor*

RESUMEN

Introducción: Las nuevas tecnologías para la medición objetiva y precisa de los trastornos del movimiento, en general, y, del temblor esencial (TE) en particular, están revolucionando el manejo de estas enfermedades. Los principales campos tecnológicos emergentes en esta área son dos. El primero está representado por los dispositivos portátiles o *wearables* que utilizan sistemas de medida inercial (IMUs, de su acrónimo en inglés). Los IMUs integran acelerómetros y giróscopos que proporcionan medidas de aceleración lineal y angular, respectivamente, de las diferentes partes del cuerpo donde se colocan y sirven sobre todo para monitorizar o diagnosticar. El segundo aspecto tecnológico emergente son las aplicaciones y dispositivos diseñados *ad hoc* que pretenden facilitar la interacción con dispositivos electrónicos de los pacientes con temblor así como controlar físicamente el temblor. Sus utilidades van desde la monitorización o el registro objetivo de temblor, hasta la asistencia de los pacientes con TE a la hora de interactuar con pantallas, e incluso terapéuticas, contrarrestando mecánicamente el temblor.

Objetivos: El presente proyecto de tesis doctoral busca profundizar en la evaluación objetiva y la asistencia a pacientes con temblor mediante las tecnologías referidas.

Métodos: Para ello se evaluarán los datos inerciales obtenidos de un *wearable* comercial, adaptado para el registro de temblor, así como el análisis de la interacción con la pantalla de un teléfono inteligente, por medio de aplicaciones diseñadas *ad hoc*. Por último, se evaluará el efecto sobre el temblor de la estimulación vibratoria aferente ejercida por un sistema personalizado de materiales piezoeléctricos colocados en la superficie cutánea.

Resultados: Los datos inerciales de temblor obtenidos por medio de *smartwatch* se correlacionaron con las puntuaciones clínicas de la escala clínica de temblor Fahn-Tolosa-Marin. Específicamente hubo una correlación fuerte a moderada ($Rho=0.74$ y $Rho=0.65$) en la postura antigravitatoria y en la maniobra de los vasos respectivamente. También hubo una correlación moderada con el temblor en reposo de dicha escala ($Rho=0.59$). Los coeficientes de repetibilidad intraclase de los datos inerciales del *smartwatch* fueron excelentes [0.85-0.95]. Además, tuvieron una buena aceptación de los pacientes para seguimiento del temblor.

En el segundo estudio, no encontramos diferencias en la interacción con la pantalla táctil de un *smartphone* así como en los tipos de uso del móvil de pacientes y sujetos control. Sin embargo, una mayor edad y una menor frecuencia previa de uso del móvil, fueron factores independientes implicados en una lenta ejecución de las tareas. La intensidad de temblor en los pacientes se relacionó con una mayor edad y mayor duración de las tareas.

En el último estudio de esta tesis, tras la estimulación vibratoria sobre la piel en el brazo con temblor, la intensidad del temblor empeoró en el 50-72% de los sujetos y se redujo en el 5-22% dependiendo de la estrategia de estimulación. A su vez se identificó una variabilidad intrínseca del temblor, ya que en periodos de no estimulación se encontró que aumentaba en el 45% de los pacientes y descendió en otro 22 % de ellos. De este modo, la variación de la intensidad de temblor definida como el cociente entre la intensidad en las distintas estrategias de estimulación con respecto al periodo previo sin estimulación, no reveló diferencias significativas ($P > 0.01$; t-test para datos emparejados).

Conclusiones:

El análisis de temblor a través de un *smartwatch* es factible, se correlaciona bien con las puntuaciones clínicas, tiene una excelente repetibilidad de medida y una buena aceptación de los pacientes para el seguimiento de temblor.

La similitud de interacción con pantallas táctiles de *smartphones* encontrada en pacientes y controles, requiere de más estudios sobre el uso de teléfonos inteligentes en TE para apoyar su uso asistencial.

La vibración mecánica no tiene efecto sistemático en la intensidad de temblor en pacientes con TE. La variabilidad intrínseca del temblor debería tenerse en cuenta en futuros estudios que pretendan evaluar la intensidad de temblor en TE y cómo éste responde a cualquier intervención.

Concluimos de forma integradora que las Nuevas Tecnologías están brindando nuevos abordajes diagnósticos y terapéuticos para el temblor esencial en particular y los trastornos de movimiento en general.

ABSTRACT

Introduction: New technologies for the objective measurement of movement disorders, particularly for essential tremor (ET), are disrupting the clinical management of these conditions. The main emerging fields are two. The first relates to wearable devices with embedded inertial measurement units (IMUs). These IMUs are composed by accelerometers and gyroscopes that register linear and angular accelerations, respectively, from the different body parts where they are placed to monitor and diagnose a disease. The second field attains to the development of *ad hoc* applications and devices designed to help tremor patient access and interact with electronic devices as well as controlling physically tremor. These applications span from the continuous objective recording of tremor, to the assistance of ET patients to interact with touchscreen devices, and even the mechanical reduction of tremor.

Objectives: This work aims at investigating the objective assessment of tremor with electronic devices, assessing the interaction of patients with touchscreens and exploring the assistance to ET patients through vibratory mechanic stimulation.

Methods: We evaluate the inertial data obtained from a commercial wearable adapted for tremor evaluation. Further, we investigate the interaction of ET patients with a smartphone touchscreen via applications designed *ad hoc*. Finally, we test the effect on tremor of afferent vibratory stimulation delivered by a customized system of piezoelectric actuators placed on the skin of the tremulous limb.

Results:

Inertial data of tremor intensity obtained by smartwatch was correlated with the Fahn-Tolosa-Marin scale, especially in the postural ($\text{Rho}=0.74$), and pouring

water tasks ($Rho=0.65$). Also, it was moderately correlated with rest tremor ($Rho=0.59$). Smartwatch inertial data showed excellent intraclass reliability coefficients [0.85-0.95], and good patient acceptance for tremor follow-up.

Touchscreen interaction of ET patients with a smartphone was not significantly different between patients and controls in our study. However, age and frequency of smartphone use were potential confounders. Tremor intensity was related with older age and longer task duration.

Finally, after vibratory stimulation delivered on the skin of the tremulous limb, tremor intensity increased in 50-72% of the patients and decreased in 5-22% depending on the type of stimulation strategy. Intrinsic variability of the tremor at rest periods was also observed. In no-stimulation strategy, the tremor intensity increased in 45% of patients and decreased in 22% of them. Hence, the change in tremor intensity defined as the ratio between stimulation and pre-stimulation strategies revealed that no significant differences existed ($P > 0.01$; paired-sample t-test).

Conclusion:

Tremor analysis using a smartwatch is feasible, clinically valid and well-accepted by patients.

Touchscreen interaction does not differ in ET patient from controls, but requires further studies about using smartphones in ET, to support its clinical use.

Mechanical vibration of the limb does not have a systematic effect on tremor in ET. The observed intrinsic variability of the tremor should be considered when designing future experiments to assess tremor in ET and how it responds to any intervention.

As a corollary, new technologies are providing new diagnostic and therapeutic approaches in essential tremor and movement disorders field.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos del movimiento representan fenómenos motores anormales tanto por exceso como por defecto. Los primeros se denominan trastornos hipercinéticos (temblor, corea, balismo, distonía, tics y mioclonías) y los segundos, hipocinéticos (bradicinesia y rigidez)(1).

Entre los trastornos del movimiento hipercinéticos más frecuentes se encuentra el temblor esencial (TE). Se caracteriza por la aparición de temblor postural con o sin temblor cinético acompañante, visible y persistente, en las extremidades superiores, si bien puede afectar a otras partes del cuerpo (2). Este trastorno afecta a un ~ 5% de la población por encima de 65 años (3), y su incidencia aumenta con la edad (4). Casi el 75% de los pacientes refieren repercusión en las actividades de la vida diaria motivada por este trastorno (5,6). Esta interferencia no se limita sólo a los pacientes sino que también alcanza a sus cuidadores (7).

1.1.Etiología y fisiopatología

La etiología del TE es desconocida, pero se ha relacionado su aparición con diversos factores genéticos y ambientales (8). El factor de riesgo más consistente es la edad (4). Otros factores ambientales como las harminas y el plomo se han asociado con TE, pero su implicación es controvertida (9–11). A su vez, se han identificado diversos factores genéticos como la historia familiar de temblor y la etnia de origen. Con el avance en las técnicas de genética molecular, se han identificado mediante estudios de asociación de genoma completo los genes *LINGO1*, *SLC1A2*, *STK32B*, *PPARGC1A*, *CTNNA3* como potenciales responsables. Además, mediante estudios de asociación y secuenciación masiva del exoma completo de familias con múltiples individuos afectados, se identificaron algunas variantes genéticas adicionales en los loci

ETM1, ETM2, ETM3, HS1BP3, DRD3, ETM4/FUS, HTRA2, TENM4 (8,12,13). Dichas alteraciones tienen una fuerte relación en la aparición de TE, sin embargo su patogenicidad no está completamente dilucidada y requiere de estudios adicionales (12,14,15).

La fisiopatología del temblor aún se desconoce con exactitud y se han planteado diversas teorías hasta la fecha (8,16). La primera de ellas ha implicado al ácido gamma-aminobutírico (GABA), en base a las observaciones de la mejoría que experimentan algunos pacientes con fármacos facilitadores de este neurotransmisor (17,18). Otra teoría se fundamenta en diversos estudios anatomo-patológicos que apoyan una hipótesis degenerativa, sobre todo cerebelosa (16,19–25). Sin embargo, clásicamente se ha propuesto la existencia de una red neuronal oscilante mediada por una zona marcapasos del temblor localizada en la oliva inferior (26–28), implicada en la propagación patológica a la segunda motoneurona de las oscilaciones generadas en las vías cerebelo-talámico-corticales (29,30).

1.2.Sintomatología y diagnóstico de temblor esencial

La manifestación cardinal del TE es la aparición de oscilaciones rítmicas ante determinadas posturas o movimientos de extremidades (2) en ausencia de otros signos neurológicos u otras causas conocidas de temblor (Tabla I). Sin embargo, se ha comprobado que en el TE grave de larga evolución también puede existir un temblor leve en reposo sin otros datos de parkinsonismo (3,31) e incluso alteraciones de la marcha en tándem (32). Además, se han descrito múltiples síntomas no motores asociados al TE, que van desde déficits cognitivos leves a demencia franca, alteraciones sensoriales de la audición, olfacción, y de la esfera psiquiátrica (depresión, apatía y ansiedad) (33,34). Estos síntomas no motores influyen de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes (35).

Tabla I. Criterios diagnósticos temblor esencial tradicionales (Deuschl *et al.*, 1998).

Inclusión	Exclusión
1. Temblor postural y cinético simétrico bilateral, que implica ambas manos y antebrazos, siendo visible y persistente.	1.Otros signos neurológicos patológicos (especialmente distonía).
	2.La presencia de causas conocidas de temblor fisiológico exacerbado, incluyendo exposición reciente a fármacos que produzcan temblor o la presencia de un síndrome de abstinencia.
	3.Historia o evidencia clínica de temblor psicógeno.
	4.Evidencia clara de una instauración súbita o deterioro escalonado.
	5. Temblor ortostático primario.
2. Temblor aislado o añadido de la cabeza puede ocurrir en ausencia de posturas anormales de la cabeza.	6. Temblor aislado de voz.
	7. Temblores posición-específicos o relacionados con tareas, incluyendo los temblores ocupacionales y el temblor primario de la escritura.
	8. Temblor aislado de lengua o mentón.
	9. Temblor aislado de pierna.

Los criterios diagnósticos de temblor más utilizados son los publicados por Deuschl *et al.* en 1998 y que han servido como guía para el estudio e investigación del temblor durante los últimos 20 años. Se han realizado adaptaciones de estos criterios posteriormente para su aplicación práctica (36). Estos criterios no están exentos de limitaciones (37) por lo que han sido revisados recientemente por el grupo de estudio de temblor de la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento (38) (Tabla II). Los nuevos criterios han añadido, además de los tradicionales datos clínicos, los hallazgos de neurofisiología, de neuroimagen y la forma de aparición del temblor para clasificar los diferentes tipos.

Tabla II. Nuevos criterios diagnósticos temblor esencial (Bhatia *et al.* 2018).

Temblor esencial	Temblor esencial-Plus
Síndrome tremórico aislado con temblor de acción bilateral en miembros superiores.	Temblor esencial con las características descritas previamente
Al menos 3 años de duración	Signos adicionales de significado incierto: Alteración de la marcha en tándem Postura distónica cuestionable Alteración de memoria Temblor esencial con temblor de reposo
Con o sin temblor en otras localizaciones (cabeza, voz, miembros inferiores.)	Otros signos neurológicos menores de significado incierto.
Ausencia de otros signos neurológicos, como distonia, ataxia o parkinsonismo	Temblor esencial con temblor de reposo, se incluye aquí.

Tabla III. Pruebas útiles en el diagnóstico diferencial de síndromes tremóricos.

Adaptado de Bhatia *et al.* 2018.

1. Test electrofisiológicos	• EMG de superficie para documentar la presencia de temblor, medida de frecuencia del temblor, y para evaluar la ritmicidad y morfología de los brotes (para diagnóstico diferencial con mioclonías). • Análisis de Fourier de datos acelerométricos o de EMG, con y sin carga para identificación del reflejo mecánico y temblores centrales neurogénicos. (Útiles en el diagnóstico diferencial con temblor fisiológico exacerbado). • Análisis de Fourier y coherencia de varios miembros registrados por EMG para diagnóstico de temblor ortostático primario.
2. Neuroimagen estructural	RM, TAC para detección lesiones estructurales o enfermedades metabólicas (Enfermedades por depósito de cobre [Wilson] o hierro [NBIA], etc.).
3. Neuroimagen funcional de receptores	Transportador de dopamina y serotonina para síndromes deficitarios (enfermedad de Parkinson y parkinsonismos atípicos).
4. Marcadores tisulares y séricos.	Estudios metabólicos en sangre (ceruloplasmina y cobre E. Wilson), de infecciones, genéticos (premutación en gen <i>FMRI</i> del cromosoma X, etc.).

De este modo, se adaptan a los conocimientos adquiridos en los últimos años, y realizan una distinción entre síndrome de TE y TE-plus, estando este último caracterizado por algún signo neurológico acompañante de significado incierto (Tabla II). Sin embargo, esta división no está exenta de controversia (39). Con el nuevo criterio de consenso, además, se orienta al neurólogo sobre los test que serían útiles para el diagnóstico diferencial y clasificación de temblor (Tabla III).

El diagnóstico diferencial con otros cuadros que producen temblor se realiza fundamentalmente mediante un abordaje semiológico, basado en la historia clínica y una exploración neurológica dirigida. Esta última presta especial atención a la localización del temblor y las condiciones de su mayor expresión, además de la presencia o ausencia de signos neurológicos acompañantes (TE plus, fisiológico exacerbado, distónico, parkinsoniano, ortostático, funcional). Esta evaluación puede verse apoyada por los estudios complementarios dirigidos descritos en la Tabla III.

1.3.Métodos y sistemas de medición de temblor

La medición de temblor en entornos clínicos se lleva a cabo fundamentalmente mediante el uso de escalas clínicas validadas (40). Sin embargo, existe una gran variedad de dispositivos que permiten una medición objetiva por medio de distintos métodos. Estos dispositivos cobran mayor importancia en entornos de investigación clínica pero comienzan a tener su aplicación práctica (41). Van desde la electromiografía, transductores láser, tabletas digitales, hasta acelerómetros y giróscopos integrados en dispositivos *wearable*, como los *smartphones* y los *smartwatches*.

1.3.1. Escalas clínicas validadas

La evaluación clínica de la severidad del TE se lleva a cabo tradicionalmente por medio de la observación clínica y las escalas clínicas validadas (40) (Tabla IV).

Tabla IV. Escalas clínicas validadas para medir severidad de temblor. Adaptado de la “Task Force report on tremor Movement Disorders Society” (40)

Escalas de severidad de temblor	Uso extendido más allá de los creadores	Propiedades clínico-métricas			Grado de recomendación
		Confiabilidad test-retest	Validez	Sensibilidad al cambio	
FTM-TRS(42)	x	x	x	x	Recomendada
Bain and Findley Clinical Tremor Rating Scale (43)	x	x	x	x	Recomendada
Bain and Findley Spirography Scale(43)	x	x	x	x	Recomendada
WHIGET Tremor Rating Scale, version 2 (44,45)	x	x	x	x	Recomendada
TETRAS (46)	x	x	x	x	Recomendada
Bain and Findley handwriting scale (43)		x	x	x	Sugerida
Matsumoto Clinical Tremor Rating Scale (47)		x	x	x	Sugerida

Una de las escalas más utilizadas es la *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale* (FTM-TRS) (42). Esta herramienta ha mostrado buenas características clínico-métricas: validez, confiabilidad y buena sensibilidad al cambio, por lo que se encuentra entre las escalas recomendadas por la sociedad internacional de trastornos del movimiento (40). Como puntos de mejora, estas evaluaciones clínicas requieren de un aprendizaje y están sujetas a sesgos entre distintos evaluadores e incluso entre sendas evaluaciones de un mismo observador. Dichas limitaciones han propiciado la búsqueda de nuevos sistemas que nos permitan su registro de una forma sencilla, objetiva y continua (48–51).

1.3.2. Sistemas de medición objetiva

La medición objetiva del temblor tiene una larga historia, describiéndose sistemas para su análisis en el trabajo seminal sobre las enfermedades neurológicas publicado por Gowers (52,53). Para ello pueden usarse diversos dispositivos. Entre los más usados, se encuentran los dispositivos o unidades de medida inercial (IMUs de su acrónimo en inglés). El desarrollo tecnológico reciente ha permitido su miniaturización e integración en multitud de dispositivos. Esta mayor portabilidad, unida a la considerable disminución de costes, ha permitido una creciente accesibilidad y uso de los IMUs en la investigación y evaluación de los trastornos del movimiento. Estas unidades de medida inercial incluyen acelerómetros, giróscopos y, en ocasiones, magnetómetros (54,55). Su gran ventaja es que pueden integrarse en dispositivos portables o “*wearables*”, como relojes, pulseras o teléfonos móviles (41,56–59) de forma *ecológica* (aplicable a su entorno) para los pacientes. Para ello, la adaptación de estos dispositivos por medio de aplicaciones de *software* puede ser útil en la medición de temblor como veremos en el primer trabajo de esta tesis (60). También existen dispositivos específicamente diseñados para el campo de la medicina e investigación como son, Kinesia TM y Parkinson’s KinetiGraph System (PKG, Global Kinetics)

que han sido aprobados tanto por las agencias regulatorias americanas como europeas para la evaluación del temblor (61,62) o bien otros dispositivos en investigación de la enfermedad de Parkinson como el Parkinson Smartwatch (63) entre otros (64).

Existen otros tipos de transductores de señales que se han empleado para la medición objetiva del TE (49,65). Ejemplos de los mismos son la electromiografía (66) y las tabletas digitales, que permiten el dibujo de patrones y escritura electrónica (67,68). También existen otros dispositivos como transductores láser y hasta dispositivos ópticos (69,70). Incluso, se han realizado adaptaciones de dispositivos de ocio y entretenimiento como Wiimote® (71) Microsoft Kinect® System (72).

Dispositivos portátiles Smart

Un campo particular de aplicación de los IMUs dentro de los sistemas de medición en TE, es el representado por los dispositivos denominados *Smart*. *Smart* es un término anglosajón que significa “inteligente, listo, experto”.

Estos dispositivos “inteligentes” son capaces de registrar estímulos, procesar y enviar a distancia la información registrada desde el lugar en que están situados, permitiendo innumerables aplicaciones de uso. Por todo ello, se han convertido en un pilar fundamental de nuestra sociedad tecnológica y de la transformación digital de la salud (73–75). Estos aparatos generalmente integran pantallas táctiles con las que interaccionamos en nuestra vida diaria para trabajar, comunicarnos, informarnos, comprar, e incluso, para el ocio.

Sin embargo, estos dispositivos se diseñaron para usuarios sanos sin temblor, por lo que su uso en pacientes con temblor debe ser confirmada y es el objeto del segundo de los trabajos de esta tesis (76).

Dentro de estos dispositivos inteligentes, el desarrollo de los *smartphones* ha supuesto una gran revolución tecnológica a nivel mundial, llegando prácticamente a todos los hogares en los países industrializados, superando las ventas mundiales la cifra de los mil millones de unidades al año desde 2013 (77) (Figura I). De este modo, se presenta como una de las herramientas más versátiles y con mayor potencial de aplicación al campo de los trastornos del movimiento, ya que integran diversas funcionalidades de registro (vídeo, imagen, voz, sensores inerciales, sensores ópticos) con una gran capacidad de análisis (microprocesadores de alto rendimiento).

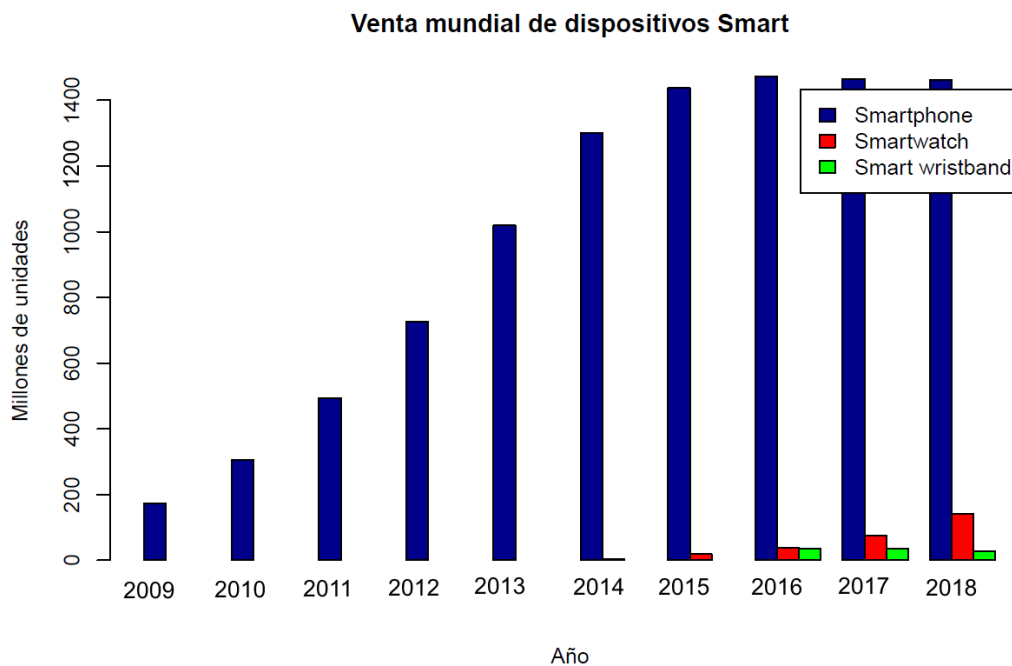


Figura I. Estimación de ventas mundiales de *smartphones*, *smartwatches* y *smart wristbands* en el período 2009-2018. Información recogida del portal web Statista (77–79).

Además, su capacidad de recepción y envío de señales les confiere el gran potencial de convertirse en un elemento clave para la evaluación y asistencia a pacientes con TE en las próximas décadas (80). De hecho, en los últimos años,

diversos estudios han probado la factibilidad de registro del temblor a través de *smartphones* con buenos resultados (41,58,59,81–84).

Las adaptaciones de estos pequeños ordenadores portátiles en relojes *smartwatches* o pulseras *smart wristbands* permiten incorporar estos sensores de una forma elegante, práctica y cómoda al cuerpo humano, haciéndolos portátiles (“*wearables*”) al poder colocarlos en las extremidades. Esto permite un análisis en el entorno del sujeto, como puede ser el domicilio, lo que se ha denominado como *ecológico* en este campo (56,85,86).

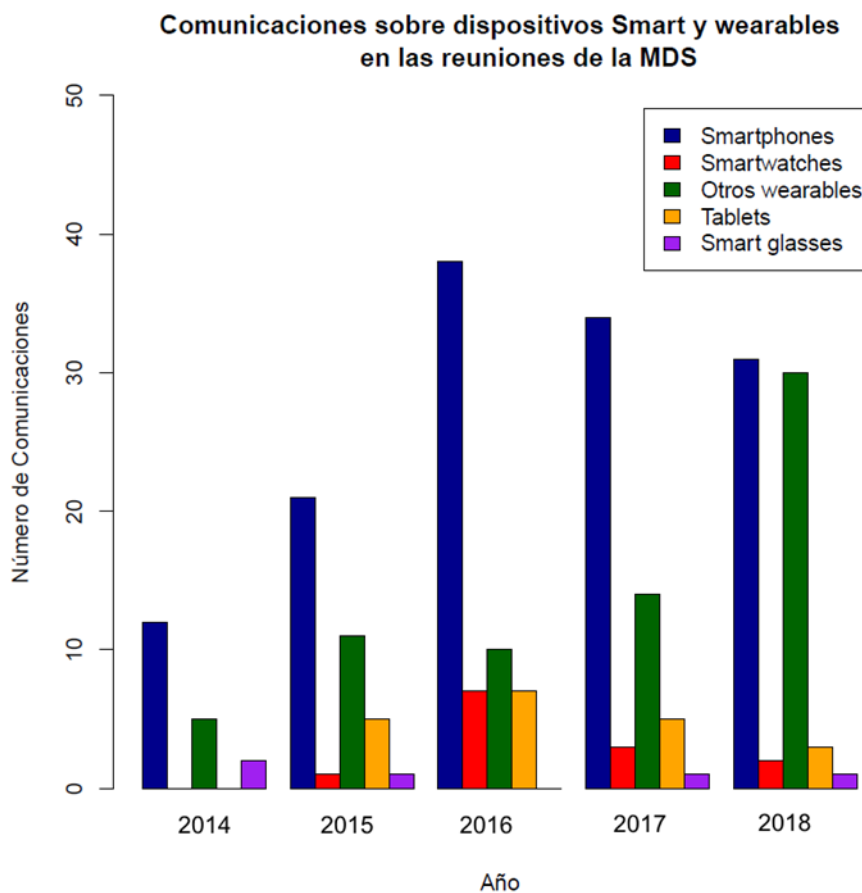


Figura II. Comunicaciones relacionadas con tecnología de dispositivos inteligentes y *wearables* en el período (2014-2018) presentadas en las reuniones anuales de la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento (MDS). La categoría otros *wearables* incluye dispositivos portables comerciales específicamente orientados al campo de la medicina y de dispositivos diseñados *ad hoc*.

Estos dispositivos, al igual que los *smartphones*, están en continua investigación y desarrollo industrial. En los últimos años han aparecido versiones mejoradas en el mercado, más pequeñas y con más funcionalidades a un ritmo que es difícilmente alcanzable por los estudios clínicos formales que pretenden evaluar su aplicabilidad en diversos campos de la medicina.

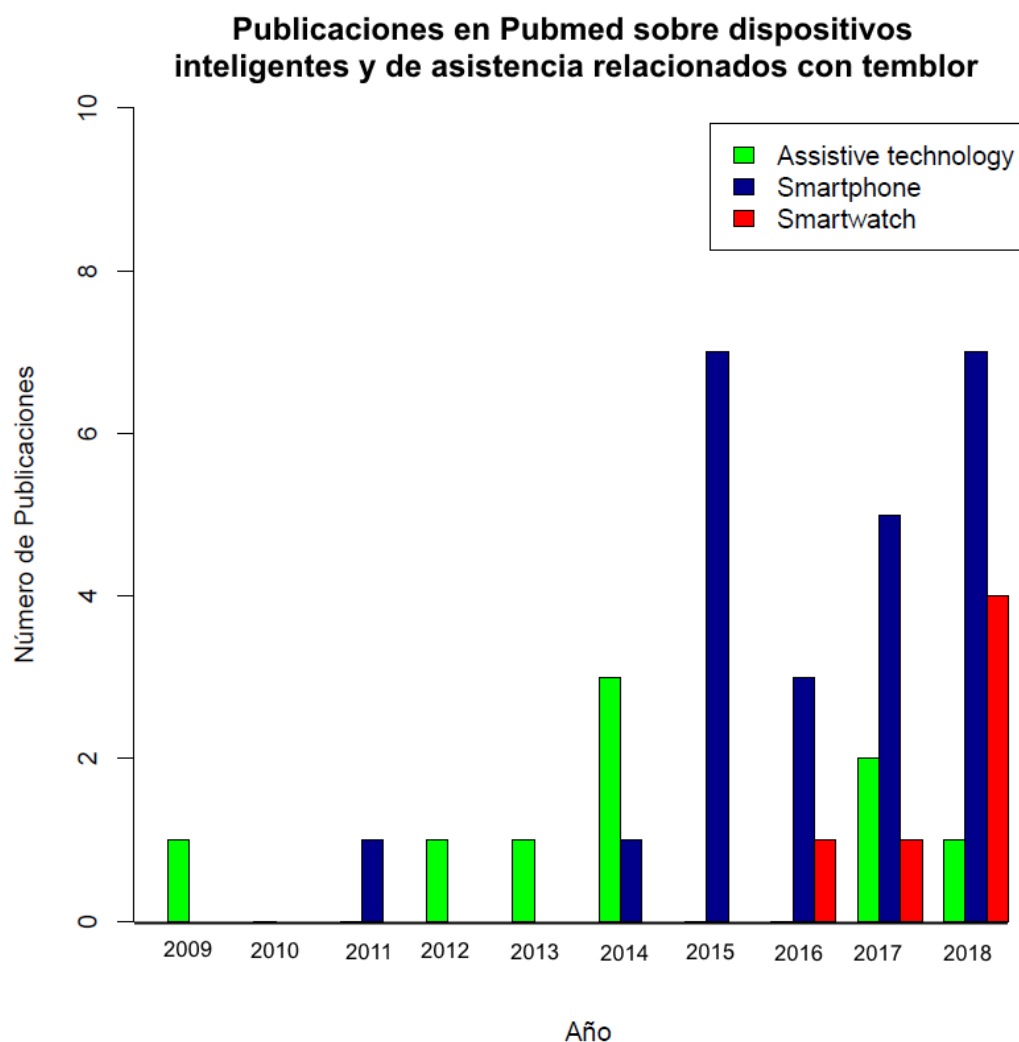


Figura III. Número de publicaciones en Pubmed relacionadas con tecnología de dispositivos de asistencia y dispositivos *Smart* para pacientes con temblor en los últimos 10 años. (Los datos ilustrados se han obtenido del buscador Pubmed, atendiendo a los términos clave y códigos de búsqueda que se detallan en la Tabla A.I de la documentación anexa).

Todo ello ha generado una latencia o demora entre la aparición del mejor diseño y su potencial aplicabilidad a la práctica clínica. Sin embargo, pese a esta demora en su traslación a la clínica, en el último lustro (2014-2018) estas nuevas tecnologías comienzan a cobrar un peso importante en el campo de investigación de los trastornos del movimiento (Figura II, III) (51).

1.3.3. Progreso en los métodos de análisis de los datos biomédicos.

En paralelo a este gran desarrollo de sistemas inteligentes, merece una mención específica los avances en las técnicas de procesamiento y análisis de señales como son las técnicas de aprendizaje automático o *Machine Learning*. Esta rama de la Inteligencia Artificial ha posibilitado el análisis de gran cantidad de datos de forma precisa (87,88), lo que está suponiendo una revolución en la investigación clínica para obtención de información clínicamente relevante en distintos ámbitos de la neurología (89).

1.4. Tratamiento y sistemas de asistencia al temblor

Aparte de estos desarrollos en la esfera eminentemente diagnóstica, actualmente no existe tratamiento curativo ni modificador de la enfermedad en TE. El tratamiento se centra en el control sintomático, fundamentalmente con fármacos de variable grado de eficacia (18,80,90,91). En temblores muy incapacitantes se plantea la posibilidad de cirugía lesional directa del núcleo ventral-intermedio (VIM) del tálamo contralateral al miembro afecto o bien la estimulación cerebral profunda de dicho núcleo (92,93). En los últimos años se han investigado nuevas terapias que lesionan el VIM, mediante radiación ionizante externa (radiocirugía) (94) así como mediante haz focalizado de ultrasonidos guiado por resonancia magnética (MR-HIFU) (95,96). A su vez, el uso de campos magnéticos como medio no invasivo para la estimulación cortical también es objeto de intenso estudio (97).

Desde el punto de vista de las tecnologías mencionadas y trascendiendo este tratamiento tradicional mediante abordajes farmacológicos o quirúrgicos, se abre la oportunidad de introducir nuevas herramientas para la asistencia de los pacientes con TE (80). Para ello se han aplicado los avances en el campo de las nuevas tecnologías desarrolladas para otro trastorno de movimiento frecuente como es la enfermedad de Parkinson (50,51,98–103).

Algunos ejemplos de estas nuevas herramientas, son programas informáticos, o *softwares*, y dispositivos periféricos, o *hardwares* (104–111), que pretenden facilitar la interacción con dispositivos electrónicos de los pacientes con temblor.

Por último, y también para el tratamiento, encontramos dispositivos que pretenden controlar mecánicamente el temblor por medio de diferentes abordajes: exoesqueletos, ortesis o utensilios de uso común (112). De esta forma, se busca asistir mediante estimulación mecánica directa sobre el brazo afecto, siendo ésta una alternativa interesante (113–115). Ejemplos de estos dispositivos son los exoesqueletos robóticos (116,117), distintos sistemas de estimulación eléctrica funcional que estimulan vías aferentes al sistema nervioso central (118–122) y utensilios de cocina modificados, como cucharas Liftware Steady TM que amortiguan el temblor de la mano automáticamente mientras se sostiene la cuchara (123,124).

En esta tesis revisaremos un innovador sistema de estimulación vibratoria (125) que pretende usar vías aferentes que vehiculan la sensibilidad vibratoria desde los mecanorreceptores periféricos de la piel, pasando por núcleo *cuneatus* y sus proyecciones a oliva inferior, cerebelo y tálamo, circuitos implicados en la génesis del temblor. De este modo, la aplicación de estímulos aferentes sensoriales implicando esta vía anatómica y funcional podría suponer modificaciones objetivables en el temblor (Figura IV).

Hipótesis de la estimulación vibratoria aferente en temblor esencial

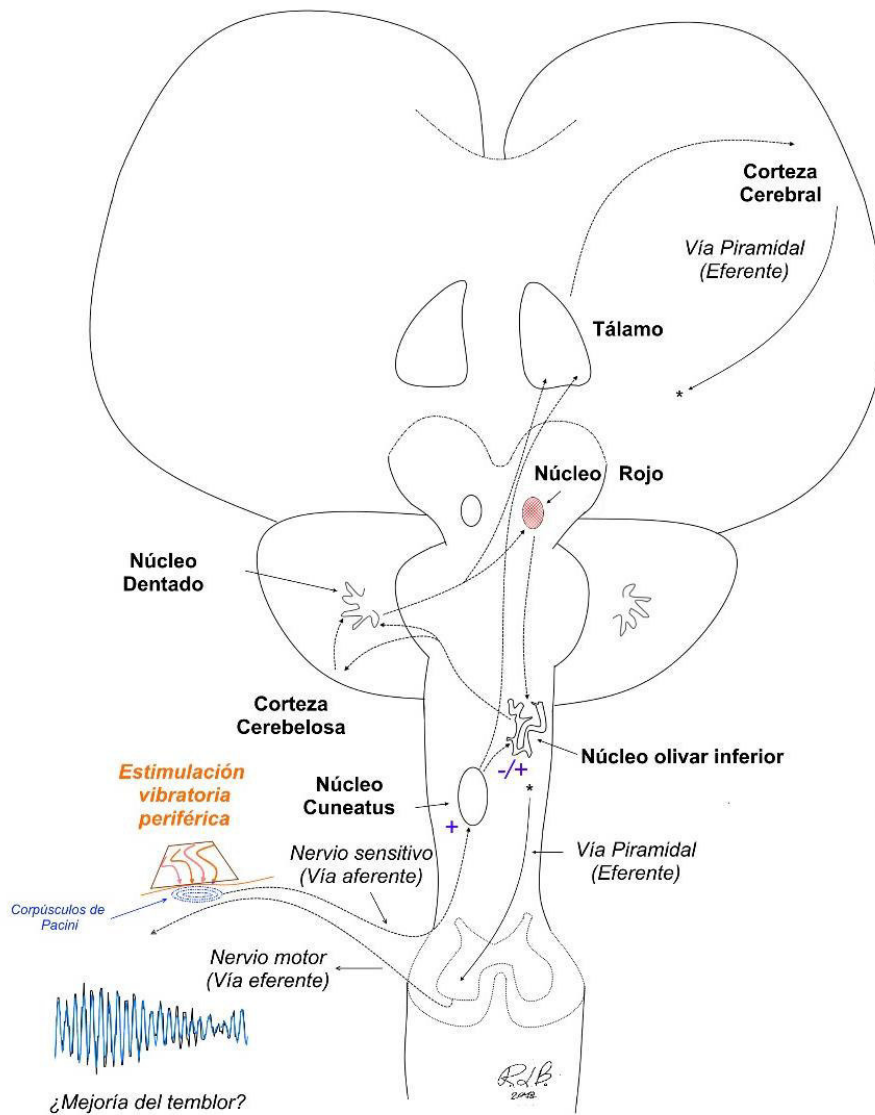


Figura IV. Hipótesis de la estimulación vibratoria aferente en temblor esencial. En el esquema se muestran los circuitos implicados en la aparición de temblor en pacientes con temblor esencial. A su vez, se ilustran las conexiones de las vías sobre las que hipotéticamente actuaría el estímulo vibratorio aferente.

1.5. Implicaciones de las nuevas tecnologías investigadas en este trabajo en el campo del temblor

Queda claro, tras este texto introductorio, que a pesar de esta diversidad de nuevos dispositivos tecnológicos y su potencial para medir o incluso tratar a pacientes con temblor, todavía no se han trasladado completamente a la práctica clínica (41,50,56,98,101,103,126).

Para facilitar la adopción de estas tecnologías, el presente trabajo de tesis pretende ahondar en el uso de las Nuevas Tecnologías como soporte en el diagnóstico, la asistencia de pacientes con TE, así como en la exploración de una nueva y potencial vía terapéutica del mismo usando nuevas tecnologías.

Para afrontar estos retos planteamos el presente proyecto de tesis doctoral que busca: I) constatar la evaluación objetiva del temblor de forma ecológica (aplicable al entorno del paciente) por medio de un *wearable smartwatch* comercial adaptado con una aplicación asociada diseñada ad hoc; II) determinar los factores que influyen en la interacción con pantalla táctil de un *smartphone* en pacientes con TE y sujetos control, para facilitar el uso de estas tecnologías y la asistencia a estos pacientes; III) evaluar el efecto terapéutico de la estimulación vibratoria aplicada en la piel sobre la intensidad del temblor registrado en la muñeca mediante sensores inerciales.

1.6. Potencial de este trabajo

Para culminar esta primera parte, pretendemos subrayar las potenciales aplicaciones de esta tesis.

En primer lugar, la adaptación de dispositivos inteligentes *wearables* comerciales para la medición objetiva de temblor en condiciones controladas representa la base para el desarrollo de herramientas que permitan su

monitorización continua en la vida diaria. Este es el objetivo del primer artículo presentado (60) dónde hemos comprobado que se puede medir la intensidad del temblor con un *smartwatch comercial*, de una forma ecológica (aplicable al entorno del paciente) y consistente a lo largo del tiempo.

Otra aplicación importante es la asistencia al uso de tecnología. El manejo de teléfonos móviles inteligentes con pantalla táctil podría verse alterado en pacientes con temblor (127), por lo que el conocimiento más detallado de las limitaciones en su manejo permitiría la elaboración de futuras estrategias tecnológicas de asistencia para este grupo de usuarios. Este es el objeto del segundo artículo presentado en esta tesis (76) en el que sometimos a pacientes y sujetos control a diversas tareas comunes con la pantalla táctil de un *smartphone*.

Por último, ante la discreta eficacia de los fármacos antitremóricos y la falta de tratamientos curativos o modificadores de la evolución del temblor esencial, la búsqueda de nuevas vías para el tratamiento de estos pacientes con la ayuda de las nuevas tecnologías, supone enorme potencial de desarrollar nuevas herramientas terapéuticas (53). Este es el objeto del último trabajo (125), dónde hemos sometido a ensayo el posible efecto sobre el temblor de las vibraciones aplicadas en la superficie de la piel de pacientes con temblor esencial.

En síntesis, este trabajo de tesis busca aunar dos campos científicos tradicionalmente distantes y con lenguajes diferentes: clínica y tecnología. Ambos campos han confluido en las últimas décadas; como ejemplo, este trabajo de tesis, para así mejorar la atención de los trastornos del movimiento en general y del temblor esencial en particular.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis:

2.1.1. *Hipótesis conceptual*

Mediante la adaptación y personalización de dispositivos tecnológicos se puede hacer una evaluación clínica objetiva del TE, asistir a estos pacientes y tratarlos.

2.1.2. *Hipótesis específicas*

- La medición de la intensidad del temblor con una aplicación para *smartwatch* diseñada *ad hoc*, en pacientes con TE, concuerda con la escala Fahn-Tolosa-Marin TRS y lo hace de manera consistente en el tiempo.
- El análisis objetivo de la interacción con pantallas táctiles de individuos afectados es factible por medio de una aplicación para *smartphone* diseñada *ad hoc*. Esta interacción con pantallas táctiles en pacientes con temblor es menos precisa y conlleva más tiempo que en sujetos control.
- La intensidad del temblor registrada en el miembro superior mejora tras aplicación de estimulación vibratoria en la superficie de la piel vehiculada desde los mecanorreceptores periféricos de la piel (cuerpos de Pacini), pasando por núcleo *cuneatus* y sus proyecciones a oliva inferior, cerebelo y tálamo, inhibiendo la actividad anormal que provoca temblor y constituyendo una nueva posibilidad terapéutica.

2.2.Objetivos

2.2.1. Primarios

- Analizar (i) la correlación entre intensidad de temblor definido por medidas de velocidad angular (°/s) del Sony® Smartwatch 3 (SW3) con el estándar clínico actual (puntuación parcial de la escala Fahn-Tolosa-Marin para las tareas evaluadas de temblor) y (ii) la reproducibilidad de las medidas a lo largo del tiempo por medio del coeficiente de correlación intraclase.
- Determinar los factores implicados en la interacción con pantallas táctiles en pacientes con TE y sujetos control, y describir las preferencias de uso de los *smartphone*.
- Evaluar el efecto de la estimulación vibratoria sobre la intensidad del temblor registrado en la muñeca mediante la velocidad angular registrada por sensores inerciales.

2.2.2. Secundarios

- Evaluación de la aceptación de uso de los *wearables* por los pacientes como herramienta para seguimiento ambulatorio.
- Averiguar si existe una afectación de la interacción definida por una menor precisión y mayor duración en la realización de las tareas en pacientes con temblor con respecto a sujetos control.
- Evaluación de la variabilidad del temblor en situaciones de no estimulación.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

En cada artículo correspondiente hay una descripción más detallada de los métodos empleados. En la presente sección se expone un resumen general e integrador de los diferentes métodos de estudio.

3.1. Población de Estudio

Para los diferentes estudios, se reclutaron de forma consecutiva pacientes con TE y en uno de ellos además controles sanos (véase Tabla V) según los siguientes criterios:

3.1.1. Criterios de inclusión para pacientes con temblor esencial:

- Cumplimiento de los criterios diagnósticos de TE (2) (Véase Tabla I de la Introducción).
- Edad mayor de 18 años.
- Aceptación del consentimiento informado.

3.1.2. Criterios de exclusión para paciente con temblor esencial:

- Enfermedades concomitantes, como ictus, epilepsia, secuelas cerebrales de cualquier etiología que pudieran interferir con las evaluaciones a juicio del investigador.
- Portadores de marcapasos o estimulador cerebral.
- Rechazo del consentimiento informado.

3.1.3. Criterios de inclusión para controles:

- Sujetos sanos, acompañantes de pacientes que acudieron a consulta por otras razones diferentes a TE o enfermedad de Parkinson (por ejemplo mareos, cefaleas).
- Edad mayor de 18 años (los controles sanos, se emparejarán por edad y sexo con los pacientes).
- Aceptación del consentimiento informado.

3.1.4. Criterios de exclusión para controles:

- Ausencia de familiares de hasta segundo grado con temblor o enfermedad de Parkinson.
- Síntomas o signos que por la historia clínica o exploración neurológica pudieran hacer sospechar de un trastorno del movimiento subyacente, así como cualquier enfermedad concomitante, como ictus, epilepsia, o secuelas cerebrales de cualquier etiología.
- Portadores de marcapasos.
- Rechazo del consentimiento informado.

3.2. Estimación del tamaño muestral

En función de las hipótesis y objetivos comentados, se definieron tres grupos de estudio según los siguientes criterios:

Inicialmente, planteamos una prueba de concepto con una muestra de conveniencia de 30 sujetos con TE. Estos pacientes se reclutaron de forma consecutiva en las consultas ambulatorias de Neurología en el Hospital

Universitario 12 de Octubre, y se siguieron a lo largo de un año mediante evaluaciones seriadas hasta completar un mínimo de dos observaciones por paciente. Se estimó un número total mínimo de registros de temblor en miembro superior a 50.

Acto seguido, en la segunda consulta se administró un cuestionario de uso de móvil junto a la realización de una prueba de interacción con *smartphone* a través de una aplicación móvil a los pacientes que mantuvieron seguimiento, como muestra de conveniencia, estimándose un mínimo de 30 evaluaciones. Además, se reclutó un grupo control apareado por edad y sexo para realizar el mismo procedimiento.

Finalmente, para los test de estimulación vibratoria aferente a los pacientes con TE reclutados se estimó un tamaño muestral para prueba piloto de 20 pacientes.

En la Tabla V, se muestra un resumen de las poblaciones reclutadas, así como de las evaluaciones realizadas.

Tabla V. Resumen de Poblaciones de estudio y evaluaciones realizadas en los diferentes estudios. Para una descripción más detallada, véanse las metodologías de los artículos publicados, mostrados en la sección de resultados.

	Primer grupo [sección 4.1] (60)	Segundo grupo [sección 4.2] (76)	Tercer grupo [sección 4.3] (125)
Nº Sujetos	-34 con Temblor esencial, (28 completaron las evaluaciones).	- 31 Temblor esencial - 40 Controles emparejados por edad y sexo	-18 Temblor esencial
Nº Evaluaciones clínicas	Tres (separadas 3-6 meses)	Única	Única
Nº Mediciones inerciales de temblor	Parte A: 82 registros Parte B: 56 registros (28 sujetos <i>test-retest</i>)	-	Múltiples (Véase 3º artículo en sección Resultados)
Tipo de estudio	Parte A: Estudio transversal, de grado de acuerdo entre métodos de medida. Parte B: Estudio <i>test-retest</i>	Estudio descriptivo mediante cuestionario y prueba con smartphone tipo casos y controles	Ensayo terapéutico

3.3. Tecnología utilizada en los estudios

En función de los objetivos específicos se usaron varios sistemas tecnológicos que describimos a continuación:

3.3.1. Dispositivos empleados para la evaluación de la intensidad de temblor.

Para el registro del temblor se usó un sistema creado *ad hoc* por el consorcio NetMD. Este sistema constaba de un Smartwatch3 (SW3) Sony ©, que se colocó en la muñeca, y un teléfono ASUS© que se situó en una riñonera (Kalenji®) colocada en la cintura (ver sección 4.1. Fig1A). Además se diseñó una aplicación investigacional Android Wear OS, diseñada por el consorcio NetMD, que se usó para grabar los datos en crudo de los giróscopos a una frecuencia de 50 Hz de ambos dispositivos que estaban sincronizados por Bluetooth. El *smartphone* almacenó la información atendiendo a la disposición espacial tridimensional de los acelerómetros y giróscopos y su evolución temporal. Tras la adquisición las señales registradas por los giróscopos en las tres dimensiones del espacio, en formato “*.txt*”, se procesaron usando el programa MATLAB® (versión 7.11.0 (R2010b); Mathworks®, Natick, MA) (ver sección 4.1. Fig1B). Para este procesamiento de las señales inerciales, el doctorando contó con la colaboración del equipo de ingeniería del Centro de Automática y Robótica de CSIC (CAR-CSIC). Se pueden consultar detalles adicionales del procesamiento de la señal inercial en la publicación correspondiente.

3.3.2. Dispositivos empleados para la evaluación de la interacción con pantallas táctiles.

El dispositivo escogido para las pruebas fue un *smartphone* de la marca BQ® modelo Aquaris E.4.5 con sistema operativo Android™. Se seleccionó un dispositivo con 4.5 pulgadas de pantalla (137.00 x 67.00 mm), *in-plane switching technology* (IPS), 540x960 píxeles, y 24 bits de resolución. El brillo

de la pantalla se optimizó al máximo para que pudiera ser visualizado de forma correcta por los participantes. Se usó una aplicación *ad hoc* desarrollada por una compañía de software, Experis IT, basadas en 4 tareas comunes que se realizan con las pantallas del móvil, midiendo el grado de precisión o acierto, y la duración de realización de la tarea (ver sección 3.4.2).

3.3.3. Dispositivos empleados para la evaluación del efecto sobre el temblor de la estimulación vibratoria aferente.

En este caso, los colaboradores de CAR-CSIC diseñaron un dispositivo capaz de producir una estimulación vibratoria a diferentes frecuencias, en la superficie de la piel de antebrazo y mano, a la vez que registraba el movimiento en la muñeca. Para la colocación del brazo del paciente se usó un soporte diseñado *ad hoc*. Para el estímulo vibratorio se usaron materiales piezoeléctricos (modelos QP-10W para los dedos, PPA-4011 para la mano; PPA-1022 para el antebrazo, todos de la marca Mide Technology, US) que se controlaban a 5 kHz por conductores hápticos (DRV8662, Texas Instruments®, US) vía tarjeta de adquisición de datos (DAQ) (NI USB 6003, National Instrument®, US) conectada a un ordenador portátil. La amplitud de la estimulación vibratoria permaneció constante durante los experimentos, y seleccionada al máximo (que corresponde a los siguientes voltajes 50V for PPA-1022, 75V for QP-10W y PPA-4011). Los movimientos de muñeca se registraron a 100 Hz usando sensores inerciales (TechMCS, Technaid, SP). Para el procesamiento de las señales inerciales obtenidas, el doctorando, contó nuevamente con la colaboración del equipo de ingeniería del CAR-CSIC.

3.4. Descripción de las tareas y de los métodos de evaluación clínica

Nuevamente se usaron diferentes patrones de referencia para evaluar las hipótesis en estudio, en función de cada objetivo específico, concretamente:

3.4.1. Evaluación de la intensidad de temblor.

Para el primer grupo de pacientes con TE, se analizó el temblor registrado en la muñeca, en la tarea de reposo, y en tres tareas de acción (postura anti-gravitatoria, maniobra dedo-nariz y maniobra de los vasos) según la escala FTM-TRS (42) para la evaluación de la gravedad de temblor (Figura V). El proceso se filmó y las puntuaciones clínicas derivadas fueron el resultado de la media de las puntuaciones obtenidas de dos evaluadores diferentes (uno de ellos ciego) para evitar posibles sesgos en las evaluaciones (ver sección 4.1 Tabla Suplem.2). Para el sub-estudio *test-retest* del *smartwatch* se realizaron las mismas tareas dos veces de forma consecutiva en el mismo protocolo de exploración (ver sección 4.1).

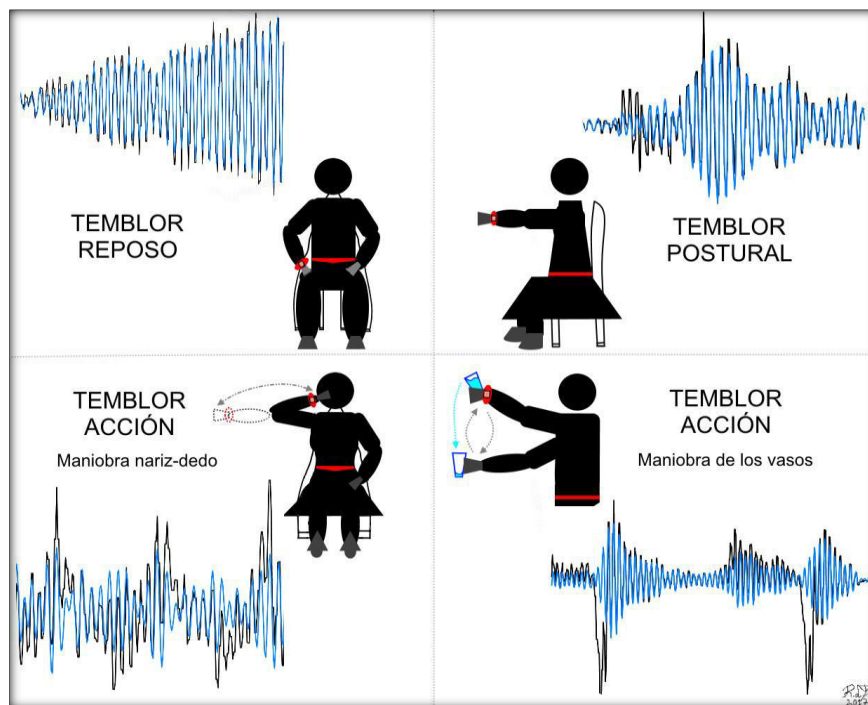


Figura V. Esquema de tareas clínicas realizadas para la medición de temblor con *smartwatch* (Adaptado de López-Blanco R *et al.* JNeuroscience Methods 2018 (60)). Obsérvese las tareas de reposo, y las tres tareas de acción (postural antigraavitatoria con brazos al frente, maniobra dedo-nariz y maniobra de pasar agua entre vasos) basadas en la escala FTM-TRS (42).

3.4.2. Evaluación de la interacción con pantallas táctiles.

Los pacientes fueron evaluados también con la escala FTM-TRS (42). Tras ello, rellenaron un cuestionario sobre uso del *smartphone* y además completaron las cuatro tareas de la aplicación móvil testadas. Estas tareas fueron diseñadas *ad hoc* y pretenden remedar los modos típicos de interacción con las pantallas táctiles (Figura VI).

1. Golpeteo básico. Los participantes presionan en un círculo de 15mm de diámetro que aleatoriamente aparecía en la pantalla.
2. Golpeteo secuencial. Se pidió a los pacientes que presionasen la tecla correspondiente de un teclado virtual de una serie números que aparecían en pantalla.
3. Doble golpeteo. Los participantes tuvieron que apagar una alarma por medio de dos pulsaciones en un círculo de 15mm.
4. Tarea de desbloqueo/arrastre. Los participantes tuvieron que apagar una alarma, pulsando un círculo de 15mm y arrastrándolo a lo largo de la pantalla hasta un objetivo.

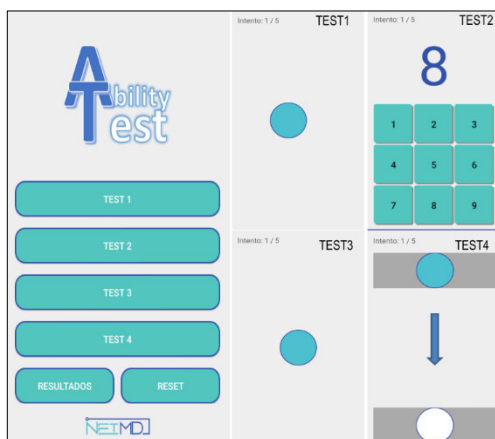


Figura VI. Tareas realizadas con la pantalla del *smartphone* a través de una aplicación *ad hoc*. Adaptado de López-Blanco *et al* Neurologia 2018 (76). Se ilustran el entorno de pantalla de las distintas tareas realizadas con la pantalla del teléfono móvil táctil.

Las pruebas se llevaron cabo con los participantes sujetando el teléfono en sus propias manos sobre la mesa. Se aseguró que los pacientes recibieran un entrenamiento suficiente de al menos tres intentos antes de realizar la prueba. Para las diferentes pruebas se pidió a los participantes que usaran su mano dominante y que comenzaran cada repetición de las tareas manteniendo esa mano sobre la mesa cerca del *smartphone*.

3.4.3. Evaluación del efecto de la estimulación vibratoria aferente sobre el temblor.

Para este estudio primero se seleccionó el brazo más sintomático antes de la prueba según el criterio del investigador clínico. Se colocó al paciente sentado, con el brazo extendido al frente. Los estimuladores piezoeléctricos se situaron en las yemas de los dedos, la palma de la mano y el antebrazo. Para medición del temblor, se colocaron los sensores inerciales en el dorso de la mano y antebrazo. Los pacientes se mantuvieron con el brazo extendido al frente y apoyado sobre el soporte diseñado *ad hoc* (Figura VII). Durante los experimentos los pacientes mantuvieron el brazo estirado contra la gravedad. Se realizó un protocolo experimental que constó de cinco periodos de cuatro minutos cada uno en los que se aplicó diferentes estimulaciones vibratorias con 10 minutos de descanso entre periodos.

Constó de: 1. Período sin estimulación; 2. Estimulación a 50 Hz; 3. Estimulación a 250Hz; 4. Estimulación con frecuencia creciente desde 50 Hz a 450 Hz, en rangos de 50 Hz; 5. Estimulación a distintas frecuencias en orden aleatorio (50 – 450 Hz).

Dentro de las diferentes estimulaciones, el orden de los estímulos fue el siguiente: (i) hubo un primer intervalo sin estimulación de un minuto, (ii) seguido de dos minutos de estimulación (subdivididos a su vez en periodos de un minuto), (iii) se finalizó con un minuto sin estimulación.

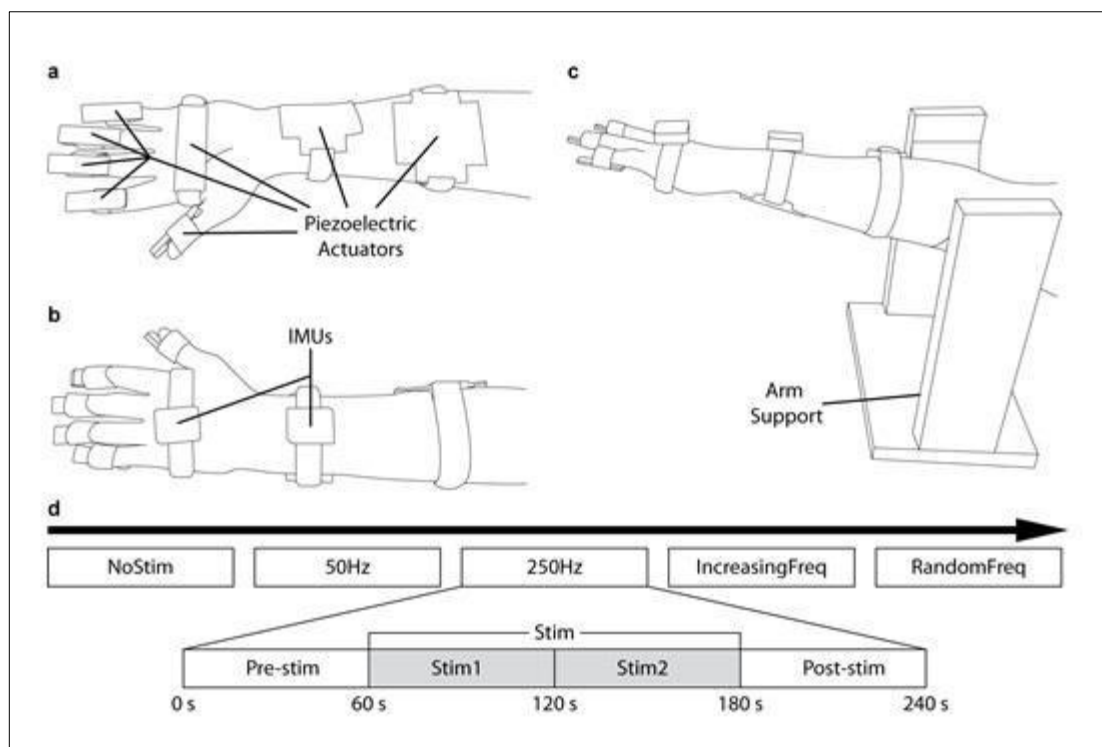


Figura VII. Esquema del protocolo experimental con la colocación de los dispositivos en miembro superior. Adaptado de Lora-Millán JS *et al* Sci Rep 2019 (125). Nótese la colocación de los estimuladores piezoeléctricos (a), la colocación de los sensores inerciales (IMUS) (b), así como la posición del brazo colocado sobre un soporte diseñado *ad hoc* (c). Se muestra además el esquema del protocolo de estimulación vibratoria utilizado. (d) La parte superior cada rectángulo corresponde con cada estrategia de estimulación. En la parte inferior se muestra cómo estaba dividido cada ensayo en cuatro etapas de 60 segundos cada una. Para información más detallada véase el artículo correspondiente.

Las variables analizadas en los tres estudios se pueden hallar al final de este escrito en documentación anexa (Tabla A.II).

3.5. Consideraciones éticas del proyecto

Los estudios del presente proyecto de tesis han sido aprobados por el Comité de Ética del Instituto de Investigación 12 de Octubre. A su vez, el ensayo y protocolo para la evaluación del efecto sobre el temblor de la estimulación vibratoria aferente está publicado y registrado en *Australian New Zeland Clinical Trials Registry* (ANZCRT) con fecha del 14/05/2018 (Trial id: ACTRN12618000819224).

Para la participación en los distintos estudios se requirió el consentimiento por escrito de los participantes. Todos los datos de pacientes fueron tratados acorde a la legislación vigente durante la realización del estudio relativa a la protección de datos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).

Los distintos estudios incluidos en este trabajo han contado con la financiación de Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España a través de los proyectos: “NetMD – Plataforma para el seguimiento de Trastornos del Movimiento” (RTC-2015-3967-1), “ESSENTIAL” (DPI2015-72638-EXP) y “NeuroMOD” (DPI2015-68664-C4-1-R).

No existió ningún conflicto de interés en la realización de este trabajo.

3.6. Test estadísticos a utilizar

De forma sucinta, para evaluar el primer objetivo de la capacidad de un dispositivo *Smart* al medir temblor se utilizó (i) la correlación entre las medidas objetivas del *smartwatch* con el estándar clínico actual y (ii) la reproducibilidad de las medidas a lo largo del tiempo.

Para evaluar la correlación entre las variables medidas y las evaluaciones clínicas, tras comprobar la distribución de las variables numéricas mediante el test de normalidad de Shapiro-Wilk se utilizaron test paramétricos tipo coeficiente “r” de Pearson para las variables que se ajustaban a una distribución normal, o, en caso de variables con distribución no normal, mediante el test de la “Rho” de Spearman.

Para la repetibilidad de las medidas, se usó el coeficiente de acuerdo global Kappa de Cohen entre los evaluadores para las medidas clínicas y se evaluó la confiabilidad test-retest del *smartwatch* por medio del coeficiente de

correlación intraclase, coeficiente de repetibilidad/mínimo cambio detectable/error estándar de la medida.

Para la determinación de los factores implicados en la interacción con pantallas táctiles se realizó un estudio descriptivo de las variables analizadas tanto en sujetos con temblor y controles. Con el fin de estudiar si había diferencias entre ambos grupos, así como la existencia de una peor interacción en pacientes con temblor con respecto a sujetos control, se realizaron los test estadísticos de T-Student, Wilcoxon test (W), Chi square (χ^2) y el Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) para la búsqueda de diferencias entre las características de los pacientes y sujetos control, así como para la realización de las tareas con *smartphone*. Para todos los análisis mencionados previamente, se usó el programa R Studio Versión libre 1.0.136 –2009-2016 RStudio ©, Inc. Además se completó con los análisis descriptivos, test univariantes y todos los demás test considerando las diferencias estadísticas como significativas si alcanzaban un valor P menor a 0.05 de manera bilateral.

En la evaluación de efecto sobre el temblor de la estimulación vibratoria aferente se usó el programa MATLAB® (versión 7.11.0)(R2010b; Mathworks®, Natick, MA). Para el análisis de las características del temblor sin estimulación, en primer lugar, se analizó la estabilidad del temblor durante subperiodos de no estimulación de duración 1 segundo, usando test paramétricos o no paramétricos en función de la normalidad o no de las variables. Para el análisis de la intensidad del temblor en los periodos de estimulación, se compararon los períodos pre-estimulación con los de estimulación para cada paciente usando test no paramétricos (U-Mann Whitney). Además, para el efecto global de las distintas estrategias de estimulación se calculó el índice estimulación/pre-estimulación de cada estrategia. Se comprobó la normalidad de estos datos con test de Kolmogorov-Smirnov y la homocedasticidad con test de Levene, comparándose los ratios de

periodos de no estimulación con las distintas estrategias de estimulación usando t-test de muestras pareadas. El nivel de significación estadística se fijó en 0.01 para estos análisis.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Evaluación de la intensidad de temblor. (López-Blanco, Velasco, *et al.*, 2018)

Journal of Neuroscience Methods 303 (2018) 95–102



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Neuroscience Methods

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jneumeth



Essential tremor quantification based on the combined use of a smartphone and a smartwatch: The NetMD study



Roberto López-Blanco^{a,b,*}, Miguel A. Velasco^c, Antonio Méndez-Guerrero^d, Juan Pablo Romero^{e,f}, María Dolores del Castillo^c, J. Ignacio Serrano^c, Julián Benito-León^{a,d,g,h}, Félix Bermejo-Pareja^{h,i}, Eduardo Rocon^c

^a Healthcare Research Institute (i+12), Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^b Neurology Department, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares Madrid, Spain

^c Centro de Automática y Robótica (CAR), CSIC-UPM, Madrid, Spain

^d Neurology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^e Faculty of Biosanitary Sciences, Francisco de Vitoria University, Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spain

^f Brain Damage Service, Hospital Beata Maria Ana, Madrid, Spain

^g Center of Biomedical Network Research on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Spain

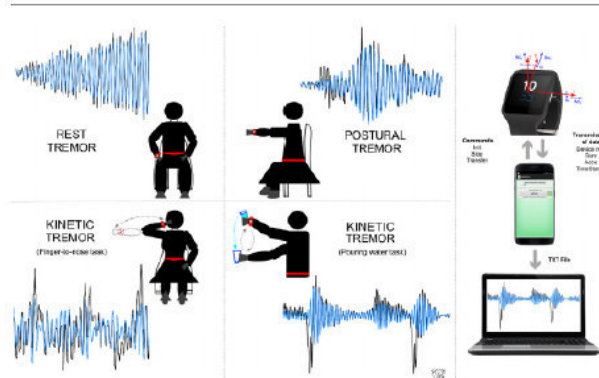
^h Medicine Department, Faculty of Medicine, Universidad Complutense Madrid (UCM), Spain

ⁱ Clinical Research Unit, University Hospital, "12 de Octubre", Madrid, Spain

HIGHLIGHTS

- Smartwatches can be adapted to register tremor in essential tremor patients.
- Gyroscopes integrated in smartwatches are useful for tremor quantification.
- Good correlation was shown between tremor rating scale and smartwatch gyroscope data analysis.
- Test-retest reliability in tremor intensity measures was trustworthy.
- This wearable obtained a good acceptance by essential tremor patients.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 January 2018

Received in revised form 13 February 2018

Accepted 20 February 2018

Available online 23 February 2018

ABSTRACT

Background: The use of wearable technology is an emerging field of research in movement disorders. This paper introduces a clinical study to evaluate the feasibility, clinical correlation and reliability of using a system based in smartwatches to quantify tremor in essential tremor (ET) patients and check its acceptance as clinical monitoring tool.

New method: The system is based on a commercial smartwatch and an Android smartphone. An investigational Android application controls the process of recording raw data from the smartwatch three-dimensional gyroscopes. Thirty-four ET patients were consecutively enrolled in the experiments

Abbreviations: ET, Essential Tremor; SW3, Smartwatch3; RT, Rest tremor; PT, Postural tremor; KTn, Kinetic Tremor in finger-to-nose maneuver; KTg, Kinetic tremor in pouring water from a glass; FTM-TRS, Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; ICC, Intraclass Correlation Coefficient; MDC, Minimum detectable change; CR, Coefficient of repeatability; SEM, Standard error of measurement.

* Corresponding author. Present address: Healthcare Research Institute, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, Postal Code: 28041, Madrid, Spain.
E-mail address: robretolb@gmail.com (R. López-Blanco).

<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.02.015>
0165-0270/© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords:

Essential tremor
Tremor quantification
Smartphone
Smartwatch
Tremor transducer

and assessed along one year. Arm tremor was videofilmed and scored using the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTM-TRS). Tremor intensity was quantified with the root mean square of angular velocity measured in the patients' wrists.

Results: Eighty-two assessments with smartwatches were performed. Spearman's correlation coefficients (ρ) between clinical tremor (FTM-TRS) scores and smartwatch measures for tremor intensity were 0.590 at rest; $\rho=0.738$ in steady posture; $\rho=0.189$ in finger-to-nose maneuvers; and $\rho=0.652$ in pouring water task. Smartwatch reliability was checked by intraclass reliability coefficients: 0.85, 0.95, 0.91, 0.95 respectively. Most of patients showed good acceptance of the system.

Comparison with existing method(s): This commodity hardware contributes to quantify tremor objectively in a consulting-room by customized Android smart devices as clinical monitoring tool.

Conclusions: The NetMD system for tremor analysis is feasible, well-correlated with clinical scores, reliable and well-accepted by patients to tremor follow-up. Therefore, it could be an option to objectively quantify tremor in ET patients during their regular follow-up.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Essential tremor (ET) is considered one of the most prevalent movement disorder in adults, affecting ~5% of people over age 65 (Benito-Leon and Louis, 2006). Tremor occurs related to posture or movement of the limbs (Deuschl et al., 1998), but mild rest tremor can be observed in patients with long-standing severe tremor (Benito-Leon and Louis, 2006; Cohen et al., 2003).

Validated tremor rating scales are good clinical tools for the evaluation of ET (Elble et al., 2013). However, these clinical assessments are subject to biases from the inter-rater and the intra-rater variability of the examination (Elble et al., 2013). The search for a system that allows us to register tremor by an easy, objective and continuous way in ET patients is challenging for clinicians (Haubenberger et al., 2016). In addition to utility, reliability, validity, and accessibility, wearability and ecology are required features of any new device intended to monitor tremor in controlled and free-living conditions (Del Din et al., 2016).

Different transducers have been used for the quantification of tremor (Elble and McNames, 2016; Haubenberger et al., 2016), such as electromyography (Carboncini et al., 2001), drawing of samples and handwriting by digitizing tablets (Elble et al., 1990), actigraphy with accelerometers (van Someren et al., 1998) or gyroscopes (Gallego et al., 2010), and even by means of laser transduction of velocity and electromagnetic tracking (O'Suilleabhain and Dewey, 2001) or optical devices (Chen et al., 2016). However, most of these methods or systems are time-consuming or impractical to be used in daily life.

The miniaturization of inertial sensors as a part of microelectromechanical systems technology has permitted the design of new wearable wireless inertial measurement units which contain tri-axial accelerometers, gyroscopes, and magnetometers. Wearable sensing technology and improvements in the design of machine learning algorithms have recently shown the potential to recognize movement disorders (de Lima et al., 2006; Heldman et al., 2011). Furthermore, they have been used to quantify tremor during standard clinical exams of ET (Mostile et al., 2010) or motor symptoms in Parkinson's disease patients (Giuffrida et al., 2009). Industrial designs of health wearables (Mostile et al., 2010; Tzallas et al., 2014) or even non-health related commercial devices, such as smartphones, smartwatches, or bracelets with customized applications (Kubben et al., 2016; Silva de Lima et al., 2016; Wile et al., 2014) could permit an ecologic measure of tremor. Specifically, non-health commercial devices are more versatile, ubiquitous and easily accessible to consumers at a relative low cost (Harries et al., 2016). However, only a few studies comprising a reduced number of patients have used smart devices to quantify tremor in ET (Kubben et al., 2016; Senova et al., 2015; Zheng et al., 2017).

The aim of this clinical study is to check the feasibility, the clinical correlation and the reliability of tremor quantification using commodity hardware (such as smartwatches) (Fig. 1) to develop a tool to monitor ET patients in a consulting-room. This paper also addresses the acceptance of the whole system as a tool for everyday use.

2. Materials and methods

All procedures were approved by the Ethical Standards Committee on human experimentation at the University Hospital "12 de Octubre" (Madrid). Written (signed) informed consent was obtained from all participants.

2.1. Participants

Thirty-four ET patients were consecutively recruited from the outpatient neurology clinics of the University Hospital "12 de Octubre" in Madrid (Spain) after obtaining an appropriate informed consent. None of patients had history of stroke, epilepsy, head injury, pacemaker or brain stimulator. Patients were followed-up on average one year. A total of six patients abandoned the study after recruitment due to familiar troubles or unrelated medical problems.

2.2. Apparatus

The NetMD system consists of a Smartwatch3 (SW3) Sony® worn in the wrist of the more tremorous limb, and an Android Smartphone ASUS® inside of a belt-pouch (Kalenji®) placed in the waist. An investigational smartwatch and smartphone NetMD Android Wear OS application designed by NetMD's consortium was used to record raw data obtained from gyroscopes of up to five smartwatches synchronously at sampling frequency of 50 Hz, see Fig. 1A. In these experiments, a single smartwatch and smartphone were paired through Bluetooth. The smartphone stored a timestamp and the tridimensional (3D) data from the accelerometers and gyroscopes in a text file (txt). Fig. 1B depicts the communication process between the smartphone and the smartwatch during the acquisition of the patient's movements.

2.3. Procedure

Prior to the experiments, a neurologist with expertise in movement disorders (R.L.B.) examined the patients and used the Fahn-Tolosa-Marin (FTM) tremor rating scale (TRS) to assign a total tremor score (range = 0–144) (Fahn et al., 1993). Diagnoses of ET were assigned using the Consensus Statement on Tremor by the

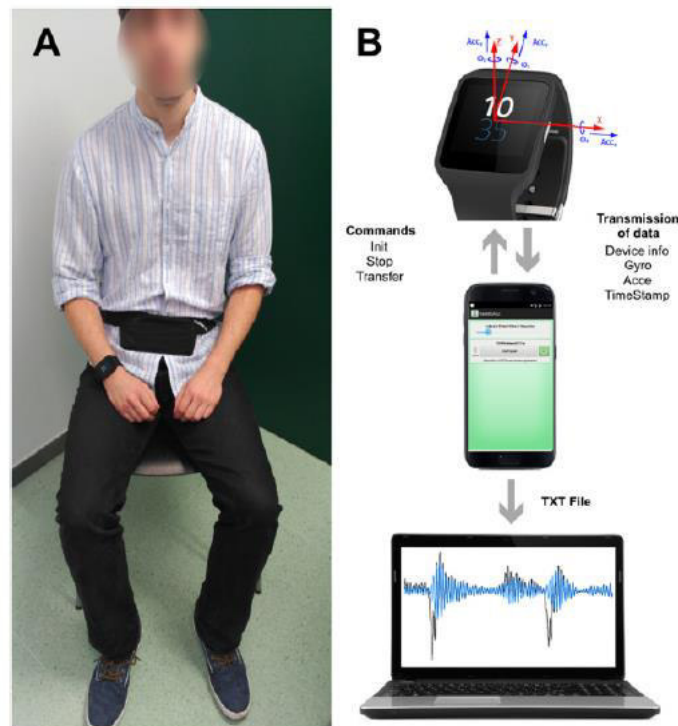


Fig. 1. NetMD system.

A. Subject with the set of one Smartwatch3 (SW3) Sony®, connected by Bluetooth with an Android Smartphone ASUS®, using a research version NetMD Android app of Experis IT. Ecologic fixationsolution: a belt-pouch (Kalenji®).

B. Reference system of the SW3: the three axis of space (red arrows), accelerometer axis (straight blue arrows) and the direction of the gyroscopes (curved blue arrows). Block diagram of the NetMD Android app. The app in the smartphone commands the beginning and ending of the recording. It also requests the registered data from the smartwatch and creates a TXT file to be post-processed (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.).

Movement Disorder Society (Deuschl et al., 1998). A complete clinical history, a FTM-TRS score, and a Montreal Cognitive Assessment (Moca) score were obtained at recruitment.

All the recruited ET patients underwent an abbreviated videotaped neurological examination focused on tasks eliciting tremor while wearing the NetMD system at recruitment, and 33 patients with adherence to follow-up were re-assessed at second visit (from 3 to 6 months after recruitment), with the same tasks (18 patients wore one smartwatch in one wrist, and 15 patients wore a total of two smartwatches (one in each wrist). The neurologist (R.L.B) examined the videos of each ET patient and scored the items related to rest, postural, and finger-to-nose kinetic tremor, as well as to the task of pouring water from a glass kinetic tremor, according to the FTM-TRS part A and B (Fahn et al., 1993). The examination tasks and score patterns are shown in Supplementary File Tables 1,2. The videos were also rated by a second blinded trained neurologist (A.M.G) according to the same criteria. The average of the scores was calculated and used as the gold standard for the assessment of tremor. This increased the reliability of the clinical score of each item.

The ET patients continued taking medication for their disease during the tests. In addition, all the patients were asked to answer a questionnaire, which was adapted from Giuffrida et al. (2009), about their acceptance of the system.

Finally, to check reliability of the system, twelve months after recruitment 28 patients were reassessed with the same tasks twice, under similar conditions keeping one smartwatch in one wrist. Test and retest were performed consecutively in the same examination protocol.

2.4. Tremor quantification

The txt files were processed on a 2.83 GHz Inter Core 2 Quad Q9500 machine running Windows 7 Professional 32-bit. Segments of the 3D gyroscope signals related to the four clinical tasks were post-processed off-line using Matlab software (version 7.11.0 (R2010b); MathWorks, Natick, MA). Hand tremor of ET patients is generally characterized by rhythmic movements at a frequency between 4 and 12 Hz (Benito-Leon and Louis, 2006). To detect the presence of tremor, the angular velocity of the three axes were analyzed separately. The gyroscope data were band-pass filtered using a 10th order Butterworth high-pass filter ($f_1 > 4$ Hz) followed by a 10th order Butterworth low-pass filter ($f_2 < 8$ Hz). The former subtracted the volitional movements (< 3 Hz); the latter filter, other high frequency tremors, such as orthostatic tremor or enhanced physiological tremor (> 8 Hz) according to previous studies (Gallego et al., 2013; Zheng et al., 2017). The intensity of tremor was calculated from the root mean square (RMS) of a 1-s moving window of

Table 1
Demographic and clinical of essential tremor patients (N=34).

Gender	
Female	14 (41.1%)
Male	20 (59.9%)
Age at enrollment (in years)	64 ± 14.4
Disease duration	12.5 ± 10.4
Global FTM-TRS score at recruitment	27.9 ± 12.6
FTM-TRS-A	9.1 ± 4.9
FTM-TRS-B	13.5 ± 6.4
FTM-TRS-C	5.3 ± 2.6
FTM-TRS score by abbreviated protocol ^a	
Rest tremor	0.4 ± 0.6
Postural tremor	1.1 ± 0.8
Finger-to-nose kinetic tremor	1.3 ± 0.9
Pouring water from glass kinetic tremor	1.3 ± 0.8

Mean ± standard deviation are reported.

^a Clinical Score relative to limb wears the smartwatch.

the gyroscope signals. This window size was chosen to optimize the relation between accuracy and time resolution. The intensity was quantified with the parameter: Mean intensity, $MI(^{\circ}/s)$: the average value of the RMS in the three axes. The dominant frequency of the tremor, FT (Hz), was estimated using the SPECTROGRAM function in Matlab, with a window size of 1 s and a 90% of overlap.

2.5. Statistical analyses

The statistical analysis was performed using the free software Version 1.0.136–© 2009–2016 RStudio, Inc. A total of eighty-two tremor registries were processed although three of them were removed from the analysis due to corrupted video files. Weighted Cohen's kappa coefficients were obtained between tremor raters for each task. The distributions of intensity of tremor measures and the mean of clinical tremor scores were analyzed using Shapiro-Wilk test of normality. Correlations between measures and scores were obtained for each task using Spearman's rank correlation coefficient.

Smartwatch reliability was assessed by Bland-Altman plots, analyzing additional fifty-six tremor registries from a total of twenty-eight patients who were tested repeatedly twice. Standard error of measurement (SEM), intra-class correlation coefficients (ICC) and coefficient of repeatability (CR), mean differences (bias) for each tasks were analyzed. Outliers were removed in a first step for calculation repeatability parameters when the value was >3 standard deviation from mean difference (Parrinello et al., 2016) and clinical change between ratings in FTM-TRS ≥ 1 .

3. Results

A total of thirty-four ET patients were consecutively recruited and asked to be followed up along one year, obtaining a total of eighty-two smartwatch registries for each task. Subsequently, twenty-eight patients completed a repeated assessment twice under similar conditions, obtaining fifty-six additional tremor registries to check repeatability.

The mean age of the ET patients was 64 years (range 18–81). Eighteen patients (52%) were taking medication for their disease (propranolol and/or primidone). The main clinical features of the ET patients are shown in Table 1. A summary of the smartwatch analysis of dominant frequency of the tremor can be found in Supplementary File Table 3.

The distribution of intensity measures are illustrated in Fig. 2. Spearman's correlation coefficients (ρ) between clinical tremor (FTM-TRS) scores and smartwatch measures for tremor intensity at first assessment were 0.590 ($p < 0.001$) at rest; $\rho = 0.738$

($p < 0.001$) in steady posture; $\rho = 0.189$ ($p = 0.094$) in finger-to-nose maneuvers; and $\rho = 0.652$ ($p < 0.001$) in pouring water task. Smartwatch intraclass reliability coefficients: 0.85, 0.95, 0.91, 0.95 respectively. Also, remaining test-retest reliability parameters are illustrated by Bland-Altman plot in Fig. 3. Standard error of measurement (SEM), coefficient of repeatability (CR), and mean differences (bias) are shown in Table 2.

The questionnaire results showed global acceptance and good wearability of the device in most of the patients with a satisfaction level of 8.7 over 10 (see Table 3).

4. Discussion

The main objectives of this study were to introduce and to evaluate the feasibility and reliability of using a system based on smartwatches to register tremor in ET patients and check its clinical correlation as a monitoring tool of ET patients in a consulting-room along time. Additionally, we were interested in checking its grade of acceptance.

4.1. Rest, postural and kinetic tremor

A logarithmic relationship between the data registered by the transducers data and a standard five-point scale was estimated (Elble et al., 2006; Giuffrida et al., 2009). The NetMDsystem showed moderate to good correlation with most of the clinical tremor (FTM-TRS) scores in a consulting room. We found a strong correlation in postural tremor and pouring water kinetic tremor scores and moderate in rest tremor.

The kinetic tremor estimated from the data recorder by the gyroscopes in the finger-to-nose maneuver was not correlated with the clinical measures. A possible explanation could be the great variability found in the strategies which ET patients chose to complete the task. They performed the movements at different velocities and many of them had problems keeping the required posture, i.e. a 90° extension of the shoulder. Similar limitations in this item were reported (Mostile et al., 2010) for this item as "finger-to-nose movements can still produce 3.5–11 Hz spectral frequency components", which overlap with the tremor signal.

One of our contributions in this paper was to show that this limitation could be overcome with a more standardized task such pouring water from a glass. In fact, we estimated a moderate to good correlation with clinical ratings of kinetic tremor in the task that involved pouring liquids. The agreement between tremor raters was moderate to substantial according to Landis and Koch classification (Landis and Koch, 1977) and the observed variability in clinical scores may be explained in the context of previously described inter-rater variability (Stacy et al., 2007).

4.2. Smart devices and clinical practice

This study supports the feasibility of adapting Android wearables as transducers of tremor in a specialized clinical setting to quantify the intensity of tremor in an objective way. Automating this procedure requires the implementation of signal processing algorithms by engineers and the meticulous analysis by neurologists for the configuration and validation of those algorithms. However, after validation this process would be automatic. Also, the system has shown a good reliability in repeated measures, positioning as a good monitoring tool.

Proprietary systems such as the KinesiaTM (Giuffrida et al., 2009) or the Wiimote[®] (Synnott et al., 2011) have been proposed to assess tremor and overall motor function in PD patients. Other platforms, which assess symptoms other than tremor in PD patients (e.g., bradykinesia, rigidity) are also available (Tzallas et al., 2014). ET has received considerably less attention, although some works on

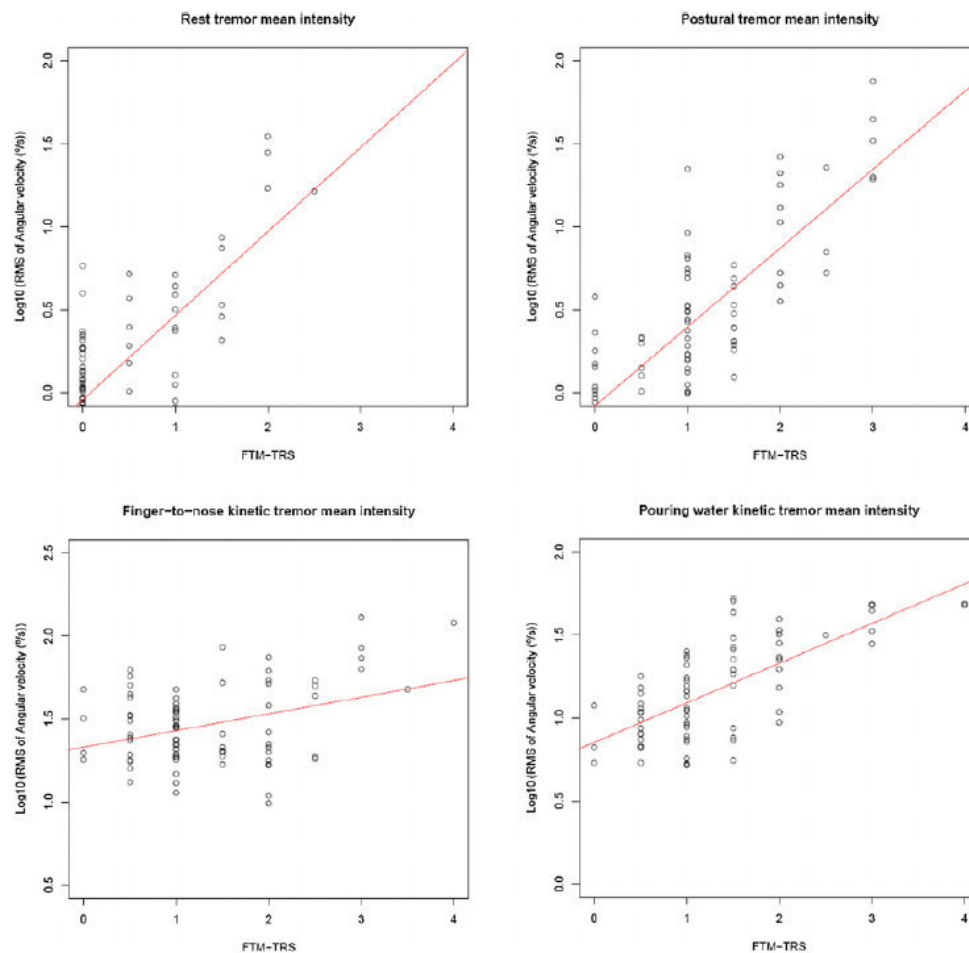


Fig. 2. Tremor intensity measures. Correlation of Smartwatch Mean Intensity of tremor with clinical rating. Rest tremor (RT), postural tremor (PT), kinetic tremor in finger-to-nose maneuver (KT_n), kinetic tremor in pouring water from a glass (KT_g). In (y) axes are shown log10 (mean of intensity of tremor). (x) axes clinical ratings by FTM-TRS from 0 to 4 points.

Table 2
Summary of clinical correlation and test-retest reliability parameters of smartwatch tremor measures.

Parameters/Tasks	Kappa	Rho	ICC	MDC = CR [°/s]	SEM [°/s]	Bias [°/s]
Rest Tremor	0.677 (p < 0.001)	0.590 (p < 0.001)	0.85	±9.94	3.58	1.74
Postural Tremor	0.661 (p < 0.001)	0.738 (p < 0.001)	0.95	±2.94	1.06	0.59
Finger-to-nose kinetic tremor	0.601 (p < 0.001)	0.189 (p = 0.094)	0.91	±24.62	8.89	1.96
Pouring water	0.557 (p < 0.001)	0.652 (p < 0.001)	0.95	±8.81	3.18	0.28
Kinetic tremor						

Kappa: Concordance between clinical raters (Linear weighted Kappa). Rho: Smartwatch measuring clinical correlation with Fahn-Tolosa-Marín Tremor Rating Scale (FTM-TRS). ICC: Intraclass Correlation Coefficient, MDC = CR: MDC (Minimum detectable change) or CR (Coefficient of repeatability) was calculated. CR = 2.77 ° SEM (Vaz et al., 2013), SEM: Standard error of measurement was calculated. SEM = Standard Deviation from the 1st test x (square root of (1-ICC)), Bias: Mean of differences.

tremor quantification and classification during the performance of activities daily living using simple spectral analysis are available (Heldman et al., 2011). To the authors' knowledge, the studies addressing the use of a combination of commodity hardware in the tremor quantification in ET patients are scarce (Zheng et al., 2017) and this is the first follow-up study with smartwatches in a consulting room.

4.3. Experimental concerns

The study was not without limitations. The location of NetMD's smartwatch (in the wrist) may impede the detection of distal finger tremor which would be easily detected by visual inspection. This could reduce the accuracy of the system (Elble and McNamara, 2016). A more accurate detection and measurement of tremor could

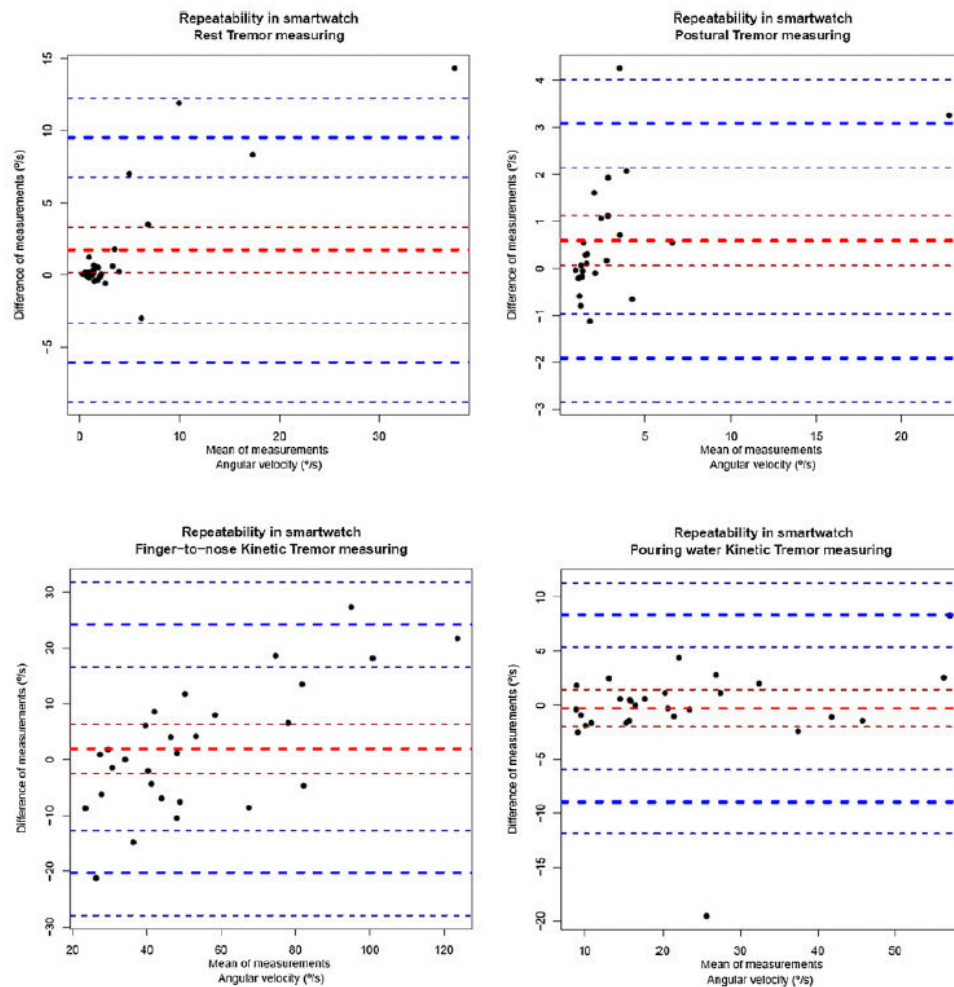


Fig. 3. Bland-Altman plots to test repeatability in tremor measuring by smartwatch. Bland-Altman plots of measures obtained in Rest tremor (RT), postural tremor (PT), kinetic tremor in finger-to-nose maneuver (KT_n), kinetic tremor in pouring water from a glass (KT_g) tasks are shown. Confident intervals at 95% are given: garnet dashed lines for mean of difference or "bias" (red dashed lines); dark blue dashed lines for upper and lower limits of measurement differences (blue dashed lines). Outliers with >3 standard deviation and clinical change between ratings in FTM-TRS ≥ 1 were removed from the plot. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 3
Acceptance questionnaire (adapted from Giuffrida et al. (2009)).

Questionnaire of acceptance of the devices	YES	NO
1. Was the device comfortable to wear?	100%	0%
2. Did the device feel heavy?	2.9%	97.1%
3. Would you wear it in daily-life?	97.1%	2.9%
4. Did the device make difficult your arm movements?	0%	100%
5. Did the device make difficult your trunk movements (getting up, sitting down, or walking)?	0%	100%
6. Would you find difficult the device placement at home?	12%	88%
7. Would you feel comfortable wearing the device in public?	83%	17%
8. In general, are you satisfied with the device?	100%	0%
9. How would you quantify your satisfaction with the device in general? From 0 (The most dissatisfaction) to 10 (the best satisfaction)	Mean = 8.7	

be achieved by placing multiple three-dimensional motion sensors (Lambrecht et al., 2014). However, this would lead to a loss

of wearability apart from requiring a more complex signal processing. Despite this, the NetMD is an usable system which showed

good acceptability during a common tremor exam in a consulting room. The experiments followed a similar protocol than the one used for the validation of other developed devices (Giuffrida et al., 2009; Mostile et al., 2010). The NetMD system can be a valid option to objectively measure the occurrence of tremor and its severity. One of the most appealing features which this concept of analysis provides the clinicians with the freedom and versatility of the Android smart devices. They can be programmed to register movement parameters without trade obstacles. Other advantage is the fact that no specific device is required.

On the other hand, the presence of rest tremor in clinical assessment was higher than the percentage described previously (Cohen et al., 2003) but these figures vary on population-based setting (Louis et al., 2015). It was observed in about a third of patients but always with predominant postural and kinetic tremors. Unexpectedly, the analysis of the smartwatch data suggested the presence of low intensity rest tremor in more patients. This could be an indication of the higher accuracy and precision of the gyroscope signals to perceived tremor than clinical observation (Elble and McNamee, 2016), or a feature of low-intensity fixed-posture tremor despite rest task examination (Louis et al., 2015). Nonetheless this consideration exceeds the purpose of this study. There is, however, a certain noise of low amplitude in signals measured by the gyroscopes that could interfere in the estimation of tremor. An exhaustive examination of the gyroscope signals showed that this basal level was $\pm 1^\circ/\text{s}$.

Last, severity tremor rating scale was not contrasted with a rating scale of functional impairment in daily life to determine the clinically meaningful change of tremor intensity, that exceeded the scope of this study.

4.4. Further work

Further technological developments in the NetMD system is expected to simplify and automate the process to non-experts clinicians. In addition to designing algorithms to track the intensity and frequency of tremor, further developments in this area of research must include the context awareness. This will be possible by implementing automatic classification systems that are able not only to detect and quantify tremor, but to also to identify activities of the daily living (Serrano et al., 2017). Also, functional impairment in daily life and clinically meaningful change of tremor intensity should be addressed in future studies.

It is also important to note that commercial clinical uses of smart devices require compatibility with current regulatory supervision by the Food and Drug Administration in United States of America or the European Union (MEDDEV 2.1/6 July 2016; MEDDEV 2.4/1 Rev. 9 June 2010) (Kubben et al., 2016). In European Union, smartwatch application to registry and analyses of tremor is considered a medical device class I (non-invasive). Consequently, further developments and experiments must comply with these regulations.

5. Conclusion

In this paper, we presented a full evaluation of tremor measures with smartwatches and their repeatability and correlation with clinical scores. Further studies are required to check the validity of using smartwatches as transducers in common clinical practice. However, our results show that tremor quantification by smartwatches is feasible, well-correlated with clinical scores, reliable and well-accepted by patients and, therefore, they could be another option to quantify tremor in an objective way.

Authors contribution

Dr. López-Blanco (robretolb@gmail.com) collaborated in: 1) the conception, organization and execution of the research project; 2) the statistical analysis design; and, 3) the writing of the manuscript first draft and the review and critique of the manuscript.

Dr. Velasco (miguel.velasco@csic.es) collaborated in: 1) the conception, organization and execution of the research project; 2) the statistical analysis design; and, 3) the review and critique of the manuscript.

Dr. Méndez-Guerrero (mendezguerrero.antonio@gmail.com) collaborated in: 1) the conception and execution of the research project; and, 2) the review and critique of the manuscript.

Dr. Romero (p.romero.prof@ufv.es) collaborated in: 1) the conception, organization of the research project; and, 2) the review and critique of the manuscript.

Dr. del Castillo (md.delcastillo@csic.es) collaborated in: 1) the conception, organization of the research project; and, 2) the review and critique of the manuscript.

Dr. Serrano (jignacio.serrano@csic.es) collaborated in: 1) the conception, organization of the research project; and, 2) the review and critique of the manuscript.

Dr. Benito-León (jbenito67@gmail.com) collaborated in: 1) the conception, organization of the research project; and, 2) the review and critique of the manuscript.

Dr. Bermejo-Pareja (fbermejop2013@yahoo.es) collaborated in: 1) the review and critique of the manuscript.

Dr. Rocon (e.rocon@csic.es) collaborated in: 1) the conception, organization of the research project; and, 2) the review and critique of the manuscript.

Disclosures

Dr. López-Blanco reports no disclosures.
Dr. Velasco reports no disclosures.
Dr. Méndez-Guerrero reports no disclosures.
Dr. Romero reports no disclosures.
Dr. del Castillo reports no disclosures.
Dr. Serrano reports no disclosures.
Dr. Benito-León reports no disclosures.
Dr. Bermejo-Pareja reports no disclosures.
Dr. Rocon reports no disclosures.

Funding

This work was supported by the Ministerio de Economía y Competitividad, Gobierno de España [RTC-2015-3967-1, "NetMD – Plataforma para el seguimiento de Trastornos del Movimiento"]

Acknowledgments

Authors are grateful to patients for contributing to this research.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.02.015>.

References

- Benito-León, J., Louis, E.D., 2006. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2, 666–678, <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneu0347>.
- Carboncini, M.C., Manzoni, D., Strambi, S., Bonuccelli, U., Pavese, N., Andre, P., Rossi, B., 2001. The relation between EMG activity and kinematic parameters strongly supports a role of the action tremor in parkinsonian bradykinesia.

- Mov. Disord. 16, 47–57, [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8257\(200101\)16:1<47::AID-MDS1012>3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8257(200101)16:1<47::AID-MDS1012>3.0.CO;2-V).
- Chen, K.-H., Lin, P.-C., Chen, Y.-J., Yang, B.-S., Lin, C.-H., 2016. Development of method for quantifying essential tremor using a small optical device. *J. Neurosci. Methods* 266, 78–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.03.014>.
- Cohen, O., Pullman, S., Jurewicz, E., Watner, D., Louis, E.D., 2003. Rest tremor in patients with essential tremor. *Arch. Neurol.* 60, 405, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.60.3.405>.
- de Lima, E.R., Andrade, A.O., Pons, J.L., Kyberd, P., Nasuto, S.J., 2006. Empirical mode decomposition: a novel technique for the study of tremor time series. *Med. Biol. Eng. Comput.* 44, 569–582, <http://dx.doi.org/10.1007/s11517-006-0065-x>.
- Del Din, S., Godfrey, A., Mazzà, C., Lord, S., Rochester, L., 2016. Free-living monitoring of Parkinson's disease: lessons from the field. *Mov. Disord.* 31, 1293–1313, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26718>.
- Deuschl, G., Bain, P., Brin, M., Agid, Y., Benabid, L., Benecke, R., Berardelli, A., Brooks, D.J., Elble, R., Fahn, S., Findley, L.J., Hallett, M., Jankovic, J., Koller, W.C., Krack, P., Lang, A.E., Lees, A., Lucking, C.H., Marsden, C.D., Obeso, J.A., Oertel, W.H., Poewe, W., Pollak, P., Quinn, N., Rothwell, J.C., Shibasaki, H., Thompson, P., Tolosa, E., 1998. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Mov. Disord.* 13, 2–23, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.870131303>.
- Elble, R.J., McNamara, J., 2016. Using portable transducers to measure tremor severity. *Tremor Other Hyperkines. Mov. (N. Y.)* 6, 375, <http://dx.doi.org/10.7916/D8DR2VCC>.
- Elble, R.J., Sinha, R., Higgins, C., 1990. Quantification of tremor with a digitizing tablet. *J. Neurosci. Methods* 32, 193–198.
- Elble, R.J., Pullman, S.L., Matsumoto, J.Y., Raethjen, J., Deuschl, G., Tintner, R., 2006. Tremor amplitude is logarithmically related to 4- and 5-point tremor rating scales. *Brain* 129, 2660–2666, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl190>.
- Elble, R., Bain, P., Forjaz, M.J., Haubenberger, D., Testa, C., Goetz, C.G., Leentjens, A.F.G., Martinez-Martin, P., Pavy-Le Traon, A., Post, B., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Weintraub, D., Schrag, A., 2013. Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov. Disord.* 28, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25648> (1793–800).
- Fahn, S., Tolosa, E., Marin, C., 1993. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic, J., Tolosa, E. (Eds.), *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 271–280.
- Gallego, J.A., Rocon, E., Roa, J.O., Moreno, J.C., Pons, J.L., 2010. Real-time estimation of pathological tremor parameters from gyroscope data. *Sensors* 10, 2129–2149, <http://dx.doi.org/10.3390/s100302129>.
- Gallego, J.A., Rocon, E., Belda-Lois, J.M., Koutsou, A.D., Mena, S., Castillo, A., Pons, J.L., 2013. Design and validation of a neuroprosthesis for the treatment of upper limb tremor. *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, 3606–3609, <http://dx.doi.org/10.1109/EMBS.2013.6610323>.
- Giuffrida, J.P., Riley, D.E., Maddux, B.N., Heldmann, D.A., 2009. Clinically deployable kinesiaTM technology for automated tremor assessment. *Mov. Disord.* 24, 723–730, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22445>.
- Harries, T., Eslambolchilar, P., Rettie, R., Stride, C., Walton, S., van Woerden, H.C., 2016. Effectiveness of a smartphone app in increasing physical activity amongst male adults: a randomised controlled trial. *BMC Public Health* 16, 925, <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-016-3593-9>.
- Haubenberger, D., Abbruzzese, G., Bain, P.G., Bajaj, N., Benito-León, J., Bhatia, K.P., Deuschl, G., Forjaz, M.J., Hallett, M., Louis, E.D., Lyons, K.E., Mestre, T.A., Raethjen, J., Stamelou, M., Tan, E.-K., Testa, C.M., Elble, R.J., 2016. Transducer-based evaluation of tremor. *Mov. Disord.* 31, 1327–1336, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26671>.
- Heldman, D.A., Jankovic, J., Vaillancourt, D.E., Prodoehl, J., Elble, R.J., Giuffrida, J.P., 2011. Essential tremor quantification during activities of daily living. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 537–542, <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.04.017>.
- Kubben, P.L., Kuijff, M.L., Ackermans, L.P.C.M., Leentjens, A.F.G., Temel, Y., 2016. TREMOR12: an open-Source mobile app for tremor quantification. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 182–186, <http://dx.doi.org/10.1159/000446610>.
- Lambrech, S., Gallego, J.A., Rocon, E., Pons, J.L., 2014. Automatic real-time monitoring and assessment of tremor parameters in the upper limb from orientation data. *Front. Neurosci.* 8, 221, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2014.00221>.
- Landis, J.R., Koch, G.G., 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33, 159–174.
- Louis, E.D., Hernandez, N., Michalec, M., 2015. Prevalence and correlates of rest tremor in essential tremor: cross-sectional survey of 831 patients across four distinct cohorts. *Eur. J. Neurol.* 22, 927–932, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12683>.
- Mostile, G., Giuffrida, J.P., Adam, O.R., Davidson, A., Jankovic, J., 2010. Correlation between kinesia system assessments and clinical tremor scores in patients with essential tremor. *Mov. Disord.* 25, 1938–1943, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23201>.
- O'Suilleabhain, P.E., Dewey, R.B., 2001. Validation for tremor quantification of an electromagnetic tracking device. *Mov. Disord.* 16, 265–271.
- Parrinello, C.M., Grams, M.E., Sang, Y., Couper, D., Wruck, L.M., Li, D., Eckfeldt, J.H., Selvin, E., Coresh, J., 2016. Iterative outlier removal: a method for identifying outliers in laboratory recalibration studies. *Clin. Chem.* 62, 966–972, <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2016.255216>.
- Senova, S., Querlioz, D., Thiriez, C., Jedynak, P., Jarraya, B., Palfi, S., 2015. Using the accelerometers integrated in smartphones to evaluate essential tremor. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 93, 94–101, <http://dx.doi.org/10.1159/000369354>.
- Serrano, J.I., Lambrecht, S., del Castillo, M.D., Romero, J.P., Benito-León, J., Rocon, E., 2017. Identification of activities of daily living in tremorous patients using inertial sensors. *Expert Syst. Appl.* 83, 40–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eswa.2017.04.032>.
- Silva de Lima, A.L., Hahn, T., de Vries, N.M., Cohen, E., Bataille, L., Little, M.A., Baldus, H., Bloem, B.R., Faber, M.J., 2016. Large-scale wearable sensor deployment in parkinson's patients: the Parkinson@Home study protocol. *JMIR Res. Protoc.* 5, e172, <http://dx.doi.org/10.2196/resprot.5990>.
- Stacy, M.A., Elble, R.J., Ondo, W.G., Wu, S.C., Hulihan, J., 2007. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov. Disord.* 22, 833–838, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21412>.
- Synnot, J., Chen, L., Nugent, C.D., Moore, G., 2011. WiiPD? an approach for the objective home assessment of Parkinson's disease. *Conf. Proc. ... Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.* 011, 2388–2391, <http://dx.doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6090666>.
- Tzallas, A.T., Tsipouras, M.G., Rigas, G., Tsilikakis, D.G., Karvounis, E.C., Chondrogiorgi, M., Psomadellis, F., Cangel, J., Pastorino, M., Waldmeyer, M.T.A., rredondo, Konitsiotis, S., Fotiadis, D.I., 2014. PERFORM: a system for monitoring, assessment and management of patients with Parkinson's disease. *Sensors (Basel)* 14, 21329–21357, <https://doi.org/10.3390/s141121329>.
- van Someren, E.J., Vonk, B.F., Thijssen, W.A., Speelman, J.D., Schuurman, P.R., Mirmiran, M., Swaab, D.F., 1998. A new actigraph for long-term registration of the duration and intensity of tremor and movement. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 45, 386–395, <http://dx.doi.org/10.1109/10.661163>.
- Vaz, S., Falkmer, T., Passmore, A.E., Parsons, R., Andreou, P., 2013. The case for using the repeatability coefficient when calculating test-retest reliability. *PLoS One* 8, e73990, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073990>.
- Wile, D.J., Ranawaya, R., Kiss, Z.H.T., 2014. Smart watch accelerometry for analysis and diagnosis of tremor. *J. Neurosci. Methods* 230, 1–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.04.021>.
- Zheng, X., Vieira Campos, A., Ordieres-Meré, J., Balseiro, J., Labrador Marcos, S., Aladro, Y., 2017. Continuous monitoring of essential tremor using a portable system based on smartwatch. *Front. Neurol.* 8, 96, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00096>.

APPENDIX A. SUPPLEMENTARY DATA

The following are Supplementary data to this article:

Essential Tremor Quantification Based on the Combined Use of a Smartphone and a Smartwatch: the NetMD study.

Supplementary Table 1. Abbreviated clinical protocol.

	Tasks	Related arm item in FTM-TRS
1.	Sitting, arms at rest placed on legs (30-60 seconds)	Rest tremor
2.	Sitting, keeping arms against gravity first at front, (30 seconds) secondly, at one side (30 seconds)	Postural tremor
3	Sitting, repeatedly finger to nose maneuver (10 times= 20-30 seconds)	Finger-to-nose kinetic tremor
4	Standing up, walking to the sink and repeatedly pouring a glass of water (10 times= 20-30 seconds)	Pouring a glass of water kinetic tremor

This protocol includes main clinical activities in which tremor is evidenced on a consulting-room. These are based on items from Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating-Scale (FTM-TRS), which also can be registered by a smartwatch placed in the wrist. (Total length of the test oscillated from three to five minutes).

Supplementary Table 2. Fahn-Tolosa-Marin (FTM) tremor rating scale (TRS) Score pattern in the examined limb.

<u>FTM-TRS-A:</u> <u>items: 5 or 6</u>	<u>Tasks 1,2,3 (Rest, postural and kinetic tremor)</u>
	0: None
	1: Slight. May be intermittent
	2: Moderate amplitude. May be intermittent (<2cm)
	3: Marked amplitude.(2-4cm)
	4: Severe amplitude.(>4cm)
<u>FTM-TRS-B: item 14</u>	<u>Tasks 4 (Pouring water from a glass kinetic tremor)</u>
	0: Normal
	1: More careful than a person without tremor, but not water is spilled.
	2: Spills a small amount of water (up to 10% of total amount).
	3: Spills a considerable amount of water (>10-50%).
	4: Unable to pour water without spilling most of water.

Supplementary Table 3. Summary of the smartwatch analysis of dominant frequency of the tremor.

Tremor Frequency (in Hz)**	
Rest tremor	5.5 ± 0.4
Postural tremor	5.8 ± 0.5
Action tremor	5.3 ± 0.5
Pouring water from glass	5.7 ± 0.5

*Tremor frequency was measured in the wrist.

4.2. Evaluación de la interacción con pantallas táctiles. (López-Blanco, Benito-León, *et al.*, 2018)



ORIGINAL ARTICLE

Interaction with touchscreen smartphones in patients with essential tremor and healthy individuals[☆]

R. López-Blanco^{a,b,*}, J. Benito-León^{a,c,d,e}, S. Llamas-Velasco^{d,e}, M.D. Del Castillo^f, J.I. Serrano^f, E. Rocon^f, J.P. Romero^{g,h}, M.A. Velasco^f

^a Instituto de Investigación (i+12), Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^b Departamento de Neurología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, Spain

^c Departamento de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^d Center of Biomedical Network Research on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Spain

^e Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, Spain

^f Centro de Automática y Robótica (CAR) CSIC-UPM, Arganda del Rey, Madrid, Spain

^g Facultad de Ciencias de la Salud, Francisco de Vitoria University, Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spain

^h Unidad de Daño Cerebral, Hospital Beata María Ana, Madrid, Spain

Received 20 February 2018; accepted 27 May 2018

KEYWORDS

Touchscreen
interaction;
Smartphone;
Essential tremor

Abstract

Introduction: Smartphone use in biomedical research is becoming more prevalent in different clinical settings. We performed a pilot study to obtain information on smartphone use by patients with essential tremor (ET) and healthy controls, with a view to determining whether performance of touchscreen tasks is different between these groups and describing touchscreen interaction factors.

Method: A total of 31 patients with ET and 40 sex- and age-matched healthy controls completed a descriptive questionnaire about the use of smartphones. Participants subsequently interacted with an under-development Android application, and performed 4 tests evaluating typical touchscreen interaction gestures; each test was performed 5 times.

Result: The type of smartphone use and touchscreen interaction were not significantly different between patients and controls. Age and frequency of smartphone use are key factors in touchscreen interaction.

Conclusion: Our results support the use of smartphone touchscreens for research into ET, although further studies are required.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Please cite this article as: López-Blanco R, Benito-León J, Llamas-Velasco S, Del Castillo MD, Serrano JI, Rocon E, *et al.* Interacción con pantalla táctil de *smartphone* en pacientes con temblor esencial y sujetos sanos. *Neurología*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.05.005>

* Corresponding author.

E-mail address: robretolb@gmail.com (R. López-Blanco).

PALABRAS CLAVE

Interacción pantallas
táctiles;
Smartphone;
Temblor esencial

Interacción con pantalla táctil de *smartphone* en pacientes con temblor esencial y sujetos sanos

Resumen

Introducción: El uso de *smartphones* en investigación biomédica está creciendo rápidamente en diferentes entornos clínicos. Realizamos un estudio piloto para obtener información sobre el uso de *smartphones* en pacientes con temblor esencial (TE) y en sujetos sanos, con el objetivo de evaluar si la realización de diversas tareas con las pantallas táctiles difiere entre grupos y describir factores de esta interacción.

Método: Se administró un cuestionario sobre el uso de *smartphones* a 31 pacientes con TE y 40 sujetos control apareados por edad y sexo. Acto seguido, los participantes interactuaron con una aplicación Android en desarrollo y realizaron 4 test basados en diferentes modos de interacción típicos con pantallas táctiles, con 5 repeticiones de cada tarea.

Resultado: Los tipos de uso de *smartphones* así como su interacción no fueron significativamente diferentes entre pacientes y controles. La edad y el número de usos del *smartphone* son factores clave en esta interacción con pantallas táctiles.

Conclusión: Estas observaciones apoyan el uso de las pantallas táctiles de los *smartphones* para investigación en TE, pero se requieren más estudios.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

The growth in the number of smartphone users^{1,2} and health-related mobile applications (mHealth)³ presents opportunities for the rapid collection of relevant user lifestyle data over wireless connections.⁴ This field is particularly promising for research as it may provide large quantities of instantly-accessible medical information on numerous diseases.⁵ These data may be purely informative, but could also be used for interactive management.^{1,6} Research is being conducted in various fields of medicine to personalise patient care through a number of technological platforms. There is growing interest in the use of smartphones in public health. However, most of these platforms require users to interact in some way with these devices. The technical characteristics of smartphone touchscreens (size, interface, programs, etc.) vary greatly. Another line of research revolves around the characteristics of user interaction.⁷ Numerous technical characteristics have been evaluated in various user populations; the majority of studies include healthy individuals from a variety of age groups,^{8,9} as well as disabled people.^{10–12} For example, Parkinson's disease has been shown to affect interaction with smartphone screens by tapping.¹³

Essential tremor (ET) is one of the most prevalent movement disorders in adults, affecting 5% of people aged over 65.¹⁴ Tremor is affected by posture and limb movements.¹⁵ Tremor intensity is evaluated with such tools as the Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale (FTM-TRS).¹⁶ However, these tools do not assess the ability to use smart devices, which are ubiquitous in today's society. Several methods have been developed to assist patients with tremor and other movement disorders in interacting with touchscreens.^{5,17,18} However, no previous study has used an

application to compare between touchscreen interaction in patients with ET and in controls.

This pilot study aims to describe these patients' use of smartphones and the factors influencing interaction with touchscreens in patients with ET and in a group of age- and sex-matched controls. We also aim to assess whether the 2 groups may behave differently in tasks involving touchscreen interaction, indicating poor interaction in patients with ET.

Material and methods**Study design**

We performed a case–control study of consecutively recruited patients with ET and healthy individuals; participants were recruited at our neurology outpatient clinic. We used written questionnaires for data collection, and tested an Android smartphone application requiring users to perform 4 touch interaction tasks.

The study was approved by the bioethics committee of Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid, Spain). All participants gave written informed consent.

Study population and procedure

Thirty-one patients with ET and 40 healthy individuals, all aged between 18 and 85, met the study inclusion criteria and agreed to participate. Table 1 lists participants' demographic characteristics and questionnaire results. A brief description of the patients with ET is provided as supplementary material. Tremor intensity was mild to moderate, scoring between 1 and 60 on the FTM-TRS.

Table 1 Participants' demographic characteristics at baseline, including questionnaire results and the statistical tests used.

	Controls (n = 40)	Patients with essential tremor (n = 31)	Statistical test
Sex			
Women	17 (42.5%)	12 (38.7%)	$\chi^2 = 0.006$ $P = .937$
Men	23 (57.5%)	19 (61.3%)	
Non-mobile users	5 (12.5%)	4 (12.9%)	$\chi^2 < 0.001$ $P = 1.0$
Age (years)	Mean = 63.3 SD = 12.9	Mean = 65.6 SD = 13.5	$t = -0.726$ $P = .471$
Sessions of smartphone use per day	Mean = 10.95 SD = 11.41 Median = 5 IQR = 2-20	Mean = 20.16 SD = 24.3 Median = 10 IQR = 2-30	$W = 523$ $P = .261$
Disease duration (years)	—	12.9 ± 10.6	—
Total FTM-TRS score (A + B + C)	—	27.4 ± 13.0	—
Types of smartphone use			
Checking and sending emails	8 (20%)	11 (35.5%)	$\chi^2 = 1.419$ $P = .233$
Instant messaging	28 (70%)	20 (67.7%)	$\chi^2 = 0.055$ $P = .815$
Internet browsing	11 (27.5%)	13 (41.9%)	$\chi^2 = 1.045$ $P = .307$
Telephone calls	35 (87.5%)	27 (87.1%)	$\chi^2 < 0.001$ $P = 1$
Online shopping	1 (2.5%)	3 (9.7%)	$\chi^2 = 0.611$ $P = .434$
Alarm clock or calendar	19 (47.5%)	19 (61.3%)	$\chi^2 = 0.838$ $P = .356$
Preferred type of mobile phone			
Touchscreen	23 (65.7%)	17 (62.9%)	CMH (df = 3) $\chi^2 = 5.900$ $P = .116$
Keypad	7 (20%)	7 (25.9%)	
No preference	5 (14.3%)	3 (11.1%)	

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel test; df: degrees of freedom; FTM-TRS: Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; IQR: interquartile range; SD: standard deviation; W: Wilcoxon test.

ET was diagnosed according to the consensus criteria established by the Movement Disorder Society.¹⁵ We excluded patients with history of dementia, stroke, epilepsy, brain injury, or visual/auditory alterations. No patient had a pacemaker or brain stimulation device. Healthy controls were recruited from among the companions (friends and family members) of patients visiting the clinic for reasons unrelated to ET (eg, dizziness, headache). Controls had no relatives with ET within 2 degrees of consanguinity. Controls were matched to patients by age and sex. Candidates for inclusion as controls underwent a neurological examination (conducted by RLB, SLV, or JPR) to rule out any relevant neurological diseases or other disorders; the examination

considered other movement disorders, dementia, stroke, epilepsy, and brain injury. Participants completed a questionnaire on smartphone use (Table 1), then completed 4 tasks using an under-development mobile application (Supplementary Material).

Device

Tests were performed on a BQ Aquaris E4.5 Android smartphone with a 4.5-inch screen (67.00 × 137.00 mm; 540 × 960 pixels) with 24-bit colour depth and in-plane switching technology. Screen brightness was set to maximum to ensure content was properly displayed. The exercises

included in the Android application were designed by Experis IT and comprised 4 tasks based on finger touches (each task was repeated 5 times). These tasks were intended to reflect the most common types of interaction with touchscreen interfaces (Supplementary Material).

1. Basic tapping: participants had to touch a circle of 15 mm diameter, which appeared at a random location on the screen.
2. Sequential tapping: participants had to type numbers appearing on-screen using the virtual keypad.
3. Double-tapping: participants had to switch off an alarm by tapping twice on a 15-mm circle.
4. Unlocking/dragging: participants had to switch off an alarm by touching a 15-mm circle and dragging it across the screen to a target.

Tests were performed with participants holding the smartphone in their hands, on top of a table. All participants received several minutes of training before performing the test. They were asked to use their dominant hand and to begin each repeat of the tasks with their hand resting on the table near the smartphone.

Outcome variables

A closed questionnaire was used to collect data on participants' smartphone use (Table 1).

Interaction with touchscreens was estimated based on 2 parameters: (1) *accuracy* in tasks 1 and 2 (measured on a 6-level ordinal scale [0%, 20%, ..., 100%]), and (2) *mean time taken* to complete tasks 3 (3A: time taken to switch off alarm with 2 taps; 3B: time between taps) and 4 (time taken to perform dragging task).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the RStudio software (RStudio: Integrated development environment for R [Version 1.0.136]; Boston, MA, USA; retrieved 21 December 2016). Quantitative variables were tested for normal distribution using the Shapiro–Wilk test. We performed a descriptive analysis of questionnaire results. The *t* test, Wilcoxon test (*W*), chi-square test (χ^2), and Cochran–Mantel–Haenszel test were used to detect differences between groups. Correlations between quantitative measures were determined with the Spearman correlation coefficient (ρ).

Results

Descriptive statistics

Age at the time of study inclusion ranged from 19 to 82 years (mean, 65.6 ± 13.5) in the ET group and from 30 to 83 (63.3 ± 12.9) in the control group; both groups were made up of approximately 40% women and 60% men. A similar percentage of individuals in both groups (12%) reported no mobile phone use. The ET group's estimate of the number of times they used a smartphone per day was around twice the figure estimated by members of the control group; this difference was not statistically significant, however ($W = 523$; $P = .261$). In the questionnaire, both groups reported similar preferences in terms of smartphone use. Cases and controls were matched by age and sex (Table 1).

Task performance

Figs. 1 and 2 and Table 2 show results from touchscreen tasks. No differences were observed between patients and controls for any task.

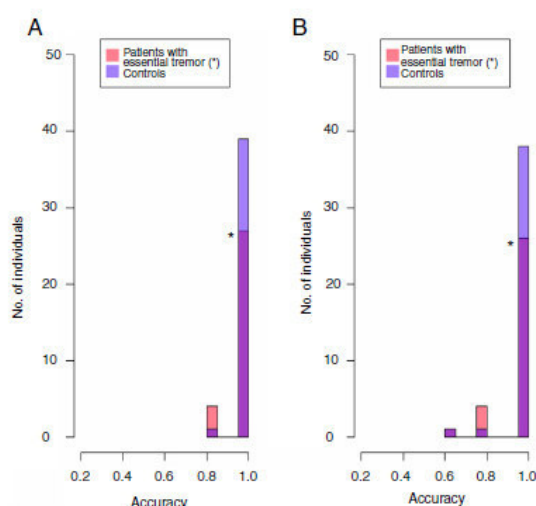


Figure 1 Accuracy of interaction in tests 1 and 2. (A) Test 1: accuracy in touching an on-screen target. Performance in test 1 was near perfect: very few patients had 80% accuracy. (B) Test 2: accuracy in typing on-screen numbers. Some participants had only 60%–80% accuracy.

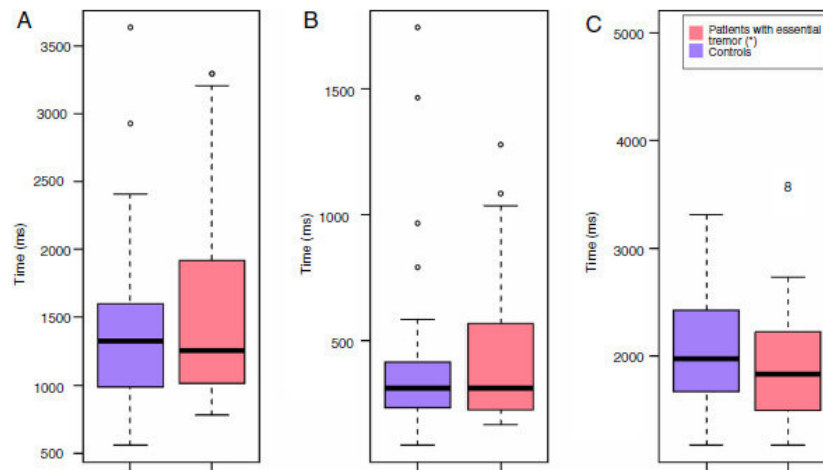


Figure 2 Accuracy of interaction in tests 3 and 4. (A) Test 3A: time taken to switch off the alarm. (B) Test 3B: time between taps. (C) Test 4: time taken to switch off the alarm by dragging a circle across the screen. No significant differences were observed between groups.

Table 2 Performance in smartphone application tasks.

Task	Type of interaction	Controls	Patients with essential tremor	Statistical test
Task 1	Basic tapping: touching a randomly-appearing circle (5 repeats)	Accuracy (%)		
		100%	39	27
		80%	1	4
		60%	0	0
		40%	0	0
		20%	0	0
Task 2	Sequential tapping: typing an on-screen number using the virtual keypad (5 repeats)	Accuracy (%)		
		100%	38	26
		80%	1	4
		60%	1	1
		40%	0	0
		20%	0	0
Task 3A	Double tapping	Time taken to switch off the alarm (ms)	Mean = 1427.2	Mean = 1509.1
			SD = 626.4	SD = 738.9
			Median = 1325	Median = 1257
			IQR = 988-1585	IQR = 1016-1918
Task 3B	Time between touches (ms)		Mean = 401.9	Mean = 434.7
			SD = 326.2	SD = 299.2
			Median = 311.5	Median = 311.0
			IQR = 234.2-416.0	IQR = 223.5-567.5
Task 4	Unlocking/dragging: switching off an alarm by dragging a circle across the screen to a target	Time taken to switch off the alarm (ms)	Mean = 2114.9	Mean = 1970.5
			SD = 707.6	SD = 609.8
			Median = 1974	Median = 1834
			IQR = 1685-2414	IQR = 1492-2222

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel test; df: degrees of freedom; IQR: interquartile range; SD: standard deviation; W: Wilcoxon test.

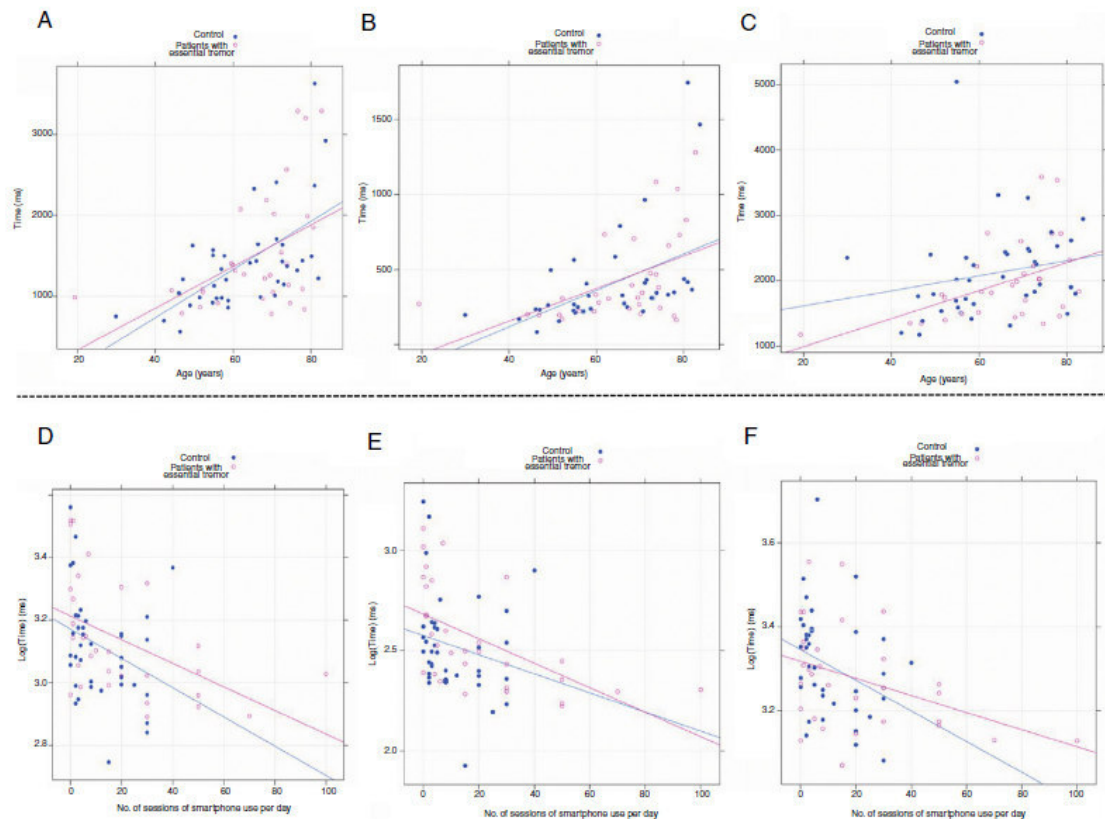


Figure 3 Associations between time taken to complete tasks and age and smartphone use. Patients with ET are shown in red; controls are shown in blue. (A-C) Association with age: tests 3A, 3B, and 4, respectively. (D-F) Association between smartphone use (logarithmic scale) and the time taken to perform tasks 3A, 3B, and 4, respectively.

Associations between tapping time, age, and estimated smartphone use

Age was directly correlated with the time taken to perform the task. Estimated smartphone use showed an inverse relation with time taken approaching a logarithmic scale (Fig. 3).

Spearman correlation coefficients between age and time taken to perform the various tasks were as follows: task 3A, $Rho = 0.569$ ($P < .001$); task 3B, $Rho = 0.597$ ($P < .001$); task 4, $Rho = 0.408$ ($P < .001$) (Fig. 3A-C). Estimated smartphone use showed an inverse correlation with time taken in tasks 3A ($Rho = -0.494$, $P < .001$), 3B ($Rho = -0.523$, $P < .001$), and 4 ($Rho = -0.376$, $P < .001$) (Fig. 3D-F).

The statistical analysis also identified an inverse correlation between age and estimated smartphone use in both groups: $Rho = -0.669$ ($P < .001$) among patients and $Rho = -0.587$ ($P < .001$) among controls; the correlation was $Rho = -0.613$ ($P < .001$) for the sample as a whole.

Among patients, tremor intensity (as measured with the FTM-TRS) showed a strong correlation with age ($Rho = 0.747$, $P < .001$) and was directly correlated with the results of tasks 3A ($Rho = 0.484$, $P = .005$), 3B ($Rho = 0.449$, $P = .011$), and 4 ($Rho = 0.424$, $P = .017$) (Fig. 4).

Discussion

Our study shows similar types of smartphone use in patients with ET and controls, and no significant differences in performance of the most common types of touchscreen interaction. Therefore, ET was not associated with poorer performance in this interaction. However, several other factors do appear to influence basic interaction with touchscreens. Older age, less frequent smartphone use, and greater tremor intensity were associated with longer time taken for task performance.

This is the first study to compare interaction with touchscreens between patients with ET and healthy individuals using a descriptive approach. Previous studies have focused mainly on healthy users and those with other motor disorders.^{7,13} Some studies analysing interaction with touchscreen computers in patients with tremor report poor accuracy and propose various methods of assistance.^{17,18} These findings suggest that screen size probably plays an important role in the accuracy of these patients' interaction with touchscreens.⁷

Our findings are consistent with those of other studies in the literature, which suggest that the introduction of new technology at older ages, cultural influences,^{1,19} and limited

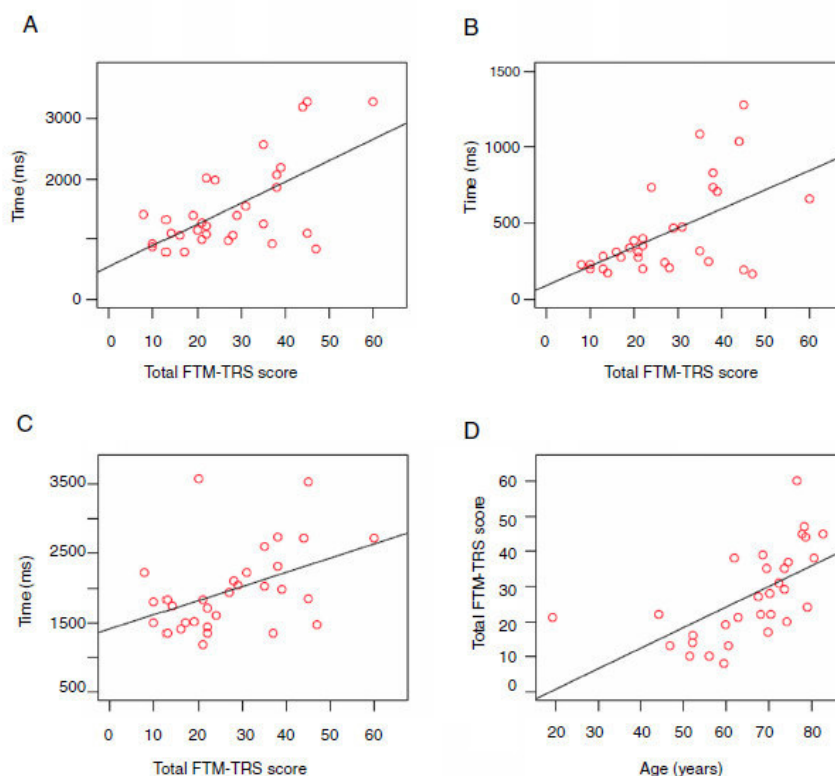


Figure 4 Regression analysis of tremor severity (Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale) in patients with essential tremor. (A) Test 3A: time taken to switch off the alarm. (B) Test 3B: time between taps. (C) Test 4: time taken to switch off the alarm by dragging a circle across the screen. (D) Correlation between FTM-TRS score and age.

previous experience with technology in daily life²⁰ influence the implementation of healthcare platforms based on smart devices. All these factors must be taken into account in the design of touchscreen-based patient care networks.

Our findings may therefore support the use of touchscreens in research into ET. However, as this is a pilot study, the absence of significant differences in our results does not rule out their existence. Future research is needed to better characterise touchscreen interaction in patients with ET.

Considerations regarding methodology

This study is the first to describe the preferences of patients with ET regarding smartphone use and to study basic interaction with touchscreens through an application including tasks frequently used in smartphone user interfaces.

Our study also has several limitations. Firstly, patients with ET estimated their smartphone use at twice the level reported by controls, although this difference was not statistically significant. Therefore, these patients may be more accustomed to using these devices, which would result in an underestimation of the true difference between the 2 groups' performance. This is a subjective, potentially biased measure; therefore, other means of quantifying daily mobile

phone use may be helpful. "Tracker" applications may be useful in addressing this issue.²¹ Secondly, the time taken to perform tasks was related to age and to estimated smartphone use; however, the hypothesis that longer time taken implies poorer interaction is unconfirmed. Results may be influenced by devices' technical specifications and settings (eg, screen size, brightness, touch sensitivity, contrast).^{7,22} The present study tested only one configuration and one screen size. Thirdly, participating patients had mild to moderate tremor. Although we identified no differences between these subgroups, it is possible that a difference may be observed if patients with more intense tremor were included. Finally, the simplicity of the tasks included in the application may conceal potential differences between groups.

Implications

There is a need for additional studies including tasks of increasing difficulty, larger samples, and patients with more severe tremor. Comparison of different screen sizes, interfaces, or devices, and greater focus on age, level of smartphone use, and technical specifications would aid in determining whether patients with ET actually present differences in touchscreen interaction. Our focus on basic

touchscreen interactions, combined with future developments, may inform the optimisation of user interfaces for patients with tremor.

Conclusions

No significant differences were observed in smartphone use or touchscreen interaction between patients with ET and controls. However, several other factors do appear to influence basic interaction with touchscreens. Older age, less frequent smartphone use, and greater tremor intensity were associated with longer time taken for task performance.

Given the growing ubiquity of these devices, future studies should explore their usefulness in medicine.

Ethical considerations

Our study complies with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the bioethics committee of Hospital 12 de Octubre (Madrid, Spain). All participants agreed to be included in the study.

Funding

This study was funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (grant no. RTC-2015-3967-1, "NetMD-Plataforma para el seguimiento de Trastornos del Movimiento").

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgements

The authors are grateful to Julia Gómez Vicente and Experis IT for their contribution to the development of the mobile application and to the statistician David Lora Pablos for revising and analysing the data.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.nrleng.2018.05.009](https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.05.009).

References

- Ernsting C, Dombrowski SU, Oedekoven M, Sullivan O, Kanzler JL, Kuhlmei M, et al. Using smartphones and health apps to change and manage health behaviors: a population-based survey. *J Med Internet Res*. 2017;19:e101, [http://dx.doi.org/10.2196/jmir.6838](https://doi.org/10.2196/jmir.6838).
- Harries T, Eslambolchilar P, Rettie R, Stride C, Walton S, van Woerden HC. Effectiveness of a smartphone app in increasing physical activity amongst male adults: a randomised controlled trial. *BMC Public Health*. 2016;16:925, [http://dx.doi.org/10.1186/s12889-016-3593-9](https://doi.org/10.1186/s12889-016-3593-9).
- Sánchez Rodríguez MT, Collado Vázquez S, Martín Casas P, Cano de la Cuerda R. Neurorehabilitation and apps: a systematic review of mobile applications. *Neurologia*. 2018;33:313–26.
- Chen J, Bauman A, Allman-Farinelli M. A study to determine the most popular lifestyle smartphone applications and willingness of the public to share their personal data for health research. *Telemed J E Health*. 2016;22:1–11, [http://dx.doi.org/10.1089/tmj.2015.0159](https://doi.org/10.1089/tmj.2015.0159).
- Linares-Del Rey M, Vela-Desojo L, Cano-de la Cuerda R. Mobile phone applications in Parkinson's disease: a systematic review. *Neurologia*. 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.03.006).
- Mars M, Scott RE. Being spontaneous: the future of telehealth implementation? *Telemed J E Health*. 2017;23:766–72, [http://dx.doi.org/10.1089/tmj.2016.0155](https://doi.org/10.1089/tmj.2016.0155).
- Orphanides AK, Nam CS. Touchscreen interfaces in context: a systematic review of research into touchscreens across settings, populations, and implementations. *Appl Ergon*. 2017;61:116–43, [http://dx.doi.org/10.1016/j.apergo.2017.01.013](https://doi.org/10.1016/j.apergo.2017.01.013).
- Anthony L, Brown Q, Tate B, Nias J, Brewer R, Irwin G. Designing smarter touch-based interfaces for educational contexts. *Pers Ubiquitous Comput*. 2014;18:1471–83, [http://dx.doi.org/10.1007/s00779-013-0749-9](https://doi.org/10.1007/s00779-013-0749-9).
- Xiong J, Muraki S. Effects of age, thumb length and screen size on thumb movement coverage on smartphone touchscreens. *Int J Ind Ergon*. 2016;53:140–8, [http://dx.doi.org/10.1016/j.ergon.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ergon.2015.11.004).
- Irwin CB, Sesto ME. Performance and touch characteristics of disabled and non-disabled participants during a reciprocal tapping task using touch screen technology. *Appl Ergon*. 2012;43:1038–43, [http://dx.doi.org/10.1016/j.apergo.2012.03.003](https://doi.org/10.1016/j.apergo.2012.03.003).
- Chourasia AO, Wiegmann DA, Chen KB, Irwin CB, Sesto ME. Effect of sitting or standing on touch screen performance and touch characteristics. *Hum Factors*. 2013;55:789–802, [http://dx.doi.org/10.1177/0018720812470843](https://doi.org/10.1177/0018720812470843).
- Sesto ME, Irwin CB, Chen KB, Chourasia AO, Wiegmann DA. Effect of touch screen button size and spacing on touch characteristics of users with and without disabilities. *Hum Factors*. 2012;54:425–36, [http://dx.doi.org/10.1177/0018720811433831](https://doi.org/10.1177/0018720811433831).
- Arroyo-Gallego T, Ledesma-Carbayo MJ, Sanchez-Ferro A, Butterworth I, Sanchez-Mendoza C, Matarazzo M, et al. Detection of motor impairment in Parkinson's disease via mobile touchscreen typing. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;9294(c):1, [http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2017.2664802](https://doi.org/10.1109/TBME.2017.2664802).
- Benito-Leon J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:666–78, [http://dx.doi.org/10.1038/ncpneu0347](https://doi.org/10.1038/ncpneu0347).
- Deuschl G, Bain P, Brin M, Agid Y, Benabid L, Benecke R, et al. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Mov Disord*. 1998;13 Suppl. 3:2–23, [http://dx.doi.org/10.1002/mds.870131303](https://doi.org/10.1002/mds.870131303).
- Elble R, Bain P, Forjaz MJ, Haubenberger D, Testa C, Goetz CG, et al. Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2013;28:1793–800, [http://dx.doi.org/10.1002/mds.25648](https://doi.org/10.1002/mds.25648).
- Mertens A, Jochems N, Schlick CM, Dünnebacke D, Dornberg JH. Design pattern TRABING: touchscreen-based input technique for people affected by intention tremor. In: *Proceedings of the 2nd ACM SIGCHI symposium on engineering interactive computing systems*. New York: ACM; 2010. p. 267–72.

18. Mertens A, Hurtmanns J, Wacharamanotham C, Kronenburger M, Borchers J, Schlick CM. Swabbing: touchscreen-based input technique for people with hand tremor. *Work*. 2012;41 Suppl. 1:2405–11, <http://dx.doi.org/10.3233/WOR-2012-0474-2405>.
19. Price-Haywood EG, Harden-Barrios J, Ulep R, Luo Q. eHealth literacy: patient engagement in identifying strategies to encourage use of patient portals among older adults. *Popul Health Manag*. 2017;20:486–94, <http://dx.doi.org/10.1089/pop.2016.0164>.
20. Carroll JK, Moorhead A, Bond R, LeBlanc WG, Petrella RJ, Fiscella K. Who uses mobile phone health apps and does use matter? A secondary data analytics approach. *J Med Internet Res*. 2017;19:e125, <http://dx.doi.org/10.2196/jmir.5604>.
21. Checky-Phone Habit Tracker. Available from: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.calm.checky> [accessed 09.02.18].
22. Kaaresoja T, Brewster S. Feedback is... late. In: *International Conference on Multimodal Interfaces and the Workshop on Machine Learning for Multimodal Interaction on – ICMI-MLMI'10*. New York: ACM Press; 2010. p. 1.

APPENDIX A. SUPPLEMENTARY DATA

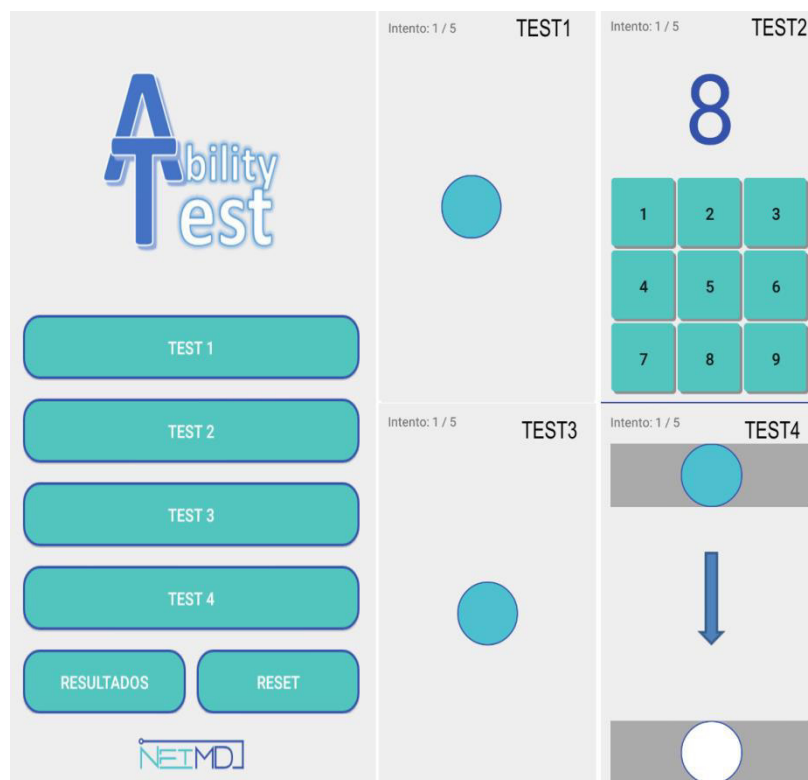
The following are the supplementary data to this article:

Interaction with touchscreen smartphones in patients with essential tremor and healthy individuals.

Appendix.

Figure. Application interface is shown.

1. Basic tapping: participants had to touch a circle of 15 mm diameter, which appeared at a random location on the screen.
2. Sequential tapping: participants had to type numbers appearing on-screen using the virtual keypad.
3. Double-tapping: participants had to switch off an alarm by tapping twice on a 15-mm circle.
4. Unlocking/dragging: participants had to switch off an alarm by touching a 15-mm circle and dragging it across the screen to a target.



Patient clinical data

Id	Sex	Age	Duration of tremor (years)	Total FTM-TRS Score	FTM-TRS A	FTM-TRS B	Treatment
1	Male	67	5.73	27	12	11	None
2	Female	69	29.75	17	6	6	None
3	Male	68	12.73	35	15	15	Primidone, Propranolol
4	Male	73	20.74	20	7	10	Zonisamide
5	Male	73	10.76	37	11	18	None
6	Male	43	19.78	22	9	8	Primidone, Gabapentine
7	Male	62	4.75	21	4	10	None
8	Male	77	9.83	47	19	19	Primidone, Propranolol
9	Male	73	4.79	29	9	15	Propranolol, Zonisamide
10	Female	82	3.79	45	13	21	Primidone
11	Female	78	5.81	24	5	14	Primidone
12	Male	51	3.83	16	2	8	None
13	Female	50	6.84	10	2	5	None
14	Female	55	4.84	10	3	5	None
15	Female	59	7.85	19	5	10	None
16	Male	68	7.85	39	13	16	Propranolol
17	Female	77	8.87	45	18	22	Propranolol
18	Female	80	35.89	38	12	16	Propranolol
19	Male	71	4.87	31	13	14	None
20	Male	78	27.90	44	14	26	Primidone
21	Male	76	14.93	60	21	27	None
22	Female	46	2.94	13	5	5	Propranolol
23	Female	61	46.06	38	11	21	Propranolol
24	Female	51	16.06	14	4	7	None
25	Male	69	9.06	28	12	13	None
26	Male	70	5.42	22	6	13	None
27	Male	19	10.29	21	5	13	None
28	Male	73	7.31	35	8	20	Primidone
29	Male	68	26.33	22	8	12	Primidone
30	Male	51	5.10	13	9	4	None
31	Female	59	18.20	8	4	3	None

Please, note severity of tremor was mild to moderate ranging 0-60 points (Total range = 0 – 144), in view of severity tremor rating scale score (FTM-TRS Score).

4.3. Evaluación del efecto de la estimulación vibratoria aferente sobre el temblor. (Lora-Millán, López Blanco, *et al.*, 2019)

www.nature.com/scientificreports

**SCIENTIFIC
REPORTS**
nature research

OPEN

Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor patients

Julio Salvador Lora-Millán^{1,6}, Roberto López-Blanco^{2,3,4,6}, Juan Álvaro Gallego¹, Antonio Méndez-Guerrero⁵, Jesús González de la Aleja⁵ & Eduardo Rocon^{1*}

Essential tremor (ET) is a major cause of disability and is not effectively managed in half of the patients. We investigated whether mechanical vibration could reduce tremor in ET by selectively recruiting afferent pathways. We used piezoelectric actuators to deliver vibratory stimuli to the hand and forearm during long trials (4 min), while we monitored the tremor using inertial sensors. We analyzed the effect of four stimulation strategies, including different constant and variable vibration frequencies, in 18 ET patients. Although there was not a clear homogeneous response to vibration across patients and strategies, in most cases (50–72%) mechanical vibration was associated with an increase in the amplitude of their tremor. In contrast, the tremor was reduced in 5–22% of the patients, depending on the strategy. However, these results are hard to interpret given the intrinsic variability of the tremor: during equally long trials without vibration, the tremor changed significantly in 67% of the patients (increased in 45%; decreased in 22%). We conclude that mechanical vibration of the limb does not have a systematic effect on tremor in ET. Moreover, the observed intrinsic variability of the tremor should be taken into account when designing future experiments to assess tremor in ET and how it responds to any intervention.

Essential tremor (ET) is one of the most prevalent movement disorders in adults¹, affecting approximately 5% of people over age 65². ET manifests as a bilateral, largely symmetric postural or kinetic tremor involving the hands and forearms, and is often accompanied by head tremor³. There are different phenotypes of ET patients^{4,5}, but their pathological differences are not fully understood. Importantly, even though as many as 75% of ET patients report significant disability^{6,7}, tremor is only effectively managed in 50% of all patients^{8,9}. Therefore, there is an important need to develop new treatments for ET.

Tremor in ET is thought to originate because of the projection of pathological oscillations in cerebello-thalamo-cortical pathways to the motoneurons innervating the affected muscles¹⁰, although its exact mechanisms remain elusive. Some studies point at neurodegeneration in the cerebellum^{11–14} although this notion has been challenged by a different group¹⁵. A classic hypothesis proposes that the inferior olive is the ultimate cause of tremor in ET, due to abnormal oscillations in the olivo-cerebellar pathways that are transmitted to thalamo-cortical circuits¹⁶. The involvement of the inferior olive is put forward due to its rhythmic properties, which mediate the production of tremor in harmaline models of ET¹⁷. However, the harmaline model is quite debated¹⁸. Harmaline model is based on the administration of harmaline and harmine (tremorigenic β -carboline) to experimental animals with the aim to induce postural and kinetic tremor by interference with the inferior olive, climbing fibers, and the deep cerebellar nuclei¹⁹.

Mechanoreceptors, including Pacinian and Meissner corpuscles, are sensitive to vibratory stimuli. In anesthetized or decerebrated animals, Pacinian corpuscles respond to high frequency stimuli (60–600 Hz), whereas Meissner corpuscles respond to lower frequency stimuli (10–300 Hz)^{20,21}. Sensory responses from both types of receptors are projected to the ipsilateral cuneate nucleus²², the main brainstem recipient of sensory input from the upper limbs²³ through afferent thick myelinated fibers. The cuneate nucleus has important projections to the thalamus and the inferior olive^{22,24}, and therefore may provide a pathway to modulate the circuits that mediate

¹Centre for Automation and Robotics (CAR), CSIC-UPM, Madrid, Spain. ²Healthcare Research Institute, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain. ³Neurology Department, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Spain. ⁴Medicine Department, Faculty of Medicine, Universidad Complutense Madrid (UCM), Madrid, Spain. ⁵Neurology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain. ⁶These authors contributed equally: Julio Salvador Lora-Millán and Roberto López-Blanco. *email: e.rocon@csic.es

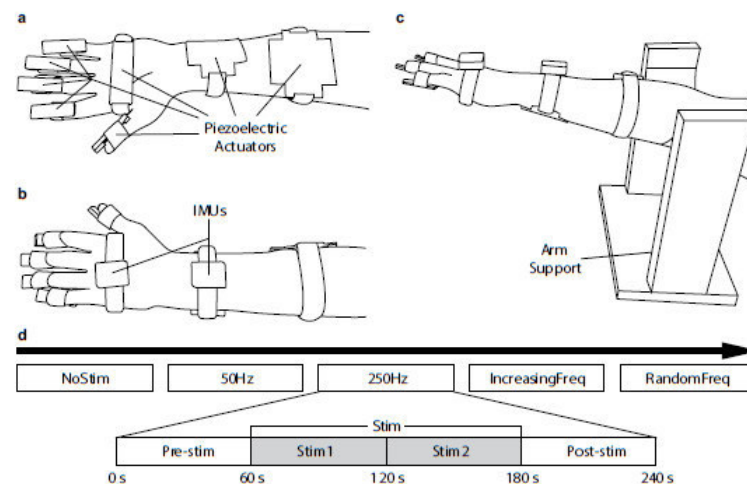


Figure 1. Experimental setup, task and protocol design. (a) Placement of the piezoelectric actuators used to apply vibratory stimuli (fingertips, hand and forearms; palmar view). (b) Placement of the IMUs used to record the ongoing tremor (dorsal view). (c) Apparatus used to perform the postural task: patients rested the distal part of their arms on a horizontal elastic band in the arm support. (d) Schematic of the experimental protocol. In the top row, each rectangle is one of the five stimulation strategies; the expanded panel shows how each trial was divided in four 60-s epochs.

tremor in ET. For example, direct stimulation of the cuneate nucleus has inhibitory effects on cerebellar activity in decerebrated cats²⁴.

Tremor in ET is primarily managed with drugs or using deep brain stimulation, a technique that requires neurosurgery⁸. Non-invasive wearable devices that stimulate or exert forces on the affected limb are an appealing alternative^{25,26}. Examples of these devices span robotic exoskeletons^{27,28}, functional electrical stimulation systems²⁹, or devices that aim at recruiting afferent pathways^{30–32}. Sensory electrical stimulation (with the intensity range between sensory and motor threshold) reduced postural tremor in ET patients even five minutes post-stimulation. Although the underlying mechanism is unknown, the authors proposed that feedback signal through the afferent pathway might have affected the cerebrum as the source of tremor^{31,32}. Although many of them showed clear improvements during standard clinical tasks in convenience samples of patients, none of them—to the best of our knowledge—has gone beyond laboratory trials. Moreover, none has tried to deliver selective vibration to stimulate the afferent vibratory fibres to generate a physiological sensory input without the drawback of provoking the pain observed in electric stimulation.

Here we investigated whether afferent stimuli delivered through mechanical vibration of the hand and forearm could attenuate the tremor in ET. Our hypothesis was that vibration would recruit Pacinian corpuscles and thus modulate the abnormal activity in tremor-related pathways, which would in turn reduce the tremor. However, our data do not support this hypothesis. We found that across a proof of concept study with a sample of 18 patients the response to vibration was largely heterogeneous, with the tremor being reduced, increased or unaffected depending on the patient and the stimulation strategy. Moreover, a patient-specific analysis revealed that there was not a systematic trend in the response to stimulation, and we could not find any relationship between patient response, tremor characteristics or clinical features. Critically, we also found that during our relatively long continuous recordings (4 min), tremor amplitude was very non-stationary even during the no stimulation condition. We propose that future interventions should be evaluated during several-minute long trials due to the largely non-stationary characteristics of the tremor.

Results

Protocol and apparatus. We designed and built a platform to stimulate mechanically the afferent pathways of a patient and assess the effects in the ongoing tremor. Vibratory stimuli were applied using piezoelectric actuators attached to the tremor-dominant hand and forearm. The stimulators were located on the fingertips, the palm of the hand and the anterior side of the forearm, the areas with the highest density of Pacinian corpuscles^{33,34} (Fig. 1a). We measured the ongoing wrist tremor using inertial measurement units (IMUs), which we strapped to the hand dorsum and the distal part of the forearm of the patient (Fig. 1b). In our task, patients rested their most affected arm on a support, keeping the forearm outstretched against gravity, with the fingers slightly outstretched and the hand parallel to the ground (Fig. 1c). Prior to the beginning of the experiments, we verified that patients were able to perceive the vibratory stimuli.

All ET patients ($n = 18$; see details in Supplementary Table 1 and Methods) performed this postural task five times, each time under a different stimulation strategy (Fig. 2d). These five trials lasted 4 min each, and were

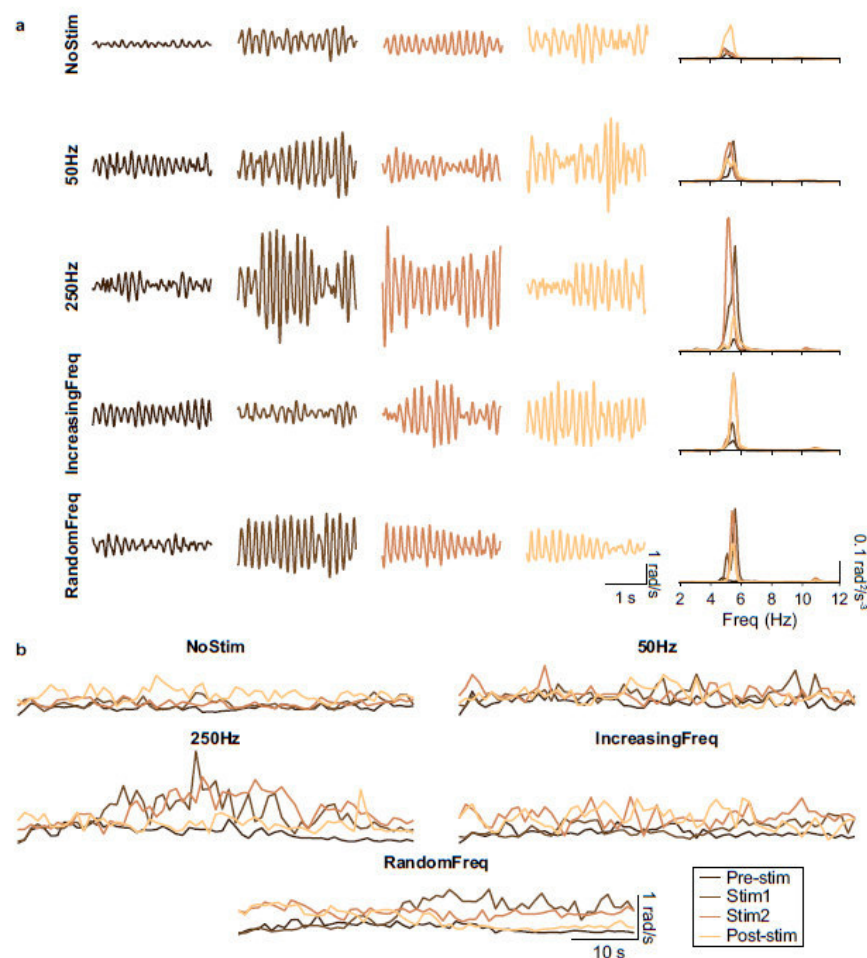


Figure 2. Example recordings during all stimulation strategies for one patient (P4). (a) Wrist tremor (3 s of data) during each of the four epochs (Pre-stim, Stim1, Stim2, Post-stim; each shown in a different column) for all the stimulation strategies (each shown in a different row); the fifth column represents the corresponding power spectral densities (data band-pass filtered between 3–12 Hz). (b) Tremor amplitude during each of the five strategies for the same patient. Each trace represents the time-varying RMS of the tremor amplitude computed in 1-s long windows. Same color code as in a.

interleaved with 10 min rest periods. This design ensured that the stimulation response was independent across trials, and minimized fatigue accumulation. The five stimulation strategies were: (1) *No stimulation* ("NoStim"): no stimulation was applied, we just recorded the ongoing tremor as a control measurement to characterize it; (2) *Stimulation at 50 Hz* ("50 Hz"): vibration was delivered at 50 Hz, a frequency that minimally recruits Pacinian corpuscles³⁴; (3) *Stimulation at 250 Hz* ("250 Hz"): vibration was delivered at 250 Hz, a frequency that should maximally recruit Pacinian corpuscles³⁴; (4) *Increasing stimulation frequency* ("IncreasingFreq"): we delivered vibratory stimuli with increasing frequency, from 50 to 450 in 50 Hz steps (each frequency was delivered for 13.33 s), to test the influence of stimulation frequency on the tremor; and (5) *Random stimulation frequency* ("RandomFreq"): we applied the same frequencies than in the previous strategy, but in random order. For strategies 2–5, each 4-min trial comprised a 1-min baseline epoch (*Pre-stim*), followed by a 2-min stimulation epoch (*Stim* which we divided in two 1-min epochs, *Stim1* and *Stim2*, for the analysis), and a 1-min epoch to assess eventual lasting effects (*Post-stim*; see inset in Fig. 1d).

Responses to mechanical vibration. Figure 2 shows example recordings during all five stimulation strategies for one patient (Supplementary Figs 1, 2 show data for two other patients). As shown in the top row

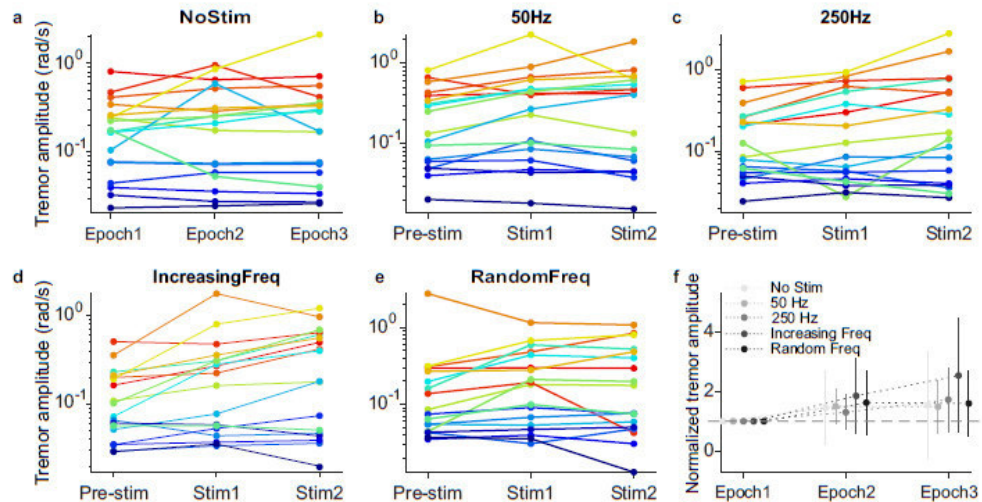


Figure 3. Changes in tremor amplitude for each patient, in response to each stimulation strategy. (a–e) Median tremor amplitude (RMS) for each strategy (indicated on top) during each 1-min epoch. Each color represents one patient. (f) Data pooled over all patients after normalizing the tremor amplitude with respect to the Pre-stim amplitude for the corresponding strategy. Error bars: mean ± SD.

of Fig. 2a, tremor amplitude varied over time even in the NoStim condition. Moreover, the pre-stimulation amplitude (left most column in Fig. 2a) differed greatly across trials, highlighting the intrinsic variability of the tremor. In contrast, there were no clear differences in tremor frequency within or across stimulation strategies, as reported for other peripheral interventions on tremor^{27,35,36} (right most column in Fig. 2a; see data for all patients in Supplementary Figs 3, 4). Figure 2b shows our preliminary processing for data analysis: we estimated the tremor amplitude in non-overlapping 1-s long windows for each of the 1-min long epochs (Pre-stim, Stim1, Stim2, Post-stim). These example data, suggests that the tremor amplitude exhibited complex changes over time, both in the absence of stimulation and in association with the different stimulation strategies.

When comparing tremor characteristics (NoStim trials) across patients, we observed not only differences in the amplitude of their tremor, but also in its time-varying dynamics (Fig. 3a; notice that Y axis in panels a–e are logarithmic). Normalizing the data for each patient with respect to its amplitude during the first 1-min epoch (Epoch 1 in the figure) helps characterize this large inter-patient variability: the SD is as large as 1.17 times over the mean (lightest trace in Fig. 3f). Therefore, tremor amplitude was considerably variable over long periods without stimulation. In fact, tremor amplitude was significantly different across all 1-min epochs when no stimulation was applied—including both all four epochs in the NoStim trials and the Pre-stim epochs in the stimulation trials (Kruskal-Wallis test, $P \sim 0$ for all comparisons; see Methods).

The changes in tremor amplitude were largely variable across patients for each of the four stimulation strategies (Fig. 3b–e). These large, complex changes happened even when we stimulated at 50 Hz, the frequency that should have had the least influence on the tremor based on the frequency-dependent response of Pacinian corpuscles³⁴ (Fig. 3b). This finding is perhaps less surprising given how intrinsically variable the tremor was (Fig. 3a). As for the NoStim trials, normalizing each trial with respect to its Pre-stim amplitude revealed large SDs in the response to all stimulation strategies (Fig. 3f and Supplementary Fig. 5), therefore, all group trends in these data must be interpreted with caution. Because of this heterogeneous response to stimulation, we have not included the results for the Post-stim epochs.

After observing these large inter-patient differences, we sought to understand each patient's response to stimulation with a finer grain analysis. Figure 4 shows detailed comparisons between the PreStim and Stim conditions (the two 1-min Stim1 and Stim2 epochs combined) for each stimulation strategy for three patients. Overall, the effect of each stimulation strategy differed greatly across them. For example, during stimulation at 250 Hz: for patient P4, tremor amplitude increased greatly (Fig. 4g); for patient P9, tremor amplitude decreased greatly (Fig. 4i); and for patient P15, tremor amplitude barely changed (Fig. 4j).

Figure 5 summarizes this analysis for all 18 patients. Overall, all stimulation strategies predominantly increased the amplitude of the tremor, indicated as the dominant portion of red squares in the subject-specific responses to stimulation (Fig. 5b). However, there were also a few patients for whom the tremor was reduced or unaffected (Fig. 5a). This same varied response was observed during the NoStim trials, as expected from Fig. 3. Besides, even for the six patients whose tremor remained unchanged during the NoStim trial, the changes in tremor amplitude during the stimulation trials were very heterogeneous, resulting in tremor that was mostly increased (46%; data pooled across all stimulation strategies), but also decreased (17%) or unaffected (37%).

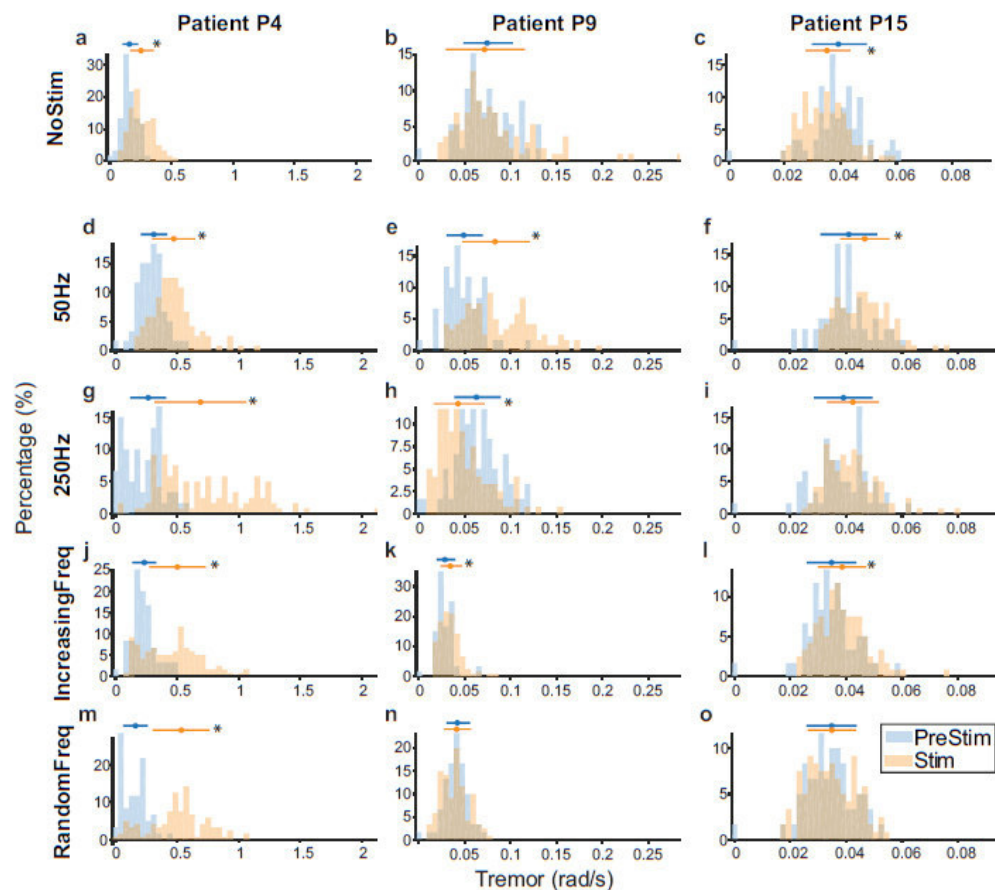


Figure 4. Effect of the different stimulation strategies on the tremor of three representative patients (P4, P9 and P15). Each panel compares the Pre-stim epoch (blue) with its correspondent two minutes Stim epoch (Stim1 + Stim2; in red). Each histogram is the distribution of tremor amplitude in 1 s bins for the corresponding stimulation condition. Top error bars: mean $\pm$ SD; * denotes that the Pre-Stim and Stim epochs are significantly different ($P < 0.01$, Mann-Whitney U test).

As the global tendency was that for the tremor to increase when the stimulation was applied, we tried to identify a global effect by assessing the Stim/PreStim ratio (RT) response under the different stimulation strategies. This ratio was calculated using the rms value of tremor during epoch 1 (PreStim) and epochs 2 and 3 (Stim), following Eq. (1). Subject specific responses are represented in Fig. 6a.

$$RT = \frac{Stim_{RMS}}{PreStim_{RMS}} \quad (1)$$

After grouping subjects responses according to the stimulation strategy, we tried to find a global effect of the different stimulation strategies. The analysis of these groups revealed that no significant differences exist between tremor response under stimulation strategies and the No Stim condition ($P > 0.01$; paired-samples t-test; see Fig. 6b).

Relationship between stimulation response and patient characteristics. We sought to understand whether the complex changes in tremor amplitude during each stimulation strategy depended on relevant clinical features of the patients (age, disease duration, tremor severity and gender). We tried to find linear relationships between these features and the evolution of tremor under the different stimulation strategies. However, the two only significant relationships ($P < 0.01$) that we found were between the evolution of the tremor and tremor severity when the NoStim strategy and the IncreasingFreq strategy were applied (Supplementary Fig. 8, panels c

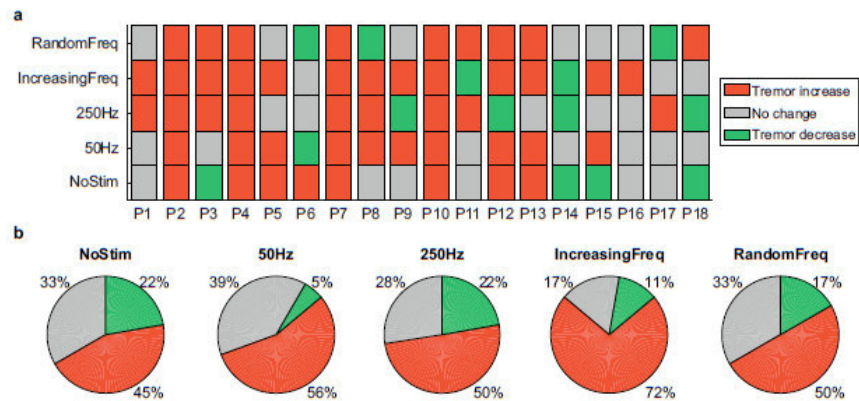


Figure 5. Summary of the changes in tremor amplitude during the different stimulation strategies. (a) Change in tremor amplitude during each Stim epoch with respect to the corresponding Pre-stim epoch for each patient, during each trial type. (b) Percentage of patients for which the tremor decreased, increased or remained unaltered.

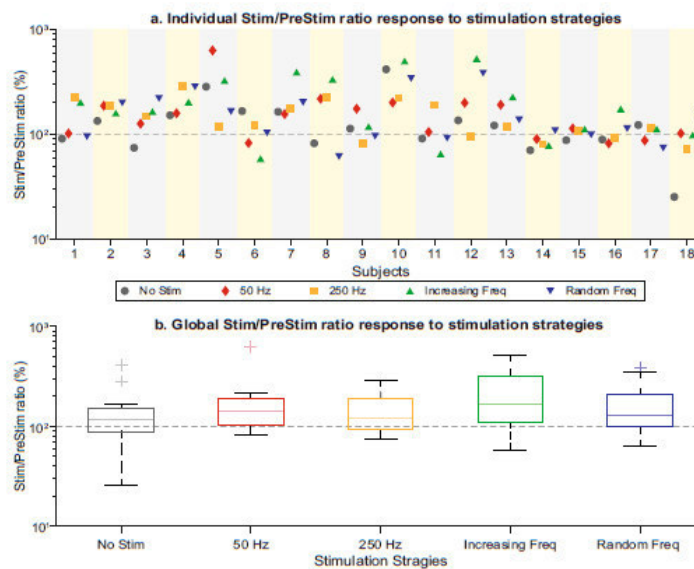


Figure 6. Stim/PreStim ratio response to stimulation strategies. Panel a. shows the individual response of each subject under every stimulation strategy. Columns represent each subject behavior; a different marker is used to identify each stimulation strategy. Markers under 100% line (grey dashed line) mean that the subjects decreased his/her tremor, while markers over the 100% line mean an increase in subjects tremor. Panel b. represents subjects behavior grouped by stimulation strategies. No significant differences were found between No Stim condition and the other stimulation strategies (paired samples t-test, $P > 0.01$). Notice that both panels use logarithmic scales in the Y axis.

and i). These limited significant fits together with the high intrinsic variability of the tremor (Fig. 3f), suggest that clinical characteristics do not have a clear effect on our results.

When relating the changes in tremor amplitude during stimulation to tremor characteristics (frequency and amplitude), the only statistically significant relationship in the group data was that the lower the tremor frequency, the more its amplitude increased during the IncreasingFreq ($P = 0.007$) and RandomFreq stimulation trials ($P = 0.015$) (Fig. 7a,b). When examining the relationship between tremor amplitude and stimulation

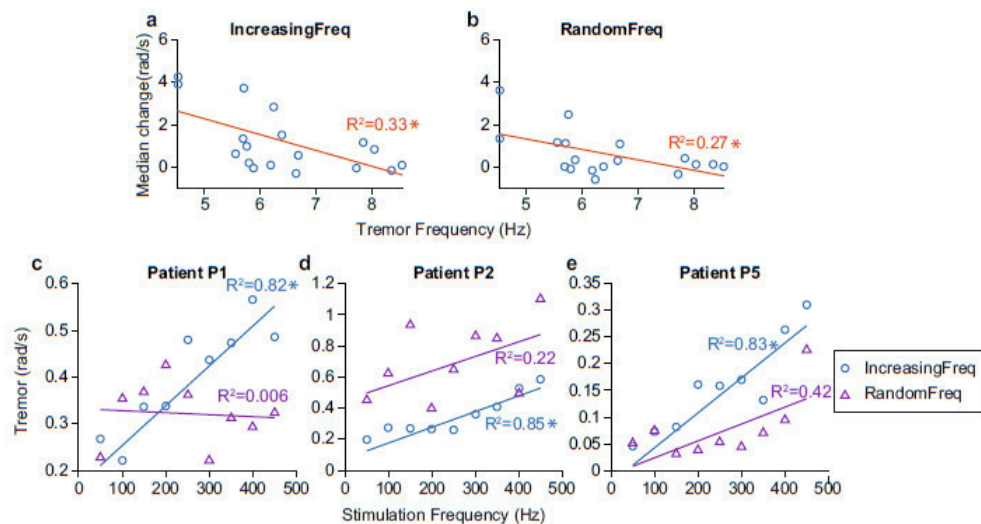


Figure 7. Understanding the relationship between tremor characteristics and the changes in tremor amplitude during stimulation. (a) There was a significant relationship between tremor frequency and how tremor amplitude changed during the IncreasingFreq and RandomFreq trials. (b) For some patients, there was also a significant relationship between tremor amplitude and the frequency of the vibratory stimuli. * Denotes that the models were statistically significant ($P < 0.01$).

frequency during these trials for each patient separately, we found a statistically significant association in 44% of the patients in the IncreasingFreq trials ($P < 0.01$; detailed results in Supplementary Table 4, see examples of statistically significant models in Fig. 7c–e). However, this relationship did not hold during the RandomFreq trials (no significant associations for any patient). Given that we applied the same set of stimulation frequencies during the IncreasingFreq and RandomFreq trials (but in a different order), we conclude that the effect of mechanical vibration on the tremor is not strongly frequency-dependent.

Discussion

We studied the effect of mechanical vibration of the forearm and the hand on tremor in ET. Our goal was to selectively recruit the Pacinian corpuscles to disrupt the tremor-related activity in the brain and attenuate the tremor. To that end, we designed a protocol in which we delivered vibratory stimuli with different characteristics (frequency) and studied their impact on the tremor. Overall, although in the majority of individual analysis the result seems to be that mechanical vibration is paralleled by an increase in tremor amplitude, the inter-patient response was too large variable to draw meaningful conclusions. In fact, the assessment of the effect of the stimulation strategies across patients with Stim/PreStim ratio resulted in no significant differences between basal condition and vibratory conditions, i.e. mechanical vibration does not produce a clear and consistent effect in ET patients tremor. Critically, we also observed that during our relatively long recordings without stimulation (NoStim trials), there were very large changes in the amplitude of the tremor. This casts a shadow on how to interpret the stimulation results. Moreover, it suggests that previous studies, which are mostly based on shorter trials, should be interpreted with caution, and that these intrinsic fluctuations need to be considered when designing future experimental protocols to validate tremor suppression approaches.

Relation to previous studies. No previous study, to our knowledge, had investigated the effect of mechanical vibration on tremor in ET. However, a few groups have used sensory (i.e., below the motor threshold) electrical stimulation to try to reduce tremor in ET. Heo *et al.*³⁰ showed that electrical stimulation of the main arm and wrist muscles at 100 Hz reduced the amplitude of the tremor in ET. Even though their group results were statistically significant, their data also seem largely variable across patients and trials given how broad their data distributions are (their Fig. 2). Dosen *et al.*³¹ used a similar approach, although their sample of patients only included two ET patients and tremor suppression was only effective in one of them. The same group recently used surface and intramuscular stimulation, also delivered at 100 Hz, to recruit Ia afferent fibres (among other pathways) and reduce the tremor of four ET patients³². Interestingly, intramuscular stimulation, which likely recruits less tactile receptors than surface stimulation because it is delivered within the muscle, was most effective at attenuating the tremor. Therefore, mechanical vibration seems to affect the tremor in a fundamentally different manner than afferent electrical stimulation, because the trend in our data was for the tremor to remain unaffected compared with basal condition. This is a proof of concept study and further studies with larger samples of patients

are needed to confirm if this trend is relevant. However, previous studies investigating novel tremor suppression strategies found a significant reduction with a sample size of 15 to 20 subjects^{27,28,30–32,37}.

Two studies have investigated vibration therapy in Parkinson's disease^{38,39} (PD), the second most prevalent cause of tremor⁴⁰. Both studies were based on whole body vibration and reported a reduction in tremor amplitude of 25% and ~50%, respectively. The apparent discrepancy between these results and ours could be interpreted as there being a difference in the response to mechanical vibration between tremor in ET and PD. However, the differences in protocol could account for this discrepancy. In this way, whole-body vibration stimulation approaches^{38,39} hampers the interpretation of the results due to the complex mechanical interactions between body parts. We overcame this challenge, by only targeting arm tremor and using a support to standardize the task and minimize inter-individual variability.

On the intrinsic variability of the tremor. We observed clear fluctuations over time in the amplitude of the tremor without stimulation. These fluctuations may be caused, at least in part, by subjective factors such as anxiety, distraction or surprise³ –as also mentioned by Dideriksen *et al.*³². However, they also suggest that there may be a quite large intrinsic variability in tremor in ET³².

This observation is important because most studies that test novel approaches for tremor suppression used shorter trials. For example, trial duration in Heo *et al.*³⁰ was 15 s. Although in the study presented by Dosen *et al.*³¹, the authors used 120 s, they were composed by 1 s epochs without stimulation followed by 3 s with stimulation. Only Dideriksen *et al.*³² used longer trials of 150 s, which they divided in 30 s epochs with and without stimulation. Traditionally, several groups including ours tried to account for tremor variability by splitting trials in epochs without and with stimulation that were compared to each other^{27,31,32,35}, but this reasonable approach might not be ideal if few-minute long trials are not used. A concern about using long trials in the case of ET is that holding a posture or performing a movement for long periods of time will lead to significant muscle fatigue, and is not very representative of most activities of daily living⁴¹.

Relationship with the neural mechanisms of essential tremor. The cuneate nucleus receives input from Pacinian corpuscles. Studies in anesthetized or de-cerebrated animals showed that Pacinian neurons respond maximally to stimulation frequencies in the 50–400 Hz range^{20–22}. These data motivated our experimental design: we chose the 250 Hz stimulation strategy as the one that should lead to the maximal effect, and the 50 Hz stimulation strategy as the one that should cause little or no effect²². We also used two strategies in which we delivered stimuli with increasing or random frequency (in 13.3 s blocks) to exclude any potential adaptation to the stimulation³⁴. The stimulation frequencies in these two strategies were the same, to compare the robustness of the response. Unfortunately, our results do not let us support or reject the hypothesis that selective recruitment of Pacinian corpuscles may lead to a reduction of tremor in ET. However, they do suggest that mechanical vibration of the limb is not effective at attenuating the tremor.

The main limitation of this study is that we cannot be certain that mechanical vibration of the limb selectively and/or exclusively recruited Pacinian corpuscles. For example, mechanical vibration of the muscle-tendon complex at frequencies similar to the ones we employed recruits muscle spindles in both animals^{42,43} and humans^{44,45}. Perhaps the most dramatic evidence of this is that many "sensory illusions" can be triggered by vibrating the tendons⁴⁶. Therefore, our mechanical stimulation may have recruited afferent pathways other than mechanoreceptors. Another neural mechanism to consider are the persistent inward currents (PICs) that "amplify" motoneuron output⁴⁷, and that have an important influence on motor control under certain conditions—e.g., by modifying the gain in the spinal cord⁴⁸. Tendon vibration during voluntary contractions is known to cause PICs in humans⁴⁹, and thus we could have potentially elicited them during our protocol. Overall, the potential implication of these and other neural mechanisms makes it hard to interpret the data under the light of our hypothesis.

Finally, most previous studies on the integration of sensory input by the cuneate nucleus have been done in de-cerebrated or anesthetized animals, primarily cats. Given the potentially important role of descending cortical input on cuneate activity⁵⁰, it is perhaps not surprising if the influence of mechanoreceptors is not what would be expected based on those studies. A second potential confound to test our hypothesis is that the neuroanatomy of the primate cuneate nucleus seems to differ from that of the cat⁵¹. Therefore, additional neurophysiological studies are needed to better understand the neural pathways involved in the generation of ET and how to target them for new interventions.

Summary. We developed a system to reduce tremor in ET by applying vibratory stimuli to the forearm and the hand. We observed that mechanical vibration was paralleled by largely heterogeneous changes in the tremor across patients, although the dominant trend was for the tremor amplitude to increase when individual analyses were performed. However, we were not able to identify a clear and consistent effect of the stimulation strategies compared with the basal condition. These varied changes could not be explained based on the vibration frequency or the characteristics of the patients. Critically, during our relatively long trials, the intrinsic variability of the tremor, even without stimulation, was larger than we had expected based on previous studies. This observation further hampers the interpretation of our data, but also suggests that new experimental protocols should take into consideration the intrinsic variability of the tremor.

Methods

Patients. Essential tremor (ET) patients were recruited from neurology clinics of the University Hospital 12 de Octubre (Madrid, Spain) after being examined by an expert neurologist in movement disorders. We included patients with age ≥ 18 years that had been diagnosed as having ET according to the diagnostic criteria for ET⁵². Exclusion criteria were having a pacemaker or deep brain stimulator implanted, or having previous history of epilepsy, head trauma or stroke. For patients taking tremor-management drugs, the medication was kept stable at

least since two weeks before the experiments. The local ethical committee at Hospital 12 de Octubre gave approval to the experimental protocol, and warranted its compliance with the Declaration of Helsinki. Trial and protocol were publicly registered in ANZCTR on 14/05/2018; Trial id: ACTRN12618000819224.

A total of 18 patients were eligible and gave written informed consent to participate (six female, twelve male; average age 75.8 ± 7.9 years, mean $\pm$ SD; range, 59–88). Average disease duration was 13.6 ± 11.2 years (range 1–40 years). Tremor severity ranged from mild to severe, with a mean score of 2.1 ± 0.9 (range, 1–4) according to the Fahn-Tolosa-Marin tremor rating scale. Five patients were classified as having mild tremor (27.8%), seven patients as having moderate tremor (38.9%), and six patients as having severe tremor (33.3%). A non-exhaustive summary of clinical features is shown in Supplementary Table 1.

The sample size in this study is similar to several publications investigating approaches to suppress tremor in ET patients. Most of these checked their proposed approach with groups of 15 to 20 patients^{27,28,30–32,37}.

Apparatus. We designed and built a device that delivered vibratory stimuli with different frequencies to the forearm and the hand, at the same time that we recorded the movement of the wrist. Vibratory stimuli were delivered using piezoelectric actuators (model QP-10W, for the fingertips; PPA-4011 for the hand; PPA-1022 for the forearm; all from Mide Technology, US), which were controlled at 5 kHz through piezoelectric haptic drivers (DRV8662, Texas Instruments, US) via a data acquisition card (DAQ) (NI USB 6003, National Instrument, US) connected to a consumer laptop. The amplitude of the mechanical vibration was left constant during the experiment, and set to the maximum (this corresponded to the following voltage levels: 50 V for PPA-1022, 75 V for QP-10W and PPA-4011). Wrist movement was monitored at 100 Hz using inertial sensors (TechMCS, Technaid, SP).

Experimental protocol. We performed the experiments in the arm most affected by tremor, which was identified by a neurologist at the beginning of the experimental session. During the experiments, patients were comfortably seated in front of a desk. Piezoelectric actuators were located over the fingertips, the hand and the forearm, the areas where Pacinian corpuscle density is higher³³ (Fig. 1a). To measure wrist movement, we strapped inertial sensors to the dorsal side of the hand and forearm (Fig. 1b). We elicited hand tremor by asking patients to perform a standard postural task. The proximal arm rested on a purpose-built support (note that the support did not constrain hand or forearm movements to minimize muscle fatigue and inter-subject variability, e.g., such as observed during kinetic task³³). During the trials, patients were instructed to hold the arm, forearm and hand outstretched against gravity, to trigger their tremor.

The experimental protocol consisted of five 4 min trials in which we applied different stimulation strategies (Fig. 1d). These trials were interleaved with 10 min long resting periods. The experimental session lasted for ~90 minutes.

1. No stimulation ("NoStim"): a control measurement in which we recorded the tremor during 240 seconds.
2. Stimulation at 50 Hz ("50 Hz"): vibration was delivered at 50 Hz, a frequency which should minimally recruit Pacinian corpuscles³⁴.
3. Stimulation at 250 Hz ("250 Hz"): stimulation: vibration was delivered at 250 Hz, a frequency which should maximally recruit Pacinian corpuscles³⁴.
4. Increasing stimulation frequency ("IncreasingFreq"): vibration was delivered in 50 Hz steps (increasingly, from 50 Hz to 450 Hz); each frequency was applied during 13.33 s. This trial was designed to test the frequency-dependency of the stimulation.
5. Random stimulation frequency ("RandomFreq"): vibration was delivered at the same frequencies as during the IncreasingFreq trials, but their order was randomized; each frequency was again applied during 13.33 seconds. This trial was designed to check any potential adaptation to the stimulation from the frequency-dependent effects.

Trials 2 to 5 were divided into four 60 s epochs: during the first epoch (Pre-stim) we assessed the patient's basal tremor; during epochs 2 and 3 (Stim1 and Stim2), we applied vibratory stimuli as defined by the corresponding strategy (50 Hz, 250 Hz, IncreasingFreq, RandomFreq); during the last epoch (Post-stim), we assessed the tremor to detect potential after-effects.

Data analysis. Wrist flexion-extension was calculated as the difference between the forearm and hand angular velocities⁵⁴. The resulting movement was band-passed filter, to keep only the fundamental tremor-related component of movement (10th order Butterworth, $f_c = 3\text{--}12$ Hz). We then computed the root-mean-squared value (RMS) of the filtered data in 1 s non-overlapping windows to characterize the time-varying amplitude of the tremor.

We first assessed whether the tremor characteristics were stable during the epochs without stimulation (the whole NoStim trial and the four PreStim epochs of the stimulation trials) using a Kruskal-Wallis test ($n = 60$), as the data did not conform normality (one-sample Kolmogorov Smirnov test; $P = 0$ for all epochs).

To study the changes in tremor amplitude associated with the different stimulation strategies, we compared the corresponding Pre-stim and Stim epochs (concatenated Stim1 and Stim2 epochs) for each patient separately using a Mann-Whitney U test ($n = 60$ and $n = 120$, respectively). Detailed results are presented in Supplementary Table 2.

Due to the high variability of the tremor across all epochs without stimulation, we created a *combined baseline* that characterized the basal tremor for each patient. This combined baseline comprised all eight 60 s epochs without stimulation, excluding the Post-Stim epochs (the whole NoStim trial and the four Pre-stim epochs). We repeated the previous analysis comparing the Stim epoch for each stimulation strategy to the combined baseline

rather than to the corresponding baseline, using a Mann-Whitney U test ($n = 60$ and $n = 480$, respectively). The detailed results, which are not dramatically different from the original method, are presented in Supplementary Figs 6 and 7.

To find the global effect of the stimulation strategies in tremor behaviour, we calculated the Stim/PreStim ratio of each trial. After checking the normality of the data under each stimulation strategy (Kolmogorov-Smirnov test, $P > 0.01$) and homoscedasticity of the data (Levene test, $P > 0.01$), we compared the distribution of NoStim ratios with the responses under the other stimulation strategies using paired-samples t-tests ($N = 18$). Detailed results are presented in Supplementary Table 5.

Throughout the paper, results are reported as mean $\pm$ SD. The confidence threshold was set to $P < 0.01$.

Ethical committee. The local ethical committee at Hospital 12 de Octubre gave approval to the experimental protocol, and warranted its compliance with the Declaration of Helsinki. Written (signed) informed consent was obtained from all enrollees. Trial and protocol were publicly registered in ANZCRT on 14/05/2018; Trial id: ACTRN12618000819224.

Received: 31 May 2018; Accepted: 25 October 2019;

Published online: 11 November 2019

References

- Benito-León, J. Essential tremor: One of the most common neurodegenerative diseases? *Neuroepidemiology* **36**, 77–78 (2011).
- Louis, E. D. Essential tremor. *Lancet Neurol.* **4**, 100–110 (2005).
- Deuschl, G. *et al.* Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Mov. Disord.* **13**, 2–23 (1998).
- Hopfner, F. *et al.* Early- and late-onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups. *Mov. Disord.* **31**, 1560–1566 (2016).
- Louis, E. D. The evolving definition of essential tremor: What are we dealing with? *Park. Relat. Disord.*, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.004> (2017).
- Busenbark, K. L., Nash, J., Nash, S., Hubble, J. P. & Koller, W. C. Is essential tremor benign? *Neurology* **41**, 1982–1983 (1991).
- Louis, E. D. *et al.* Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov. Disord.* **16**, 914–20 (2001).
- Deuschl, G., Raethjen, J., Hellriegel, H. & Elble, R. Treatment of patients with essential tremor. *The Lancet Neurology* **10**, 148–161 (2011).
- Benito-León, J. & Louis, E. D. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. *Lancet* **369**, 1152–4 (2007).
- Helmich, R. C., Toni, L., Deuschl, G. & Boem, B. R. The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **13**, 378 (2013).
- Louis, E. D. *et al.* Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* **130**, 3297–307 (2007).
- Bonuccelli, U. Essential tremor is a neurodegenerative disease. *J. Neural Transm.* **119**, 1383–1387 (2012).
- Louis, E. D. *et al.* Cerebellar Pathology in Familial vs. Sporadic Essential Tremor. *Cerebellum* **16**, 786–791 (2017).
- Louis, E. D. Re-thinking the biology of essential tremor: From models to morphology. *Park. Relat. Disord.* **20**, S88–S93 (2014).
- Rajput, A. H., Robinson, C. A., Rajput, M. L., Robinson, S. L. & Rajput, A. Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 626–8 (2012).
- Deuschl, G. & Elble, R. J. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* **54**, S14–20 (2000).
- Louis, E. D., Jiang, W., Gerbin, M., Mullaney, M. M. & Zheng, W. Relationship between blood harmaline and harmine concentrations in familial essential tremor, sporadic essential tremor and controls. *Neurotoxicology* **31**, 674–9 (2010).
- Louis, E. D. & Lenka, A. The Olivary Hypothesis of Essential Tremor: Time to Lay this Model to Rest? *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N. Y.)* **7**, 473 (2017).
- Handforth, A. Harmaline tremor: underlying mechanisms in a potential animal model of essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N. Y.)*, <https://doi.org/10.7916/D8TD9W2P> (2012).
- Talbot, W. H., Darian-Smith, I., Kornhuber, H. H. & Mountcastle, V. B. The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. *J. Neurophysiol.* **31**, 301–34 (1968).
- Mountcastle, V. B., LaMotte, R. H. & Carl, G. Detection thresholds for stimuli in humans and monkeys: comparison with threshold events in mechanoreceptive afferent nerve fibers innervating the monkey hand. *J. Neurophysiol.* **35**, 122–136 (1972).
- Douglas, P. R., Ferrington, D. G. & Rowe, M. Coding of information about tactile stimuli by neurones of the cuneate nucleus. *J. Physiol.* **285**, 493–513 (1978).
- Gilman, S. Joint position sense and vibration sense: anatomical organisation and assessment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **73**, 473–7 (2002).
- Geborek, P., Jörntell, H. & Bengtsson, F. Stimulation within the cuneate nucleus suppresses synaptic activation of climbing fibers. *Front. Neural Circuits* **6**, 120 (2012).
- Rocon, E., Gallego, J. A., Belda-Lois, J. M., Benito-León, J. & Luis Pons, J. Biomechanical loading as an alternative treatment for tremor: a review of two approaches. *Tremor and other hyperkinetic movements* **2**, 1–13 (2012).
- Fasano, A. & Deuschl, G. Therapeutic advances in tremor. *Movement Disorders* **30**, 1557–1565 (2015).
- Rocon, E. *et al.* Design and Validation of a Rehabilitation Robotic Exoskeleton for Tremor Assessment and Suppression. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **15**, 367–378 (2007).
- Taheri, B., Case, D. & Richer, E. Adaptive suppression of severe pathological tremor by torque estimation method. *IEEE/ASME Trans. Mechatronics* **20**, 717–727 (2015).
- Prochazka, A., Elek, J. & Javidan, M. Attenuation of pathological tremors by functional electrical stimulation I: Method. *Ann. Biomed. Eng.* **20**, 205–224 (1992).
- Heo, J. H. *et al.* Sensory electrical stimulation for suppression of postural tremor in patients with essential tremor. *Biomed. Mater. Eng.* **26**, S803–S809 (2015).
- Dosen, S. *et al.* Online Tremor Suppression Using Electromyography and Low-Level Electrical Stimulation. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **23**, 385–395 (2015).
- Dideriksen, J. L. *et al.* Electrical stimulation of afferent pathways for the suppression of pathological tremor. *Front. Neurosci.* **11**, 178 (2017).
- Bruce Goldstein, E. *Sensation and perception*. (Schreiber, Linda, 2010).
- Roudaut, Y. *et al.* Touch sense: functional organization and molecular determinants of mechanosensitive receptors. *Channels (Austin, Tex.)* **6**, 234–245 (2012).
- Gallego, J. A., Rocon, E., Belda-Lois, J. M. & Pons, J. L. A neuroprosthesis for tremor management through the control of muscle co-contraction. *J. Neuroeng. Rehabil.* **10**, 1–13 (2013).
- Jung, J.-Y., Heo, W., Yang, H. & Park, H. A Neural Network-Based Gait Phase Classification Method Using Sensors Equipped on Lower Limb Exoskeleton Robots. *Sensors (Basel)* **15**, 27738–27759 (2015).

37. Prochazka, A., Elek, J. & Javidan, M. Attenuation of pathological tremors by functional electrical stimulation. I: Method. *Ann. Biomed. Eng.* **20**, 205–224 (1992).
38. Haas, C. T., Turbanski, S., Kessler, K. & Schmidtbleicher, D. The effects of random whole-body-vibration on motor symptoms in Parkinson's disease. *Neuro Rehabilitation* **21**, 29–36 (2006).
39. King, L. K., Almeida, Q. J. & Ahonen, H. Short-term effects of vibration therapy on motor impairments in Parkinson's disease. *Neuro Rehabilitation* **25**, 297–306 (2009).
40. Wenning, G. K. *et al.* Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Brunswick Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol.* **4**, 815–820 (2005).
41. Hddman, D. A. *et al.* Essential tremor quantification during activities of daily living. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 537–42 (2011).
42. Granit, R. & Hennatshch, H. D. Gamma control of dynamic properties of muscle spindles. *J. Neurophysiol.* **19**, 356–66 (1956).
43. Bianconi, R. & Van Der Meulen, J. P. The response to vibration of the end organs of mammalian muscle spindles. *J. Neurophysiol.* **26**, 177–90 (1963).
44. Burke, D., Hagbarth, K. E., Löfstedt, L. & Wallin, B. G. The responses of human muscle spindle endings to vibration of non-contracting muscles. *J. Physiol.* **261**, 673–693 (1976).
45. Seizova-Cajic, T., Smith, J. L., Taylor, J. L. & Gandevia, S. C. Proprioceptive Movement Illusions Due to Prolonged Stimulation: Reversals and Aftereffects. *PLoS One* **2**, e1037 (2007).
46. Goodwin, G. M., McCloskey, D. I. & Matthews, P. B. Proprioceptive illusions induced by muscle vibration: contribution by muscle spindles to perception? *Science* **175**, 1382–4 (1972).
47. Heckman, C. J., Gorassini, M. A. & Bennett, D. J. Persistent inward currents in motoneuron dendrites: Implications for motor output. *Muscle Nerve* **31**, 135–156 (2005).
48. Wei, K. *et al.* Serotonin affects movement gain control in the spinal cord. *J. Neurosci.* **34**, 12690–700 (2014).
49. Gorassini, M., Yang, J. E., Siu, M. & Bennett, D. J. Intrinsic Activation of Human Motoneurons Possible Contribution to Motor Unit Excitation. *J. Neurophysiol.* **87**, 1850–1858 (2002).
50. Andersen, P., Eccles, J. C. & Schmidt, R. F. Presynaptic inhibitory actions: Presynaptic inhibition in the cuneate nucleus. *Nature* **194**, 741–743 (1962).
51. Suresh, A. K. *et al.* Methodological considerations for a chronic neural interface with the cuneate nucleus of macaques. *J. Neurophysiol.* **118**, 3271–3281 (2017).
52. Bain, P. *et al.* Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* **54**, S7 (2000).
53. Serrano, J. I. *et al.* Identification of activities of daily living in tremorous patients using inertial sensors. *Expert Syst. Appl.* **83**, 40–48 (2017).
54. Rocon de Lima, E., Andrade, A. O., Pons, J. L., Kyberd, P. & Nasuto, S. J. Empirical mode decomposition: A novel technique for the study of tremor time series. *Med. Biol. Eng. Comput.* **44**, 569–582 (2006).

Acknowledgements

This work was funded by the projects ESSENTIAL (DPI2015-72638-EXP) and NeuroMOD (DPI2015-68664-C4-1-R), financed by the Spanish Ministry of Economy, Industry and Competitiveness, and by RoboCity2030-DIH-CM, Madrid Robotics Digital Innovation Hub, S2018/NMT-4331, funded by "Programas de Actividades I+D en la Comunidad de Madrid" and cofunded by Structural Funds of the EU. Julio S. Lora-Millán was in receipt of a Training Program for Academic Staff fellowship (FPU 16/01313) by the Ministry of Science, Innovation and Universities of the Government of Spain. Juan A. Gallego received funding from the EU Commission (FP7-PEOPLE-2013-IOF-627384) and from the Community of Madrid (Atracción de Talento Grant 2017-T2/TIC-5263).

Author contributions

Mr. Lora-Millán (J.S.L.M.): (1) implemented the experimental setup; (2) performed the experiments; (3) analyzed the data; (4) prepared the figures; and (5) wrote the manuscript. Mr. López-Blanco (R.L.B.): (1) recruited the patients; (2) performed the experiments; and (3) revised the manuscript. Dr. Gallego (J.A.G.): (1) assisted in data analysis; and (2) wrote the manuscript. Dr. Méndez-Guerrero (A.M.G.): (1) recruited patients; and (2) revised the manuscript. Dr. González de la Aleja (J.G.A.): (1) conceived and designed the research project; (2) assisted in data analysis; and; (3) wrote the manuscript. Dr. Rocon (E.R.): (1) conceived and designed the research project; (2) secured funding; (3) assisted in data analysis; and; (4) wrote the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52988-8>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to E.R.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019

SUPPLEMENTARY DATA

The following are the supplementary data to this article:

Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor patients.

Scientific Reports

Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor

<i>Patient</i>	<i>Gender</i>	<i>Age (years)</i>	<i>Duration of tremor (years)</i>	<i>FTM-TRS Postural tremor in hand (0-4)</i>	<i>Treatment* (mg/day)</i>
<i>P1</i>	Male	87.87	37.35	3	Clonazepam 0.5
<i>P2</i>	Male	78.18	26.34	3	Primidone 500
<i>P3</i>	Male	76.01	15.33	2	-
<i>P4</i>	Male	81.39	10.35	2	Primidone 500
<i>P5</i>	Male	68.00	8.35	2	Propranolol 60 Primidone 250
<i>P6</i>	Male	73.42	9.47	3	Primidone 250
<i>P7</i>	Male	77.91	10.47	3	Zonisamide 300 Propranolol 80
<i>P8</i>	Male	77.76	4.59	2	Primidone 375
<i>P9</i>	Female	82.51	6.59	2	Primidone 625
<i>P10</i>	Female	87.14	20.62	4	Propranolol 30 Primidone 250
<i>P11</i>	Female	66.13	10.62	1	-
<i>P12</i>	Female	78.91	11.70	2	Zonisamide 100 Gabapentine 900
<i>P13</i>	Male	81.04	39.72	3	Zonisamide 150
<i>P14</i>	Female	61.67	6.75	2	-
<i>P15</i>	Male	79.79	1.75	1	-
<i>P16</i>	Male	75.90	0.93	1	-
<i>P17</i>	Male	70.49	4.94	1	-
<i>P18</i>	Female	59.56	18.95	1	-

*Medication was kept stable at least since two weeks before the test performance.

Supplementary Table 1. Clinical description of patients.

<i>Patient</i>	<i>50Hz PreStim vs Stim</i>	<i>250Hz PreStim vs Stim</i>	<i>Increasing Freq PreStim vs Stim</i>	<i>Random Freq PreStim vs Stim</i>
<i>P1</i>	0.2325	~0	~0	0.8902
<i>P2</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P3</i>	0.0127	~0	~0	~0
<i>P4</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P5</i>	~0	0.7169	~0	0.1516
<i>P6</i>	0.0001	0.2875	0.5250	0.0013
<i>P7</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P8</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P9</i>	~0	~0	0.0014	0.4066
<i>P10</i>	0.0003	~0	~0	~0
<i>P11</i>	0.1199	~0	0.0096	0.0038
<i>P12</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P13</i>	~0	0.0890	~0	~0
<i>P14</i>	0.0444	~0	~0	0.0105
<i>P15</i>	~0	0.0561	0.0070	0.8663
<i>P16</i>	0.0195	0.7237	~0	0.1774
<i>P17</i>	0.0207	~0	0.9263	~0
<i>P18</i>	0.9070	~0	0.2545	~0

Supplementary Table 2. Changes in tremor amplitude during each stimulation strategy. Each element is the p-value of a Wilcoxon Rank Sum test between the stimulation epoch ($n=120$) and its corresponding pre-Stim epoch ($n=60$).

<i>Patient</i>	<i>Combined baseline data vs. 50Hz stim</i>	<i>Combined baseline data vs. 250Hz stim</i>	<i>Combined baseline data vs. Increasing Freq stim</i>	<i>Combined baseline data vs. Random Freq stim</i>
<i>P1</i>	0.1796	0.5669	0.0107	~0
<i>P2</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P3</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P4</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P5</i>	~0	~0	0.0509	~0
<i>P6</i>	0.0032	0.0001	~0	~0
<i>P7</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P8</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P9</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P10</i>	~0	~0	~0	~0
<i>P11</i>	0.0256	0.0091	~0	0.3097
<i>P12</i>	~0	~0	~0	0.6566
<i>P13</i>	~0	0.661	~0	~0
<i>P14</i>	~0	0.7908	~0	~0
<i>P15</i>	~0	~0	0.0097	0.1117
<i>P16</i>	0.6673	0.4617	0.0137	~0
<i>P17</i>	~0	0.0020	0.0094	~0
<i>P18</i>	~0	~0	0.0492	~0

Supplementary Table 3. Changes in tremor amplitude during each stimulation strategy. Each element is the p-value of a Wilcoxon Rank Sum test between the stimulation epoch ($n=120$) and the combined baseline ($n=480$).

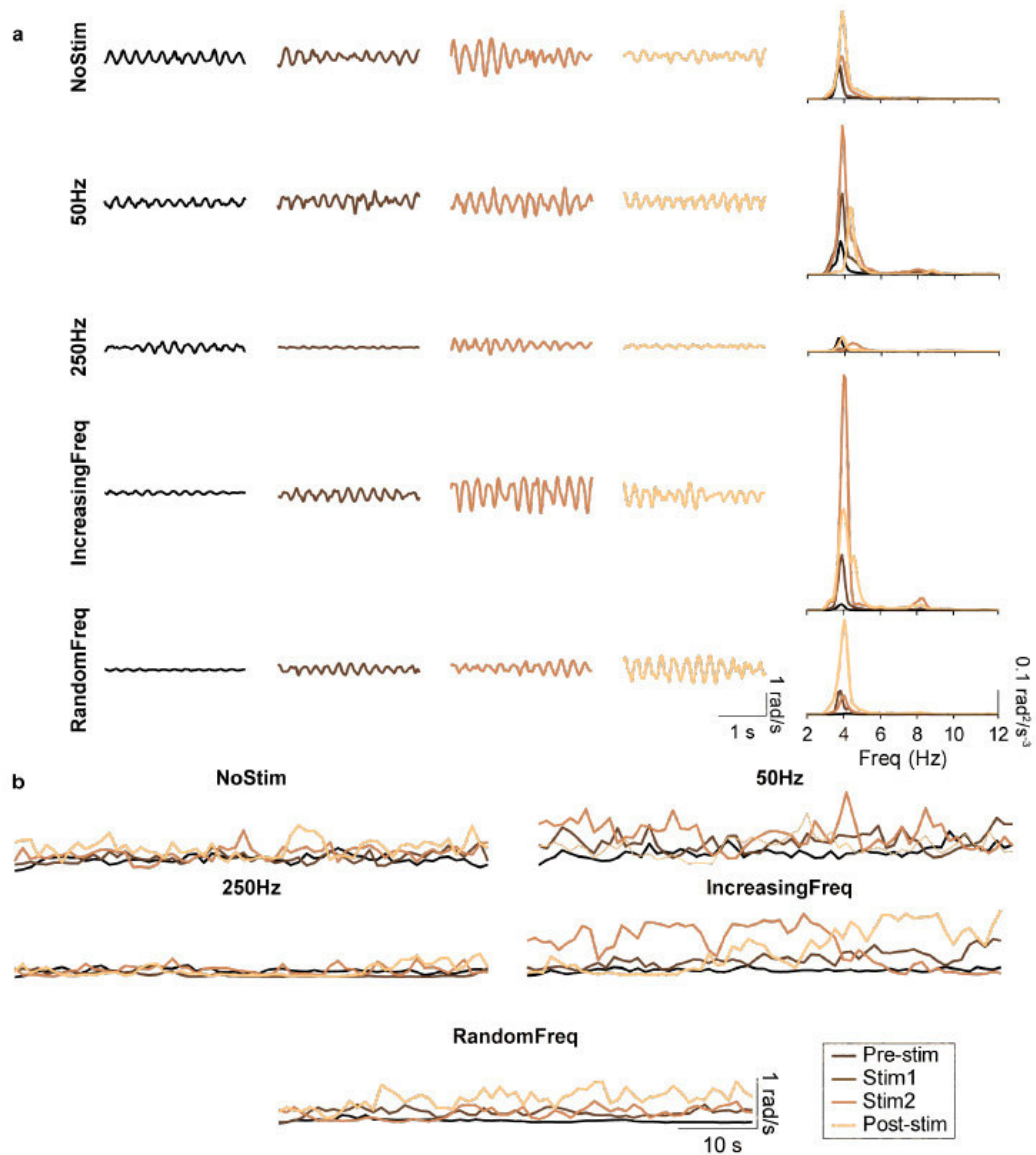
<i>Patient</i>	<i>IncreasingFreq</i>		<i>RandomFreq</i>	
	<i>p-Value</i>	<i>R²</i>	<i>p-Value</i>	<i>R²</i>
<i>P1</i>	~0	0.8207	0.8410	0.0062
<i>P2</i>	~0	0.8546	0.1980	0.2241
<i>P3</i>	0.1860	0.2350	0.3005	0.1515
<i>P4</i>	0.0014	0.7860	0.3327	0.1340
<i>P5</i>	~0	0.8305	0.0604	0.4166
<i>P6</i>	0.3786	0.1121	0.9868	~0
<i>P7</i>	0.0012	0.7963	0.0933	0.3500
<i>P8</i>	0.0829	0.3687	0.6746	0.0267
<i>P9</i>	0.3645	0.1184	0.0181	0.5739
<i>P10</i>	0.0204	0.5598	0.4168	0.0961
<i>P11</i>	0.5109	0.0641	0.5311	0.0584
<i>P12</i>	0.2852	0.1605	0.6971	0.0230
<i>P13</i>	~0	0.8875	0.8240	0.0076
<i>P14</i>	0.0048	0.7029	0.6710	0.0273
<i>P15</i>	0.3319	0.1343	0.6671	0.0280
<i>P16</i>	0.2756	0.1665	0.6970	0.0230
<i>P17</i>	0.0068	0.6718	0.0942	0.3845
<i>P18</i>	0.4928	0.0696	0.6313	0.0347

Supplementary table 4. Fit accuracy for linear models that related vibration frequency and tremor amplitude during the IncreasingFreq and RandomFreq trials (in both cases, $n=9$).

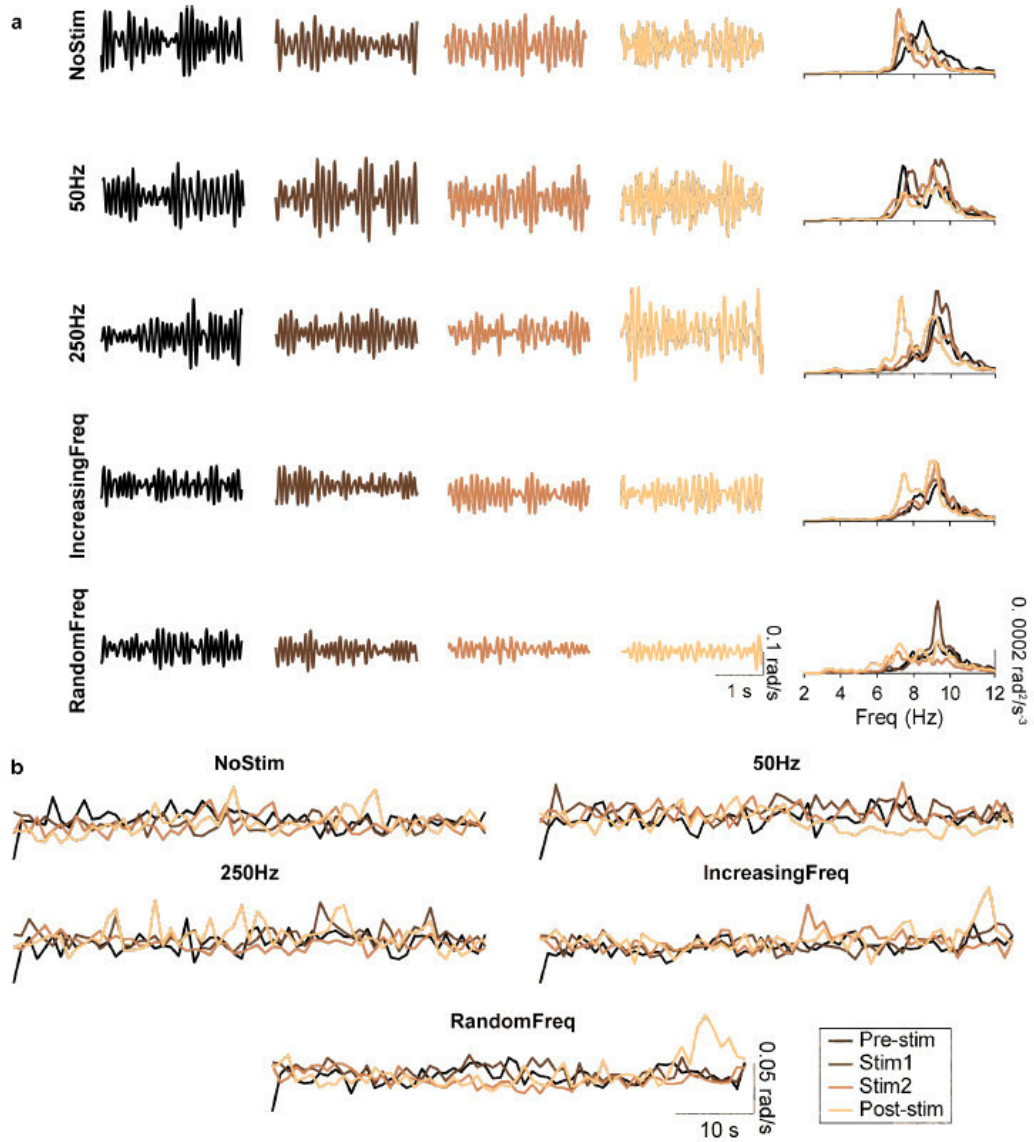
Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor

<i>Comparison</i>	<i>Paired-samples t-test p-value</i>
<i>NoStim vs 50Hz</i>	<i>0.2195</i>
<i>NoStim vs 250Hz</i>	<i>0.5402</i>
<i>NoStim vs IncreasingFreq</i>	<i>0.0115</i>
<i>NoStim vs RandomFreq</i>	<i>0.1613</i>

Supplementary table 4. Paired-samples t-test results for comparison of Stim/PreStim ratios under the different stimulation strategies and the basal condition.

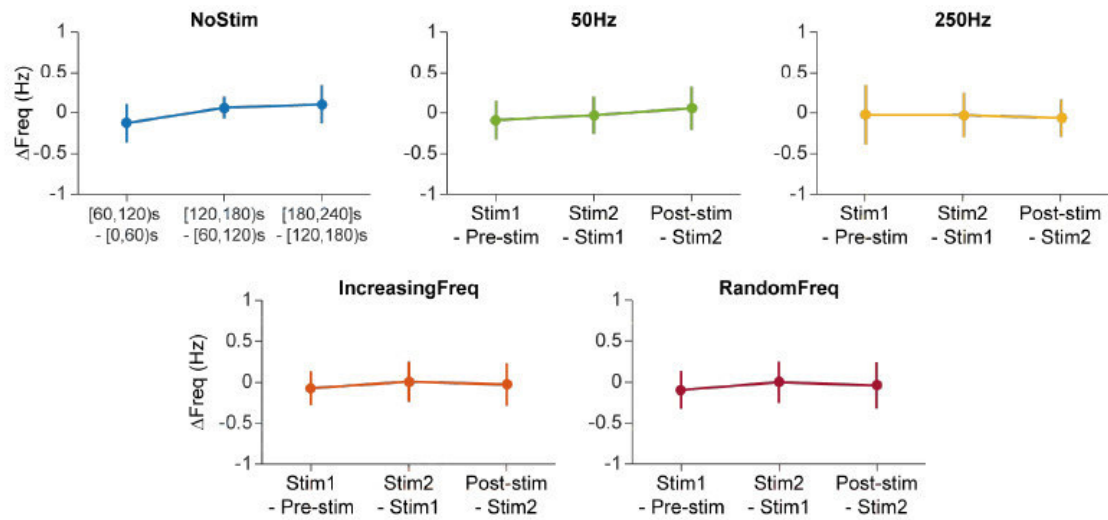


Supplementary Figure 1. Example recordings during all stimulation strategies for another representative patient (P12). a. Wrist tremor (3s of data) during each of the four epochs (Pre-stim, Stim1, Stim2, Post-stim; each shown in a different column) for all the stimulation strategies (each shown in a different row); the fifth column represents the corresponding power spectral densities (data band-pass filtered between 3-12Hz). b. Tremor amplitude during each of the five strategies for the same patient. Each trace represents the time-varying RMS of the tremor amplitude computed in 1 s non-overlapping windows. Same color code as in a.



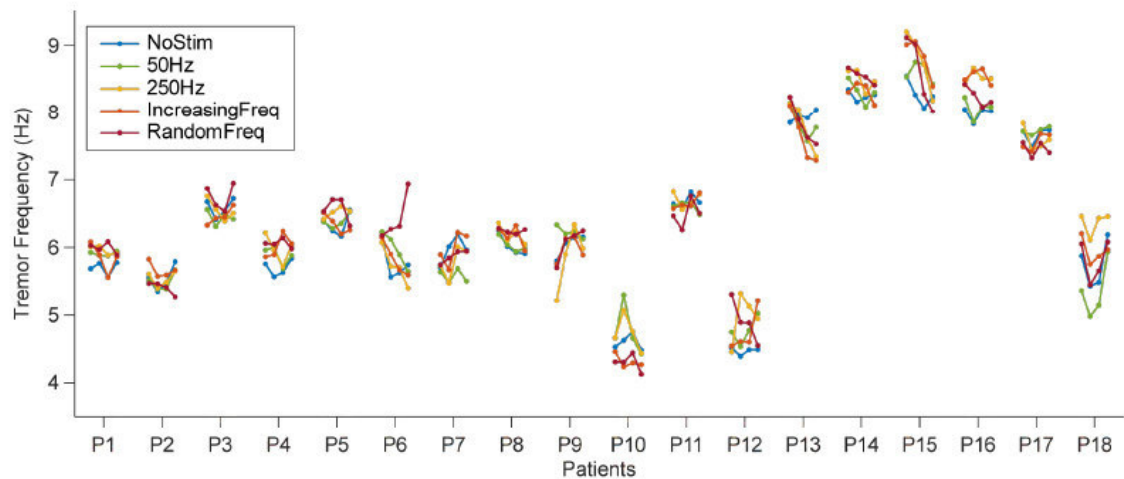
Supplementary Figure 2. Example recordings during all stimulation strategies for another representative patient (P15). **a.** Wrist tremor (3s of data) during each of the four epochs (Pre-stim, Stim1, Stim2, Post-stim; each shown in a different column) for all the stimulation strategies (each shown in a different row); the fifth column represents the corresponding power spectral densities (data band-pass filtered between 3-12Hz). **b.** Tremor amplitude during each of the five strategies for the same patient. Each trace represents the time-varying RMS of the tremor amplitude computed in 1 s non-overlapping windows. Same color code as in a.

Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor



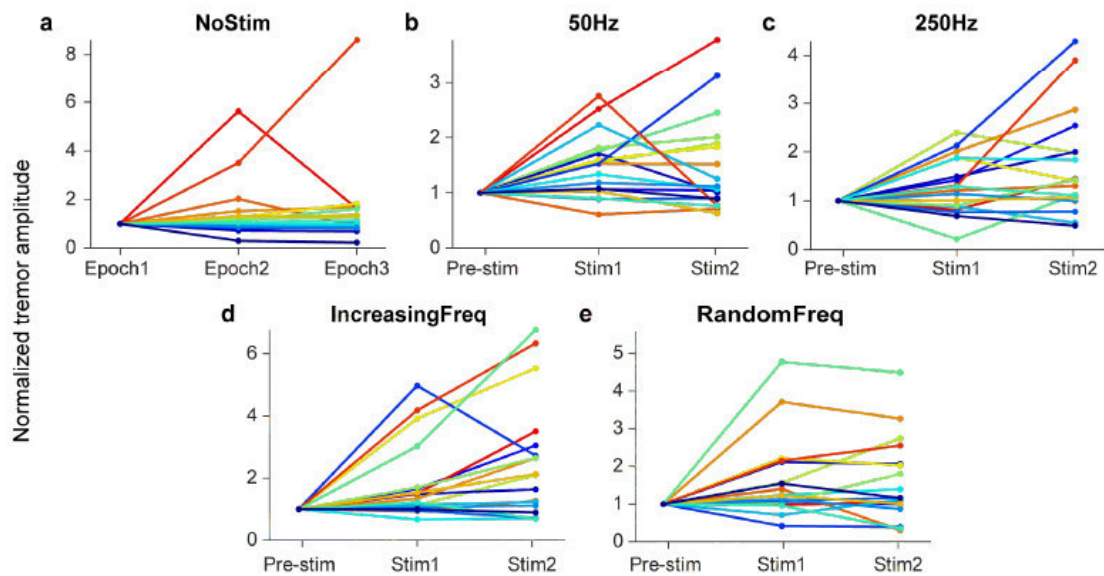
Supplementary Figure 3. Tremor frequency remained constant during vibratory stimulation. Each panel shows the mean $\pm$ SD change in tremor frequency across consecutive 1-min epochs for each stimulation strategy, pooled over all patients.

Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor



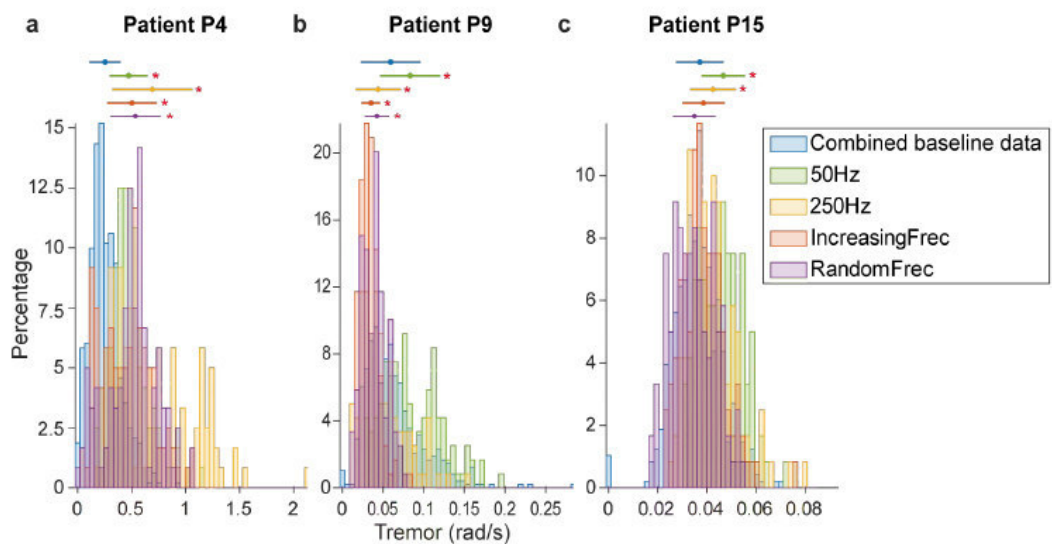
Supplementary Figure 4. Summary of the evolution of the frequency tremor across epochs for each patient among stimulation strategies. Each color represents the same stimulation strategy across patients.

Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor



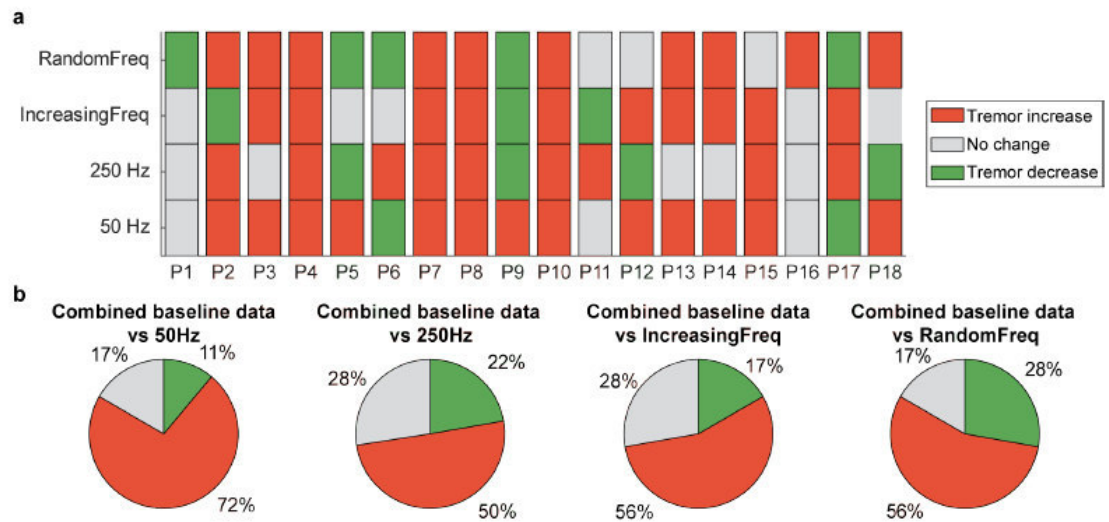
Supplementary Figure 5. Normalized Changes in tremor amplitude for each patient, in response to each stimulation strategy. a–e. Median tremor amplitude (RMS) for each strategy (indicated on top) during each 1-min epoch. Each color represents one patient (same color code as in Figure 4).

Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor



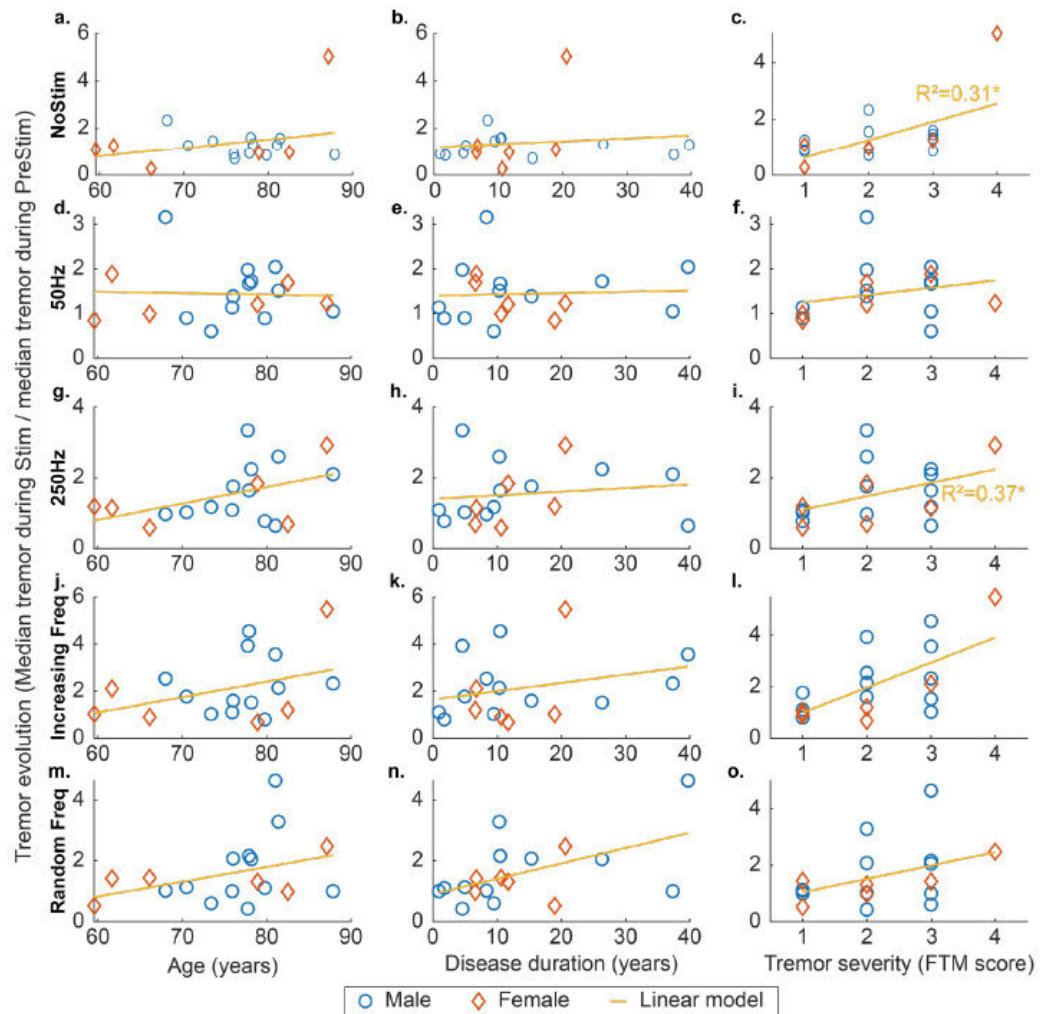
Supplementary Figure 6. Effect of the different vibration strategies on a patient's tremor. a. Histogram of the combined baseline data tremor (blue) and the tremor during each stimulation strategies (other colors; see legend) for patient P4.. Histogram: tremor amplitude during each 1-s bin of the corresponding stimulation condition. Marker (*) means significant difference respect to the Combined Baseline Data ($P < 0.01$). Errorbars: mean $\pm$ SD. b, c. The same data for patients P9 and P15, respectively.

Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor



Supplementary Figure 7. Summary of the changes in tremor amplitude during the different stimulation strategies, when compared to the combined baseline rather than to the Pre-Stim epoch. **a.** Change in tremor amplitude during each Stim epoch with respect to the combined baseline for each patient, during each trial type. **b.** Percentage of patients for which the tremor decreased, increased or remained unaltered.

Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor



Supplementary Figure 8. Relationship between relevant clinical parameters and the observed changes in tremor amplitude. The change in tremor amplitude is computed as the ratio between the median tremor amplitude during the Stim and PreStim epochs (a ratio greater than 1 means that tremor was increased during Stim epoch, while a ratio lower than 1 means that stimulation decreased tremor). Each row shows how the change in tremor amplitude during each of the five experimental conditions relates to a different clinical feature. Yellow line represent the lineal model computed to relate the clinical feature with the tremor behavior; * denotes that the models were statistically significant ($P < 0.01$). Female and male patients are showed using different symbols (legend).

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Con la presente tesis doctoral hemos profundizado en diferentes aspectos de las nuevas tecnologías para el diagnóstico, la asistencia y tratamiento del temblor esencial. Inicialmente, hemos analizado el valor de la evaluación objetiva de la intensidad del temblor mediante la adaptación *ad hoc* de un *smartwatch* comercial. Además, hemos determinado y analizado los factores implicados en la interacción con pantallas táctiles en sujetos sanos y pacientes con TE por medio de una aplicación de *smartphone*, así como entendido la preferencia de uso de los *smartphone* en esos grupos. Por último, hemos explorado una potencial y novedosa terapia para el temblor, mediante la aplicación de estímulos vibratorios generados por otro dispositivo diseñado *ad hoc* sobre la superficie cutánea del brazo. Discutiremos ahora los tres estudios realizados en este trabajo doctoral de forma individual con la siguiente estructura: primero veremos los resultados principales de cada estudio específico, después discutiremos algunas consideraciones metodológicas aprendidas durante este trabajo de tesis y que pueden ser de ayuda a futuras investigaciones y por último finalizaremos con las implicaciones de cada estudio y futuras áreas de investigación.

5.1. Estudio 1: Evaluación de la intensidad de temblor de reposo, postural y cinético mediante un *smartwatch* adaptado

En nuestro primer estudio, determinamos la intensidad de temblor en distintas condiciones de aparición (reposo, postura, maniobra dedo-nariz y maniobra de los vasos) en un grupo de pacientes con TE, por medio de la adaptación de un *smartwatch* y lo comparamos con un estándar clínico actual, basado en las

tareas de la escala FTM-TRS, evaluamos la consistencia de las medidas en el tiempo así como valoramos su aceptación de uso por los pacientes con TE.

5.1.1. Hallazgos fundamentales

Inicialmente, analizamos la validez diagnóstica de la prueba. La intensidad de temblor obtenida mediante el *smartwatch* mostró una relación logarítmica con respecto a las tareas evaluadas de la escala FTM-TRS de forma similar a estudios previos (128,129). A su vez, hallamos una buena correlación con las puntuaciones clínicas, en las tareas de reposo, postura y maniobra de los vasos, de forma similar a otros dispositivos aprobados para la medición del temblor como son Kinesia TM y Parkinson's KinetiGraph System (PKG, Global Kinetics) (61,62,129). Debemos destacar que no hubo correlación en la intensidad medida durante la maniobra dedo-nariz. Este hecho, se puede explicar por dos razones. En primer lugar, por la gran variabilidad encontrada en la realización de la tarea dedo-nariz inter-sujetos, con diferentes velocidades de realización, así como variabilidad en la forma de ejecución de esos movimientos. En segundo lugar, y en línea con estudios previos, es conocido que ciertos componentes de los movimientos en la maniobra dedo-nariz implican una frecuencia entre 3.5-11Hz, similar a la señal registrada del temblor y por tanto solapándose con él (61). Así que mientras para temblor de reposo y postural el uso de *smartwatches* es válido clínicamente, para el temblor cinético deben emplearse maniobras menos variables y con una menor interferencia como la referida de pasar agua entre dos vasos. Por otra parte, es notable el grado de acuerdo inter-observador en la valoración clínica del temblor con la escala FTM-TRS usada como referencia. Éste alcanzó el grado de acuerdo moderado-considerable según la clasificación de Landis y Koch

(130). De esta forma, la variabilidad inter-observador se encuentra en el rango descrito previamente en la literatura (131).

Otro aspecto evaluado fue la repetibilidad de la medida de intensidad de temblor con los *smartwatches*. Los *test-retest* del *smartwatch* mostraron un excelente grado de repetibilidad de las medidas inerciales (132,133). Esta confiabilidad excelente de medida del *smartwatch* se ha constatado en un trabajo posterior del doctorando relativo a la medición de temblor de reposo con *smartwatches* en enfermedad de Parkinson (134) y que es similar a la descrita para la medición de temblor de reposo y postural en enfermedad de Parkinson por medio de una aplicación para *smartphone* (84).

Finalmente, también valoramos la usabilidad del sistema y fue notable el buen grado de aceptación del *smartwatch* por los pacientes, lo que confirma resultados previos de otros dispositivos comerciales como Kinesia TM (129).

Estos resultados en conjunto demuestran que los relojes inteligentes pueden usarse para evaluar la intensidad del temblor, teniendo el potencial de convertirse en una herramienta ecológica (utilizable en el entorno del paciente) y fácilmente portable para la monitorización objetiva del mismo.

5.1.2. Consideraciones metodológicas y clínicas sobre la medición de temblor mediante smartwatch

La medición de temblor con relojes inteligentes no está exenta de dificultades. La primera de ellas está relacionada con su localización en la muñeca. Esto hace que puedan pasar desapercibidos temblores más focales de localización distal en los dedos reduciendo la precisión de medida del dispositivo (65). La colocación de sensores más distales como anillos o guantes con múltiples sensores inerciales podrían resolver este inconveniente. No obstante, esto sería

a expensas de la comodidad de los pacientes, debido a la facilidad de colocación que ofrecen los relojes de pulsera, y buena aceptabilidad que los *smartwatches* representan para los pacientes, habría que valorar los beneficios de poder captar todo el espectro de signos frente a estos aspectos de usabilidad.

Otra limitación concierne a la calidad de los registros analizados. Detectamos la presencia de ruido de baja amplitud de los giróscopos de $\pm 1^\circ/\text{s}$ de velocidad angular que puede interferir en la estimación de intensidad del temblor real. Esta variabilidad podría depender de la sensibilidad al cambio de velocidad angular, que viene determinada por el fabricante de los giróscopos que incorporan los *smartwatches* y de la aplicación de filtros de procesamiento de señales, aunque esta información del fabricante es confidencial y por tanto no ha podido confirmarse. La confidencialidad de los mencionados aspectos técnicos afectaría a la adaptabilidad de los dispositivos de forma libre, creando una dependencia de la marca original. Sin embargo, en este estudio demostramos que pese a estos pequeños obstáculos, la medición de temblor mediante adaptación de un *smartwatch* comercial es factible y fiable.

A su vez, en este trabajo se percibió la presencia de temblor de reposo en casi un tercio de los pacientes con temblor esencial. Este porcentaje fue mayor a los descritos previamente (31,135). Inesperadamente, el análisis de los datos de los *smartwatches* sugiere la presencia de temblor de reposo de baja amplitud en más pacientes. Esto podría ser reflejo de una mayor precisión de los giróscopos con respecto a la inspección clínica (65) o bien una manifestación de temblor acontecido al mantener una postura forzada de reposo pese a maniobras de distracción (135).

Finalmente, otro aspecto relevante de mencionar es que la severidad del temblor no fue contrastada con escalas de funcionalidad ajustadas a calidad de vida de los pacientes para determinación del cambio mínimo detectable clínicamente significativo, que excedía de los propósitos del estudio, pero que

podría tenerse en cuenta en futuros trabajos para valorar también la relevancia de estos hallazgos desde un punto de vista clínico.

5.1.3. Implicaciones prácticas de la medición de temblor con smartwatches y futuros pasos.

La adaptación de dispositivos inteligentes *wearables* comerciales para la medición objetiva de temblor en condiciones controladas representa un punto de partida para trasladar estas herramientas a la vida diaria (59,136). Lo más atractivo de este concepto es la versatilidad y ubicuidad que aportan los dispositivos *smartwatch* especializados, que permiten su conexión a través de un *smartphone* con cualquier red o plataforma de teleasistencia de una forma poco intrusiva. Estos dispositivos se beneficiarán de futuros desarrollos de procesamiento de señales a gran escala, como son las aplicaciones de Inteligencia Artificial mencionadas en la introducción de este trabajo de tesis (89), lo que junto al análisis del contexto de aparición (137,138) permitirá detectar y diferenciar los episodios de temblor en entornos no hospitalarios. Todo ello, se traducirá en la obtención de información objetiva durante la vida diaria del paciente de una forma no intrusiva y aplicable a ensayos farmacológicos o a la práctica clínica habitual, ampliando el horizonte de lo que es posible actualmente (80,136).

5.2. Estudio 2: Evaluación de la interacción con pantallas táctiles

El uso de dispositivos inteligentes con pantallas táctiles como las incorporadas en *smartwatches* y *smartphones* por pacientes con TE es cada vez más frecuente en nuestra sociedad tecnológica. Sin embargo, escasos son los estudios que analizan si la interacción y manejo de sus pantallas por parte de estos pacientes es óptimo o deberían buscarse adaptaciones para facilitar su manejo (104,105), sobre todo teniendo en cuenta que estas pantallas han sido diseñadas para usuarios sin temblor (127,139).

Por ello, en nuestro segundo estudio, analizamos la interacción con la pantalla táctil de un *smartphone* en un grupo de pacientes con TE emparejados con sujetos control de similares características demográficas. Se hizo a través de un cuestionario con respuestas de elección múltiple, así como mediante la realización de tareas básicas de interacción con la pantalla táctil entre ambos grupos por medio de una aplicación diseñada *ad hoc*.

5.2.1. Hallazgos fundamentales

Los pacientes con TE y sujetos control encuestados en el estudio refirieron el uso del móvil para fines similares. A su vez, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la realización de las tareas empleadas.

Sin embargo, se observó que una mayor edad y menor frecuencia de uso de móvil previa, fueron factores independientes implicados en una lenta ejecución de las tareas. Estos hallazgos, van en consonancia con las observaciones previas que indican que un acceso tardío a las nuevas tecnologías y una influencia cultural diferente (140,141), junto a la poca experiencia previa en usar tecnología en la vida diaria (142), influyen en el uso de las plataformas de

atención sanitaria basadas en dispositivos inteligentes. Por otra parte, en el grupo de pacientes, se observó que la intensidad de temblor se relacionó con una mayor edad y una mayor duración de las tareas. Así, la tendencia a una mayor duración de las tareas en los pacientes con temblor más intenso, puede deberse a la asociación de las variables edad y temblor, ya que los pacientes con más temblor también eran mayores en nuestro estudio. La mayor severidad del temblor en edades avanzadas es una circunstancia constatada en estudios previos (143).

Concluimos pues que, tras nuestras observaciones, se pueden usar las pantallas táctiles convencionales en la investigación sobre TE, pero hay que tener en cuenta en el diseño de los estudios los factores de confusión como son la edad de los sujetos y su exposición previa a tecnología.

5.2.2. Consideraciones metodológicas y clínicas sobre la evaluación de la interacción con pantallas táctiles de smartphones

Este estudio es el primero en describir las preferencias de uso de *smartphones* de los pacientes con TE, así como en plantear la necesidad de comprobar la interacción básica con las pantallas táctiles por medio de una aplicación en investigación que incluye tareas de acceso comúnmente empleadas en los entornos visuales de los *smartphones*.

Son varias las limitaciones a las que nos enfrentamos. Primero, el uso de móvil referido por los pacientes con TE fue de casi el doble con respecto a los controles, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. En el caso de que sí fueran relevantes, es posible que los sujetos con temblor tuvieran más hábito de uso del móvil y que hayamos infraestimado una verdadera diferencia en la realización de las pruebas entre ambos grupos. Puesto que esta medida subjetiva puede ser objeto de sesgo, la búsqueda de

otros parámetros o medios de evaluación del uso diario de móvil podrían ser de ayuda. En este sentido, aplicaciones «rastreadoras» o cuestionarios de uso problemático de teléfono móvil podrían resultar útiles (144,145). En segundo lugar, el tiempo empleado en realizar las tareas como variable resultado se relacionó con la edad y la cuantificación de uso de móvil previo, pero se desconoce si un tiempo prolongado implica una peor interacción con pantallas táctiles. Además, las características técnicas y configuraciones de los dispositivos (por ejemplo diferentes tamaños de pantalla, brillo, sensibilidad al tacto, contraste, etc.) junto el entorno de pantalla de la aplicación pueden influir en los resultados (127,146). En este estudio, se probó una única configuración, así como un solo tamaño de pantalla para estandarizar el procedimiento y minimizar la variabilidad de las observaciones. Otra limitación fue que la intensidad del temblor en los pacientes reclutados fue leve-moderada. Aunque no encontramos diferencias significativas en los pacientes con temblor leve y moderado, podrían existir realmente diferencias de interacción en pacientes con temblor más intenso. Otra desventaja es el desconocimiento de herramientas estandarizadas que permitan evaluar específicamente los tipos de usos no abusivos de estos dispositivos (145), por lo que se elaboró un cuestionario basado en las actividades más comunes que se realizan con un móvil inteligente. Este cuestionario no ha sido validado previamente. A su vez, las tareas básicas de interacción con pantallas son poco exigentes para los sujetos, por lo que podrían no ser sensibles a posibles diferencias de interacción entre grupos. Estas limitaciones relativas a las características de las pantallas, y tareas empleadas podrían vencerse estudiando diferentes tamaños de pantalla, nivel incremental de dificultad en las tareas y variedad de entornos visuales o *interfaces* de las aplicaciones en futuras investigaciones.

Finalmente, y de forma relevante, al tratarse de una prueba de concepto y atendiendo a la falta de diferencias significativas observadas, es posible que

estudios con mayor potencia estadística que incluyan mayor número de sujetos, detectaran diferencias significativas.

5.2.3. Implicaciones prácticas de la evaluación de la interacción con pantallas táctiles y futuros pasos

El conocimiento de las preferencias de uso de móvil en pacientes con TE así como de factores implicados en la interacción básica con las pantallas táctiles de *smartphone*, permitiría la identificación de potenciales limitaciones de su manejo. Aunque en este estudio no se objetivaron diferencias de manejo estadísticamente significativas atribuibles a la presencia de temblor sí se denota una interacción más lenta en los sujetos más longevos y con menor uso de móvil previo en ambos grupos. De esta forma, una realización más lenta de las tareas básicas de interacción con pantallas, podría influir en la capacidad de manejo por parte de los usuarios más mayores y con menor manejo previo de tecnología (147). Por ello, estos grupos presentarían dificultades de acceso a potenciales plataformas tecnológicas, entre ellas las orientadas a la telemedicina. La creación de herramientas tecnológicas que permitan facilitar la accesibilidad de este grupo de usuarios sería un paso firme hacia la inclusión de las nuevas tecnologías en los Sistemas de Salud (147). En esa línea, recientemente se han desarrollado herramientas de personalización que pretenden mejorar la usabilidad y accesibilidad de los usuarios de pantallas táctiles con problemas de movilidad (148), aunque no existen datos sobre sujetos con temblor.

Por todo lo expuesto en las secciones previas, se requiere de más estudios que evalúen la interacción de pacientes con TE, que incluyan mayor número de pacientes y con temblores más severos, con tareas de dificultad incremental, para dilucidar si la intensidad de temblor es un factor independiente en la interacción con pantallas táctiles de los teléfonos inteligentes.

5.3. Estudio 3: Evaluación del efecto de la estimulación vibratoria aferente sobre el temblor

En este último trabajo, de forma pionera, estudiamos el efecto de las vibraciones mecánicas aplicadas en la superficie de la piel de mano y antebrazo, codificadas por los mecanorreceptores de la piel y vehiculadas por fibras nerviosas aferentes hacia circuitos del sistema nervioso central, implicados en la génesis del TE. Nuestro objetivo principal fue atenuar la actividad anómala generadora del temblor, buscando una mejoría de la intensidad del temblor en la misma extremidad estudiada mediante el uso de nuevas tecnologías.

5.3.1. Hallazgos fundamentales

Inesperadamente, en la mayoría de los análisis individuales de los pacientes existía una tendencia hacia el aumento en la intensidad del temblor con respecto al momento pre-estimulación, aunque se observó una gran variabilidad de respuesta entre los pacientes. Esta variabilidad en los cambios no dependía de forma relevante de la frecuencia de vibración ni de las características clínicas de los pacientes. A su vez, la variabilidad y tendencia al incremento de intensidad con el tiempo de registro, también se observó en períodos de no estimulación, lo que apunta a una ausencia de efecto beneficioso de la estimulación.

Para constatar la ausencia de mejoría en presencia de la variabilidad referida, se evaluó el cociente de intensidad de temblor durante el período correspondiente a la estimulación con respecto a la intensidad pre-estimulación en las distintas estrategias (incluyendo la estrategia sin estimulación) no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Por ello, se deberían tener en cuenta las fluctuaciones intrínsecas del temblor en el

diseño de futuros protocolos de estudio para dispositivos que pretendan suprimir el temblor con estimulación mecánica, ya que limitan la evaluación de la respuesta de potenciales medidas terapéuticas (149).

5.3.2. Consideraciones metodológicas y clínicas del efecto de la estimulación vibratoria aferente sobre el temblor

La aplicación de energía mecánica vibratoria en la superficie de la piel es novedosa en el campo de temblor esencial. Ningún estudio previo había investigado con anterioridad el efecto de la estimulación mecánica vibratoria sobre el temblor de pacientes con TE, siendo un reto metodológico y técnico para el equipo investigador.

Las bases fisiológicas del estudio se sustentan en las conexiones anatómicas y funcionales objetivadas entre el núcleo olivar inferior (implicado en la fisiopatología del TE) y *cuneatus* que recibe las aferencias sensoriales originadas en corpúsculos de Pacini (Véase Figura IV, en la sección Introducción 1.4). Una de las teorías fisiopatológicas en TE, propone que desde la oliva inferior, se produciría la propagación patológica a la segunda motoneurona de las oscilaciones generadas en las vías cerebelo-talámico-corticales (29,30). Por tanto, la intervención externa sobre estos circuitos, hipotéticamente, podría modificar la aparición del temblor.

Estudios en animales anestesiados o descerebrados mostraron que las neuronas de los mecanorreceptores de Pacini responden a frecuencias de estimulación entre 50-400 Hz (150–152). Gracias a la existencia de materiales piezoeléctricos capaces de ser estimulados a frecuencias controladas fue posible el diseño de este estudio. Estos materiales permiten una estimulación mecánica externa cutánea a las frecuencias necesarias. Las frecuencias de respuesta neuronal mencionadas motivaron la elección de las frecuencias de

estimulación de 250 Hz como la que tendría máximo efecto, así como 50 Hz la estrategia que pretendía obtener menor efecto o incluso ausencia del mismo (150). Además, se emplearon dos estrategias para aplicar el estímulo con frecuencia cambiante mediante secuencia creciente y aleatoria (en subperíodos de 13.3 segundos) para excluir cualquier efecto secuencia y potencial adaptación a la estimulación (153). Se usaron las mismas frecuencias en ambas estrategias, para comparar la robustez de la respuesta. Desafortunadamente, nuestros resultados no permitieron rechazar la hipótesis nula, por lo que la estimulación vibratoria y su potencial efecto sobre el reclutamiento de los corpúsculos de Pacini no conlleva una reducción en la intensidad del temblor en TE. Sin embargo, sí nos permite sugerir que la vibración mecánica en el miembro no es efectiva en la reducción del temblor.

La principal limitación a la que nos enfrentamos en este estudio fue no poder constatar que la estimulación vibratoria exclusivamente reclutase corpúsculos de Pacini. Desde un punto de vista neurofisiológico, es plausible que otros mecanorreceptores de otras vías sensitivas también se activasen, aunque en menor grado, por el contacto físico que los estimuladores ejercen sobre la piel. A su vez, la vibración de los músculos y tendones durante la estimulación, así como las contracciones musculares que implica el temblor generasen cierto grado de interferencia. La vibración y tensión de éstos, aumenta las aferencias a los husos neuromusculares y órganos neurotendinosos, que aumentan su acción sobre las motoneuronas espinales (154–157). Quizás, la vibración de los tendones pueda desencadenar “ilusiones sensoriales” (158,159) que interfieran en el mecanismo propuesto. Por lo tanto, en este estudio pueden haberse reclutado diferentes mecanorreceptores, a parte de los cuerpos de Pacini, activándose distintas vías neurofisiológicas y por tanto, creando una interferencia en la respuesta terapéutica explicando la ausencia de resultados terapéuticos.

Otro potencial mecanismo de interferencia a considerar, desde un punto de vista fisiológico neuronal, es que las motoneuronas, tras una activación inicial requieren menor conducción sináptica para mantenerse activadas, debido a las corrientes internas persistentes generadas en las dendritas de las motoneuronas (160,161). Estas corrientes están moduladas a su vez, por aferencias del tronco cerebral (161). Esta compleja interacción de sistemas, que podrían estar participando a la vez, dificulta la explicación simplificada de nuestra hipótesis, así como limita la interpretación de los datos encontrados.

Además, la mayoría de estudios previos han sido realizados sobre animales anestesiados o descerebrados (primariamente en gatos), por lo que dado el importante papel de las vías descendentes en la actividad del núcleo *cuneatus* (162), no sería sorprendente que el efecto ejercido en el experimento sobre los mecanorreceptores no fuera el anticipado en base a aquéllos estudios. Otro potencial factor de confusión es que la neuroanatomía del núcleo *cuneatus* en primates difiere de la del gato (163). De esta forma, surge la incógnita sobre si las vibraciones aplicadas a la superficie de la piel de pacientes con TE realmente llega a los circuitos implicados en el temblor.

Por todo lo anteriormente expuesto, se requieren estudios neurofisiológicos adicionales para comprender mejor los efectos de la vibración sobre los distintos circuitos y los mecanismos neurales implicados en la generación del TE y cómo poder abordarlo mediante nuevas intervenciones como la descrita, antes de poder concluir de manera rotunda en su ausencia de efecto.

Habiendo profundizado en las bases fisiopatológicas que dieron lugar a la hipótesis central del estudio, junto a las limitaciones más relevantes encontradas, es importante mencionar los trabajos previos realizados con otros tipos de estimulación, que marcaron este novedoso camino.

Unos pocos grupos han usado estimulación sensorial eléctrica (por debajo del umbral motor) de los principales músculos de brazo y antebrazo a 100 Hz de

frecuencia, mostrando la reducción de la amplitud del temblor (120). Aunque sus resultados fueron estadísticamente significativos, los datos parecían mostrar gran variabilidad entre los pacientes y ensayos atendiendo a lo amplio de las distribuciones de éstos (Figura 2 de la referencia de Heo *et al* (120)). Dosen *et al.*(119)) usaron una aproximación similar aunque en su muestra de pacientes incluyeron dos pacientes con TE y sólo fue efectivo en uno de ellos. El mismo grupo usó estimulación de superficie e intramuscular, también a una frecuencia de 100 Hz, para reclutamiento de fibras aferentes Ia (entre otros caminos) reduciendo el temblor en cuatro pacientes con TE (121). Es notable, que la estimulación intramuscular que reclutaba menos receptores táctiles de superficie era la estrategia que más atenuaba el temblor.

Estas mejorías de la estimulación eléctrica aferente contrastan con los resultados encontrados en nuestro reciente estudio de estimulación mecánica vibratoria (125), en el cual, la intensidad del temblor no mejoró comparándola con la del periodo basal.

Nuestro estudio, es una prueba de concepto, con una muestra de pacientes acorde a la de estudios previos que investigan estrategias novedosas de supresión de temblor, implicando 15 a 20 sujetos por estudio (116,118–121,164). Sin embargo, se necesitan futuros estudios con mayores muestras de pacientes para confirmar si la tendencia al ligero incremento en intensidad es significativa.

De manera complementaria, dos estudios han investigado la terapia por medio de vibraciones en la enfermedad de Parkinson (165,166). Ambos estudios, se basaron en la aplicación de vibración a nivel de todo el cuerpo mostrando una reducción de amplitud del temblor del 25 al 50% respectivamente. La discrepancia de resultados con respecto a nuestro estudio, puede justificarse por las diferencias existentes entre TE y enfermedad de Parkinson. Sin embargo, existen diferencias relevantes de protocolo que podrían también justificar esa

discrepancia. En ese sentido, la aplicación global de estimulación vibratoria (165,166) obstaculiza la interpretación de las respuestas encontradas debido a la complejidad de las interacciones mecánicas entre distintas partes corporales. Consideramos, que nuestro estudio superó estas limitaciones mediante la focalización de la estimulación en el mismo segmento corporal evaluado, así como estableció un soporte para estandarizar las tareas, minimizando la variabilidad en su realización entre individuos. Esta tarea puede resultar poco representativa de la mayoría de las actividades de la vida diaria de estos pacientes con temblor (167), pero permite reducir la variabilidad de movimientos realizados por los individuos en la ejecución de una misma tarea.

Como hemos podido comprobar en esta sección, existe una gran heterogeneidad en las metodologías empleadas en los estudios de dispositivos que pretenden controlar temblor, así como en las estrategias utilizadas (112), lo que dificulta un análisis global de eficacia de estos dispositivos. Sin embargo, una revisión sistemática reciente desvela que su eficacia parece tener un escaso nivel de evidencia (112).

Por último, aunque no menos importante, en este estudio observamos una gran variabilidad de la intensidad del temblor, consistente en fluctuaciones a lo largo del tiempo en los registros sin estimulación que dificultan la interpretación de los resultados obtenidos en los períodos de estimulación. Estas fluctuaciones pueden ser debidas en parte a factores subjetivos como ansiedad, distracciones o sorpresa (2,121). Sin embargo, también se ha sugerido la existencia de una variabilidad intrínseca al TE (121) y este es un factor que deberá ser tenido en cuenta en futuros trabajos ya que también puede influir en los resultados obtenidos (149).

5.3.3. Implicaciones prácticas del efecto de la estimulación vibratoria aférente sobre el temblor y futuros pasos

La variabilidad de la intensidad del temblor en situación basal, sin ninguna intervención, es importante, puesto que la mayoría de los estudios que prueban novedosas estrategias para supresión del temblor usan períodos cortos de tiempo. De esta forma, la interpretación de los resultados podría verse alterada por las ventanas de tiempo evaluadas. Por ejemplo, la duración de la prueba en el estudio de Heo *et al.* (120) duró 15 s. Aunque en el estudio presentado por Dosen *et al.* (119), los autores emplearon períodos de 120 s, se analizaron subperíodos de 1 segundo sin estimulación seguidos de 3 segundos con estimulación. Únicamente, el grupo de Dideriksen *et al.* (121) usó ensayos de 150 s, en los que se dividieron en tramos de 30 segundos con y sin estimulación. Tradicionalmente, varios grupos han intentado poner de manifiesto la variabilidad del temblor por medio de la división de las pruebas en subperíodos sin y con estimulación comparables (116,119,121,168), pero esta aproximación podría no ser la adecuada si no se emplean pruebas de duración de varios minutos, ya que las variaciones intrínsecas del temblor podrían interpretarse equivocadamente en uno u otro sentido. Además, un problema al que nos enfrentamos con los estudios prolongados es que la aparición de fatiga muscular debida al mantenimiento prolongado de la postura puede influir en la variabilidad del temblor.

Por lo anteriormente expuesto, se plantea la siguiente cuestión: ¿cómo influye la mencionada variabilidad del temblor en la evaluación de resultados de potenciales terapias en pacientes con TE?. Hipotetizamos que parte de los cambios que puedan observarse se deban a la fluctuación espontánea del temblor, siendo el factor tiempo crucial a la hora de analizar estudios que ensayen potenciales terapias (149).

Por ello, la metodología de futuros estudios que pretendan evaluar efecto sobre la intensidad del temblor de intervenciones potencialmente terapéuticas, deberían contar con evaluación rigurosa de períodos previos de no estimulación o sin actividad terapéutica de la intervención, lo suficientemente largos, como para objetivar la variabilidad intrínseca del temblor en cada sujeto de estudio. De este modo, se extraerían conclusiones acertadas sobre las variaciones que encontrásemos tras la intervención y si este tipo de estrategia podría tener efectividad terapéutica en el temblor esencial (149).

5.4. Relevancia de los estudios con resultados negativos

En la presente tesis doctoral, se presentan tres estudios con diferentes dispositivos tecnológicos, metodologías y sentido de sus resultados. El primer estudio mostró resultados positivos con la factibilidad y validez de medida de temblor a través de la adaptación de un *smartwatch* comercial. Por el contrario, los otros dos estudios mostraron resultados negativos, en los que no se pudo rechazar la hipótesis nula. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la interacción con pantallas táctiles de pacientes con TE *versus* controles, así como tampoco se demostró una disminución del temblor al aplicar estímulos mecánicos vibratorios en pacientes con TE.

La publicación de estudios con resultados negativos, debería ser más común en la literatura científica puesto que minimizaría los sesgos de publicación, en los que los editores de las revistas científicas tienden a la publicación de estudios con resultados positivos. En los últimos años, esta tendencia pretende paliarse con la toma de conciencia por parte de los editores en revistas de gran impacto, de la necesidad de publicación de los estudios “negativos”, implementando la creación de ediciones especiales en sus números (169,170). Pese a los resultados negativos, siempre pueden obtenerse lecciones que, o bien orienten

a futuros estudios a solucionar limitaciones presentadas, o bien a cerrar vías de estudio cuya futilidad queda patentemente constatadas. Todo ello en aras del avance del conocimiento científico (171), circunstancia que hemos intentado reflejar en las secciones donde discutimos cuestiones metodológicas que podrían mejorarse en futuras investigaciones relacionadas con cada estudio individual.

5.5. Desarrollo y regulaciones de las nuevas tecnologías aplicadas a la evaluación objetiva y asistencia de pacientes con temblor esencial

Dos aspectos a tener en cuenta en la aplicación de las nuevas tecnologías al campo de la medicina son: i) los procesos de regulación de las autoridades competentes; ii) el grado de desarrollo tecnológico de la herramienta.

Las aplicaciones para dispositivos *smart* se engloban dentro del grupo de dispositivos médicos, puesto que implican un uso con fines diagnósticos o asistenciales. En la Unión Europea, inicialmente las aplicaciones para *smartwatches* y *smartphones*, se situaban como dispositivos médicos clase I no invasivos y mínimo riesgo (*MEDDEV 2. 4/1Rev. 9 June 2010*). Ante la emergencia de numerosos dispositivos y aplicaciones para distintos ámbitos de la salud, con versatilidad de funciones y adaptaciones con fines clínicos, posteriores regulaciones encuadran a las aplicaciones como dispositivos médicos activos, clase IIa, cuando pretenden diagnosticar o monitorizar procesos fisiológicos, cuya variación no entrañe un riesgo para los pacientes (*MEDDEV 2.1/6 July 2016; Medical Devices Regulation 2017/745*, April 2017; (172)).

El grado de desarrollo tecnológico se mide con el nivel de madurez de tecnología o bien *Technology Readiness Level scale* (TRL) desarrollada por la

NASA, que establece niveles desde 1 a 9 siendo esta última el mayor nivel de desarrollo, que implica accesibilidad y disponibilidad de uso en la práctica clínica (53,173).

Las aplicaciones de *smartwatch* y *smartphone* diseñadas en nuestro estudio para la medición de intensidad del temblor en pacientes con TE, implican un nivel de desarrollo equivalente a TRL-3-4 (funcionamiento analítico y experimental como prueba de concepto constatados, iniciándose validación de componentes básicos de funcionamiento en condiciones clínicas controladas). La aplicación empleada corresponde a una versión de prueba que requiere de procesamiento posterior de la señal, pero permite el registro objetivo de la intensidad de temblor de forma mínimamente intrusiva en una consulta. Así que además de resolver las cuestiones científicas, se requerirán futuros desarrollos de automatización para conseguir una versión apta para someterse a validación clínica con vistas a obtener su aprobación para la práctica clínica diaria. Estos desarrollos, son muy dependientes de la inversión económica pública o privada y su viabilidad dependerá del éxito en los desarrollos de etapas posteriores y las circunstancias del mercado.

La interacción con pantallas de los pacientes con temblor evaluada por medio de otra aplicación diseñada *ad hoc* en el segundo estudio de esta tesis doctoral, es una primera aproximación a las posibles dificultades que los pacientes con TE podrían encontrarse en su manejo. El grado de desarrollo de la herramienta es muy bajo y asimilable a un nivel TRL-1-2 (observación y descripción de principios básicos; formulación del concepto y potencial aplicación de la tecnología). Pese a que en este estudio no fuimos capaces de detectar diferencias relevantes, sería importante asegurar su correcto uso por pacientes en aquellas patologías en las que se pretenda un seguimiento a distancia que requiera la interacción con estos dispositivos (98,174,175) por medio de nuevas herramientas que permitan una evaluación fidedigna de esa interacción.

Por último, sometimos a prueba un dispositivo consistente en materiales piezoeléctricos (similares a los empleados en la fabricación de *smartphones*) conectados a un ordenador, que son estimulados a distintas frecuencias de vibración mediante la programación de un software informático. Este es un sistema pionero y diseñado *ad hoc* por el equipo investigador, con un nivel de desarrollo bajo equivalente a TRL2-3 (concepto tecnológico y potencial aplicación formulada, funcionamiento analítico y experimental como prueba de concepto no confirmados).

5.6. Retos de las nuevas tecnologías trasladables al campo de temblor esencial

Como se ha mencionado en diversos apartados de la presente tesis doctoral, las nuevas tecnologías suponen una herramienta fundamental con innumerables aplicaciones al campo de la medicina.

Las iniciativas estatales públicas I+D+i, así como del sector privado son fundamentales para llevar a cabo los retos que nos plantea la tecnología emergente en el campo de los trastornos del movimiento (51,53,80,175–179). Éstas se han llevado a cabo desde sus inicios, con disparidad de metodologías e intereses comerciales que han propiciado la toma de caminos muy diferentes desde perspectivas poco colaborativas y opacas, con escasa participación de los organismos y sociedades científicas. Sin embargo, en los últimos años, se han propuesto iniciativas desde diversas sociedades científicas nacionales como la Sociedad Española de Neurología, (con la creación de un comité de nuevas tecnologías) así como el grupo de trabajo en tecnología de la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento (MDS), encaminadas a liderar el cambio hacia una evaluación clínica objetiva digital para la enfermedad de Parkinson, con potenciales aplicaciones a otros trastornos del movimiento

como el temblor esencial. De esta forma, la MDS se ha marcado unos objetivos a seguir en los próximos años para la implementación de medidas obtenidas digitalmente en pacientes con enfermedad de Parkinson, con el uso de nuevas tecnologías móviles aplicadas al campo de la salud (mHealth) (180). Estas pasan por, la identificación de medidas digitales relevantes para los pacientes centrada en ellos, criterios de selección para combinaciones de dispositivos que ofrezcan mayor beneficio, desarrollo de plataformas accesibles, escalables y seguras, para la integración de datos con vistas a mantener un trabajo colaborativo que permita el avance en el campo de los trastornos del movimiento, con el potencial de ser trasladables al estudio de TE.

5.7. Consideraciones finales: futuros desarrollos tecnológicos en la evaluación objetiva y asistencia de pacientes con temblor esencial

Atendiendo a las tecnologías evaluadas en esta tesis doctoral, la evaluación de la intensidad temblor con *smartwatches* en TE podrá mejorarse en el futuro por medio de la automatización del proceso de detección de temblor junto al análisis del contexto de aparición (137,138), que permitirá alcanzar los hogares y tareas de la vida diaria de los pacientes para monitorización de su temblor de una forma mínimamente intrusiva (136). Sin embargo, estos desarrollos deberían de contar con el conocimiento del mínimo cambio detectable clínicamente significativo de las herramientas utilizadas. A su vez, la potencial aplicabilidad de los avances realizados en las medidas digitales de temblor en enfermedad de Parkinson (180), ligada al procesamiento de señales a gran escala por medio de distintas aplicaciones de Inteligencia artificial (89) daría un impulso notable al conocimiento de TE en entornos no hospitalarios, y por tanto en la elaboración de estrategias que faciliten su asistencia.

Para la creación de redes de tele-asistencia desde estos entornos no controlados, basadas en las nuevas tecnologías móviles aplicadas al campo de la salud (mHealth) es preciso asegurar una correcta interacción de sus usuarios con el sistema. Esta interacción con pantallas táctiles de los *smartphones* debería ser evaluada con tareas de dificultad incremental en futuros estudios que incluyan mayor número de pacientes con TE, para dilucidar si la intensidad de temblor es un factor independiente, al igual que lo son la edad y el bajo nivel de uso de móvil descritos en el segundo trabajo de esta tesis doctoral. Sumado a estas medidas, sería interesante el diseño de herramientas de evaluación con fines clínicos y de investigación que permitan una valoración fidedigna y relevante del manejo de tecnología, como por ejemplo la interacción con pantallas.

Por último, la búsqueda de nuevas vías de tratamiento basadas en dispositivos tecnológicos, como por ejemplo la estimulación mecánica vibratoria mostrada en esta tesis doctoral, abre un horizonte pendiente de explorar de forma completa, que utiliza las propias vías aferentes sensoriales del organismo, como fuente de intervención sobre los circuitos neuronales responsables de las manifestaciones del temblor en pacientes con TE, pero con potencial aplicación a otros trastornos del movimiento.

Con los novedosos dispositivos de estimulación mecánica, que ejercen su efecto inmediato sobre la piel, estimulando mecanorreceptores de la superficie, de forma inmediata, deberá tenerse muy en cuenta la variabilidad intrínseca de la intensidad del temblor en el tiempo. A su vez, surge la incógnita sobre si las vibraciones aplicadas a la superficie de la piel de pacientes con TE realmente alcanzan a los circuitos implicados en el temblor, o bien actúan a otros niveles generando un efecto impredecible. Por ello, los futuros estudios que impliquen intervenciones inmediatas sobre temblor, requerirán del estudio de situaciones prolongadas antes del momento de intervención, para identificar la variabilidad intrínseca del temblor en cada sujeto de estudio, y de esta forma poder analizar

correctamente las variaciones que pueden coincidir con el momento de la intervención por azar, así como comparar los hallazgos con estudios neurofisiológicos de las vías potencialmente implicadas.

Por tanto, todavía queda un camino apasionante por recorrer, no exento de dificultades técnicas y clínicas pendientes de superar, como las mencionadas en esta tesis doctoral. Estamos convencidos que gracias a las ventajas que aporta la colaboración estrecha con la ingeniería, se seguirán desarrollando Nuevas Tecnologías al alcance del profesional, para asistir a los pacientes con trastornos del movimiento en general y temblor esencial en particular. Esta sinergia confluye en la formulación clínica de las preguntas concretas y relevantes en el campo, que permitan resolver las complejas incógnitas que para los clínicos serían difíciles de alcanzar sin esta colaboración.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

La adaptación de un *smartwatch* por medio de una aplicación diseñada *ad hoc* permite la medición de la intensidad de temblor en pacientes con TE.

- Existe una buena correlación en la intensidad de temblor en reposo, postural y cinético (maniobra de los vasos) registrada con *smartwatch* frente a la escala FTM-TRS.
- La repetibilidad de medida con *smartwatch* fue excelente.
- La aceptación del *smartwatch* por los pacientes para seguimiento de temblor fue muy buena.

El análisis objetivo de la interacción con pantallas táctiles de *smartphones* de pacientes con TE es factible por medio de una aplicación diseñada *ad hoc*.

- Esta interacción con pantallas táctiles en pacientes con temblor no reveló diferencias con respecto a los sujetos control en cuanto a precisión y duración de las tareas realizadas.
- Los sujetos más longevos y con menor uso de móvil previo emplearon más tiempo para la realización de las tareas.
- Se requieren futuros estudios sobre el uso de teléfonos inteligentes en TE, para apoyar su uso asistencial.

La aplicación de vibraciones en la superficie de la piel del miembro con temblor en pacientes con TE no redujo sistemáticamente su intensidad.

- La estimulación vibratoria en la superficie de la piel requiere de futuros estudios neurofisiológicos que comprueben si el estímulo mecánico aplicado realmente actúa a nivel de las vías implicadas en la génesis o

propagación patológica del temblor: núcleo olivar inferior, cerebelo, tálamo y corteza cerebral.

- La variabilidad intrínseca de la intensidad del temblor debería tenerse en cuenta en futuros estudios que pretendan evaluar la respuesta inmediata de dispositivos de estimulación mecánica directa.

Como conclusión integradora, las Nuevas Tecnologías están brindando nuevos abordajes diagnósticos y terapéuticos para el temblor esencial en particular y los trastornos de movimiento en general.

7. REFERENCIAS

7. REFERENCIAS

1. Edwards M, Quinn N, Bathia K. Parkinsons Disease and Other Movement Disorders. 1st ed. Oxford University Press; 2008.
2. Deuschl G, Bain P, Brin M, Agid Y, Benabid L, Benecke R, et al. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord.* 1998;13(S3):2–23.
3. Benito-Leon J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006 Dec;2(12):666–78.
4. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology.* 2005 May;64(10):1721–5.
5. Busenbark KL, Nash J, Nash S, Hubble JP, Koller WC. Is essential tremor benign? *Neurology.* 1991 Dec;41(12):1982–3.
6. Louis ED, Barnes L, Albert SM, Cote L, Schneier FR, Pulman SL, et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord.* 2001 Sep;16(5):914–20.
7. Louis ED, Lenka A. The Olivary Hypothesis of Essential Tremor: Time to Lay this Model to Rest? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017 Dec 15;7:473.
8. Hopfner F, Helmich RC. The etiology of essential tremor: Genes versus environment. *Park Relat Disord.* 2018;46:S92–6.
9. Louis ED, Jiang W, Gerbin M, Mullaney MM, Zheng W. Relationship between blood harmane and harmine concentrations in familial essential tremor, sporadic essential tremor and controls. *Neurotoxicology.* 2010 Dec;31(6):674–9.
10. Louis ED, Benito-León J, Moreno-García S, Vega S, Romero JP, Bermejo-Pareja F, et al. Blood harmane (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentration in essential tremor cases in Spain. *Neurotoxicology.* 2013 Jan;34(1):264–8.
11. Louis ED. Essential tremor and the cerebellum. 1st ed. Vol. 155, *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2018. 245–258 p.
12. Tio M, Tan E-K. Genetics of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22 Suppl 1:S176-8.
13. Müller SH, Girard SL, Hopfner F, Merner ND, Bourassa C V., Lorenz D, et al. Genome-wide association study in essential tremor identifies three new loci. *Brain.* 2016 Dec;139(12):3163–9.
14. Louis ED, Ottman R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. *Neurology.* 1996 May;46(5):1200–5.
15. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* 2010 Apr 15;25(5):534–41.
16. Louis ED, Lenka A. The Olivary Hypothesis of Essential Tremor: Time to Lay this Model to Rest? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017;7:473.

17. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M, Lopez-Villegas D, Hernandez G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol*. 1999 Apr;56(4):475–80.
18. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*. 2011 Feb;10(2):148–61.
19. Louis ED. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neuropathological Evidence. *Cerebellum*. 2016 Jun;15(3):235–42.
20. Yu M, Ma K, Faust PL, Honig LS, Cortés E, Vonsattel J-PG, et al. Increased number of Purkinje cell dendritic swellings in essential tremor. *Eur J Neurol*. 2012 Apr;19(4):625–30.
21. Louis ED, Faust PL, Vonsattel J-PG, Honig LS, Rajput A, Robinson C a, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007 Dec;130(Pt 12):3297–307.
22. Louis ED, Lee M, Babij R, Ma K, Cortés E, Vonsattel J-PG, et al. Reduced Purkinje cell dendritic arborization and loss of dendritic spines in essential tremor. *Brain*. 2014 Dec;137(Pt 12):3142–8.
23. Axelrad JE, Louis ED, Honig LS, Flores I, Ross GW, Pahwa R, et al. Reduced Purkinje Cell Number in Essential Tremor. *Arch Neurol*. 2008;65(1):101–7.
24. Babij R, Lee M, Cortés E, Vonsattel JPG, Faust PL, Louis ED. Purkinje cell axonal anatomy: Quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. *Brain*. 2013;136(10):3051–61.
25. Louis ED, Faust PL, Ma KJ, Yu M, Cortes E, Vonsattel J-PG. Torpedoes in the cerebellar vermis in essential tremor cases vs. controls. *Cerebellum*. 2011 Dec;10(4):812–9.
26. Lamarre Y, Mercier LA. Neurophysiological studies of harmaline-induced tremor in the cat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1971 Dec;49(12):1049–58.
27. Llinas R, Volkind RA. The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Exp brain Res*. 1973 Aug;18(1):69–87.
28. Llinás R, Yarom Y. Oscillatory properties of guinea-pig inferior olivary neurones and their pharmacological modulation: an in vitro study. *J Physiol*. 1986 Jul;376(1):163–82.
29. Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 4):S14-20.
30. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Sep;13(9):378.
31. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest Tremor in Patients With Essential Tremor. *Arch Neurol*. 2003;60(3):405.
32. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain*. 2001 Nov;124(Pt 11):2278–86.
33. Louis ED. Non-motor symptoms in essential tremor: A review of the current data and state of the field. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1(2):S115-8.

34. Sánchez-Ferro Á, Benito-León J, Louis ED, Contador I, Hernández-Gallego J, Puertas-Martín V, et al. Cognition in non-demented Parkinson's disease vs essential tremor: A population-based study. *Acta Neurol Scand*. 2017 Nov;136(5):393–400.
35. Musacchio T, Purrer V, Papagianni A, Fleischer A, Mackenrodt D, Malsch C, et al. Non-motor symptoms of essential tremor are independent of tremor severity and have an impact on quality of life. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2016;6:1–9.
36. Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L, et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 4):S7.
37. Espay AJ, Lang AE, Erro R, Merola A, Fasano A, Berardelli A, et al. Essential pitfalls in “essential” tremor. *Mov Disord*. 2017;32(3):325–31.
38. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018;33(1):75–87.
39. Louis ED, Bares M, Benito-Leon J, Fahn S, Frucht SJ, Jankovic J, et al. Essential tremor-plus: a controversial new concept. *Lancet Neurol*. 2019;4422(19).
40. Elble R, Bain P, Forjaz MJ, Haubenberger D, Testa C, Goetz CG, et al. Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2013 Nov;28(13):1793–800.
41. Longardner K, Undurraga FV, Nahab FB, Hallett M, Haubenberger D. How Do I Assess Tremor Using Novel Technology? *Mov Disord Clin Pract*. 2019 Nov;6(8):733–4.
42. Fahn S, Tolosa E, Marín C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 225–234.
43. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, et al. Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Aug;56(8):868–73.
44. Louis ED, Ottman R, Ford B, Pullman S, Martinez M, Fahn S, et al. The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor: methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology*. 1997;16(3):124–33.
45. Louis ED, Barnes L, Wendt KJ, Ford B, Sangiorgio M, Tabbal S, et al. A teaching videotape for the assessment of essential tremor. *Mov Disord*. 2001 Jan;16(1):89–93.
46. Elble R, Comella C, Fahn S, Hallett M, Jankovic J, Juncos JL, et al. Reliability of a new scale for essential tremor. *Mov Disord*. 2012 Oct;27(12):1567–9.
47. Matsumoto J, Morrow D, Kaufman K, Davis D, Ahlskog JE, Walker A, et al. Surgical therapy for tremor in multiple sclerosis: an evaluation of outcome measures. *Neurology*. 2001 Nov;57(10):1876–82.
48. Del Din S, Godfrey A, Mazzà C, Lord S, Rochester L. Free-living monitoring of Parkinson's disease: Lessons from the field. *Mov Disord*. 2016 Sep;31(9):1293–313.
49. Haubenberger D, Abbruzzese G, Bain PG, Bajaj N, Benito-León J, Bhatia KP, et al. Transducer-based evaluation of tremor. *Mov Disord*. 2016 Sep;31(9):1327–36.

50. Tzallas AT, Tsipouras MG, Rigas G, Tsalikakis DG, Karvounis EC, Chondrogiorgi M, et al. PERFORM: a system for monitoring, assessment and management of patients with Parkinson's disease. *Sensors (Basel)*. 2014;14(11):21329–57.
51. Sánchez-Ferro Á, Elshehabi M, Godinho C, Salkovic D, Hobert MA, Domingos J, et al. New methods for the assessment of Parkinson's disease (2005 to 2015): A systematic review. *Mov Disord*. 2016 Sep;31(9):1283–92.
52. Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system. Philadelphia, Blakiston; 1888.
53. Monje MHG, Foffani G, Obeso J, Sánchez-Ferro Á. New Sensor and Wearable Technologies to Aid in the Diagnosis and Treatment Monitoring of Parkinson's Disease. *Annu Rev Biomed Eng*. 2019 Jun 4;21(21):111–43.
54. van Someren EJ, Vonk BF, Thijssen WA, Speelman JD, Schuurman PR, Mirmiran M, et al. A new actigraph for long-term registration of the duration and intensity of tremor and movement. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1998 Mar;45(3):386–95.
55. Gallego JA, Rocon E, Roa JO, Moreno JC, Pons JL. Real-time estimation of pathological tremor parameters from gyroscope data. *Sensors (Basel)*. 2010;10(3):2129–49.
56. Zheng X, Vieira Campos A, Ordieres-Meré J, Balseiro J, Labrador Marcos S, Aladro Y. Continuous Monitoring of Essential Tremor Using a Portable System Based on Smartwatch. *Front Neurol*. 2017 Nov;8:96.
57. Senova S, Querlitz D, Thiriez C, Jedynak P, Jarraya B, Palfi S. Using the Accelerometers Integrated in Smartphones to Evaluate Essential Tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015 Feb;93(2):94–101.
58. Carignan B, Daneault J-F, Duval C. Measuring tremor with a smartphone. In: *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). United States; 2015. p. 359–74.
59. van Brummelen EMJ, Ziagos D, de Boon WMI, Hart EP, Doll RJ, Huttunen T, et al. Quantification of tremor using consumer product accelerometry is feasible in patients with essential tremor and Parkinson's disease: a comparative study. *J Clin Mov Disord*. 2020;7:4.
60. López-Blanco R, Velasco MA, Méndez-Guerrero A, Romero JP, Del Castillo MD, Serrano JI, et al. Essential tremor quantification based on the combined use of a smartphone and a smartwatch: The NetMD study. *J Neurosci Methods*. 2018 Jun 1;303:95–102.
61. Mostile G, Giuffrida JP, Adam OR, Davidson A, Jankovic J. Correlation between kinesia system assessments and clinical tremor scores in patients with essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25(12):1938–43.
62. Braybrook M, O'Connor S, Churchward P, Perera T, Farzanehfar P, Horne M. An Ambulatory Tremor Score for Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2016 Aug 19;6(4):723–31.
63. Parkinson Smartwatch [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 23]. Available from: <https://parkinsonsmartwatch.com/en/>
64. Godinho C, Domingos J, Cunha G, Santos AT, Fernandes RM, Abreu D, et al. A

- systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*. 2016;13(1).
65. Elble RJ, McNames J. Using Portable Transducers to Measure Tremor Severity. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016;6:375.
 66. Carboncini MC, Manzoni D, Strambi S, Bonuccelli U, Pavese N, Andre P, et al. The relation between EMG activity and kinematic parameters strongly supports a role of the action tremor in parkinsonian bradykinesia. *Mov Disord*. 2001 Jan;16(1):47–57.
 67. Elble RJ, Sinha R, Higgins C. Quantification of tremor with a digitizing tablet. *J Neurosci Methods*. 1990 Jun;32(3):193–8.
 68. Elble RJ, Ellenbogen A. Digitizing Tablet and Fahn-Tolosa-Marín Ratings of Archimedes Spirals have Comparable Minimum Detectable Change in Essential Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017;7:481.
 69. O'Suilleabhain PE, Dewey RB. Validation for tremor quantification of an electromagnetic tracking device. *Mov Disord*. 2001 Mar;16(2):265–71.
 70. Chen K-H, Lin P-C, Chen Y-J, Yang B-S, Lin C-H. Development of method for quantifying essential tremor using a small optical device. *J Neurosci Methods*. 2016 Jun;266:78–83.
 71. Synnott J, Chen L, Nugent CD, Moore G. WiiPD--an approach for the objective home assessment of Parkinson's disease. *Conf Proc . Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2011;2011:2388–91.
 72. Heinrich F, Schmitz-Hübsch T, Ellermeyer T, Mansow-Model S, Lipp A. Video-based tremor analysis via Kinect® System in comparison to accelerometric and electromyographical tremor detection [abstract]. [Internet]. Vol. 31, *Mov Disord*. 2016. Available from: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/video-based-tremor-analysis-via-kinect-system-in-comparison-to-accelerometric-and-electromyographical-tremor-detection/>
 73. Barrantes S, Sánchez Egea AJ, González Rojas HA, Martí MJ, Compta Y, Valldeoriola F, et al. Differential diagnosis between Parkinson's disease and essential tremor using the smartphone's accelerometer. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183843.
 74. Hansen C, Sanchez-Ferro A, Maetzler W. How Mobile Health Technology and Electronic Health Records Will Change Care of Patients with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(s1):S41–5.
 75. European-Commission, Directorate-General for Communications Networks C and T. Smart Wearables: Reflection and Orientation Paper [Internet]. 2016. Available from: <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/feedback-stakeholders-smart-wearables-reflection-and-orientation-paper>
 76. López-Blanco R, Benito-León J, Llamas-Velasco S, Del Castillo MD, Serrano JI, Rocon E, et al. Interaction with touchscreen smartphones in patients with essential tremor and healthy individuals. *Neurologia*. 2018 Aug 10;(pii: S0213-4853(18)30178-6).
 77. Statista. Evolución del número de envíos de smartphones a nivel mundial de 2009 a 2018 (en millones de unidades) [Internet]. 2019. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/521661/remesas-mundiales-de-telefonos->

inteligentes/

78. Statista. Forecast unit shipments of smart wristbands worldwide from 2016 to 2019 and in 2021 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.statista.com/statistics/385749/smart-wristbands-worldwide-shipments/>
79. Statista. Smartwatch unit sales worldwide 2014-2018 [Internet]. 2019. Available from: <https://www.statista.com/statistics/538237/global-smartwatch-unit-sales/>
80. Daneault J-F. Could Wearable and Mobile Technology Improve the Management of Essential Tremor? *Front Neurol*. 2018;9(April):257.
81. Kostikis N, Hristu-Varsakelis D, Arnaoutoglou M, Kotsavasiloglou C, Baloyiannis S. Towards remote evaluation of movement disorders via smartphones. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2011;5240–3.
82. Kostikis N, Hristu-Varsakelis D, Arnaoutoglou M, Kotsavasiloglou C. Smartphone-based evaluation of parkinsonian hand tremor: quantitative measurements vs clinical assessment scores. *Conf Proc . Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2014;2014:906–9.
83. Kubben PL, Kuijf ML, Ackermans LPCM, Leentjes AFG, Temel Y. TREMOR12: An Open-Source Mobile App for Tremor Quantification. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2016;182–6.
84. Lipsmeier F, Taylor KI, Kilchenmann T, Wolf D, Scotland A, Schjodt-Eriksen J, et al. Evaluation of smartphone-based testing to generate exploratory outcome measures in a phase 1 Parkinson’s disease clinical trial. *Mov Disord*. 2018;33(8):1287–97.
85. Silva de Lima AL, Hahn T, de Vries NM, Cohen E, Bataille L, Little MA, et al. Large-Scale Wearable Sensor Deployment in Parkinson’s Patients: The Parkinson@Home Study Protocol. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(3):e172.
86. Silva de Lima AL, Hahn T, Evers LJW, de Vries NM, Cohen E, Afek M, et al. Feasibility of large-scale deployment of multiple wearable sensors in Parkinson’s disease. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189161.
87. Kubota KJ, Chen JA, Little M. Machine learning for wearable sensor data in Parkinson disease: concepts, pitfalls and futures. 2016;00(00):1–13.
88. Varghese J, Niewöhner S, Soto-Rey I, Schipmann-Miletić S, Warneke N, Warnecke T, et al. A Smart Device System to Identify New Phenotypical Characteristics in Movement Disorders. *Front Neurol*. 2019 Jan 30;10(January):1–6.
89. Patel UK, Anwar A, Saleem S, Malik P, Rasul B, Patel K, et al. Artificial intelligence as an emerging technology in the current care of neurological disorders. *J Neurol*. 2019 Aug 26;(0123456789).
90. Ondo W. Essential Tremor: What We Can Learn from Current Pharmacotherapy. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016;6:356.
91. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan E-K, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord*. 2019 May;34(7):950–8.
92. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Pahwa R. Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor. *Mov*

- Disord. 1999 Sep;14(5):847–50.
93. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*. 2000 Feb 17;342(7):461–8.
 94. Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T, Hashimoto T, Koyama T, Hirai T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery*. 2012 Mar;70(3):526.
 95. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2016;375(8):730–9.
 96. Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA, Dileone M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):54–63.
 97. Maas RPPWM, Helmich RCG, van de Warrenburg BPC. The role of the cerebellum in degenerative ataxias and essential tremor: Insights from noninvasive modulation of cerebellar activity. *Mov Disord*. 2020 Feb;35(2):215–27.
 98. Tsiouris KM, Gatsios D, Rigas G, Miljkovic D, Koroušić Seljak B, Bohanec M, et al. PD_Manager: an mHealth platform for Parkinson's disease patient management. *Healthc Technol Lett*. 2017 Jun;4(3):102–8.
 99. Arora S, Venkataraman V, Zhan A, Donohue S, Biglan KM, Dorsey ER, et al. Detecting and monitoring the symptoms of Parkinson's disease using smartphones: A pilot study. *Park Relat Disord*. 2015 Jun;21(6):650–3.
 100. Pan D, Dhall R, Lieberman A, Petitti DB. A Mobile Cloud-Based Parkinson's Disease Assessment System for Home-Based Monitoring. *JMIR mHealth uHealth*. 2015;3(1):e29.
 101. Zhan A, Mohan S, Tarolli C, Schneider RB, Adams JL, Sharma S, et al. Using Smartphones and Machine Learning to Quantify Parkinson Disease Severity: The Mobile Parkinson Disease Score. *JAMA Neurol*. 2018 Jul 1;75(7):876–80.
 102. Cancela J, Pastorino M, Arredondo MT, Nikita KS, Villagra F, Pastor MA. Feasibility study of a wearable system based on a wireless body area network for gait assessment in Parkinson's disease patients. *Sensors (Switzerland)*. 2014;14(3):4618–33.
 103. Bot BM, Suver C, Neto EC, Kellen M, Klein A, Bare C, et al. The mPower study, Parkinson disease mobile data collected using ResearchKit. *Sci Data*. 2016;3:160011.
 104. Mertens A, Jochems N, Schlick CM, Dünnebacke D, Dornberg JH. Design pattern TRABING: touchscreen-based input technique for people affected by intention tremor. In: *Proceedings of the 2nd ACM SIGCHI symposium on Engineering interactive computing systems - EICS '10*. New York, New York, USA: ACM Press; 2010. p. 267. (EICS '10).
 105. Mertens A, Hurtmanns J, Wacharamanotham C, Kronenburger M, Borchers J, Schlick CM. Swabbing: touchscreen-based input technique for people with hand tremor. *Work*. 2012;41 Suppl 1:2405–11.

106. Feys P, Romberg A, Ruutiainen J, Davies-Smith A, Jones R, Avizzano CA, et al. Assistive technology to improve PC interaction for people with intention tremor. *J Rehabil Res Dev*. 2001;38(2):235–43.
107. Bani Hashem SY, Mat Zin NA, Mohd Yatim NF, Mohamed Ibrahim N. Improving mouse controlling and movement for people with parkinsons disease and involuntary tremor using adaptive path smoothing technique via B-spline. *Assist Technol*. 2014;26(2):96–104.
108. SteadyMouse LLC. The Steady Mouse Project [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 28]. Available from: <https://www.steadymouse.com/>
109. Levine J, Schappert M. A mouse adapter for people with hand tremor. *IBM Syst J*. 2005;(44):621–628.
110. Rocon E, Miranda JA, Pons JL. TechFilter: Filtering undesired tremorous movements from PC mouse cursor. *Technol Disabil*. 2006;18(1):3–8.
111. López-Blanco R, Méndez-Guerrero A, Velasco MA. Improvement of mouse controlling in Essential tremor by a tremor filter: A case report. *J Neurol Sci*. 2018 Jul;390(1–2):87–8.
112. Castrillo-Fraile V, Peña EC, Gabriel Y Galán JMT, Delgado-López PD, Collazo C, Cubo E. Tremor Control Devices for Essential Tremor: A Systematic Literature Review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9:1–6.
113. Rocon E, Gallego JÁ, Belda-Lois JM, Benito-León J, Luis Pons J. Biomechanical loading as an alternative treatment for tremor: a review of two approaches. *Tremor and other hyperkinetic movements*. 2012;2:1–13.
114. Fasano A, Deuschl G. Therapeutic advances in tremor. *Mov Disord*. 2015 Sep;30(11):1557–65.
115. Chuanasa J, Songschon S. Essential tremor suppression by a novel self-balancing device. *Prosthet Orthot Int*. 2015 Jun;39(3):219–25.
116. Rocon E, Belda-Lois JM, Ruiz AF, Manto M, Moreno JC, Pons JL. Design and validation of a rehabilitation robotic exoskeleton for tremor assessment and suppression. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2007;15(1):367–78.
117. Taheri B, Case D, Richer E. Adaptive Suppression of Severe Pathological Tremor by Torque Estimation Method. *IEEE/ASME Trans Mechatronics*. 2015;(20):717–727.
118. Prochazka A, Elek J, Javidan M. Attenuation of pathological tremors by functional electrical stimulation. I: Method. *Ann Biomed Eng*. 1992;20(2):205–24.
119. Dosen S, Muceli S, Dideriksen JL, Romero JP, Rocon E, Pons J, et al. Online tremor suppression using electromyography and low-level electrical stimulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2015;23(3):385–95.
120. Heo J-H, Kim J-W, Kwon Y, Lee S-K, Eom G-M, Kwon D-Y, et al. Sensory electrical stimulation for suppression of postural tremor in patients with essential tremor. *Biomed Mater Eng*. 2015;26 Suppl 1:S803-9.
121. Dideriksen JL, Laine CM, Dosen S, Muceli S, Rocon E, Pons JL, et al. Electrical Stimulation of Afferent Pathways for the Suppression of Pathological Tremor. *Front Neurosci*. 2017;11:178.

122. Pahwa R, Dhall R, Ostrem J, Gwinn R, Lyons K, Ro S, et al. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface An Acute Randomized Controlled Trial of Noninvasive Peripheral Nerve Stimulation in Essential Tremor. 2019;
123. Verily. Liftware Steady TM [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 16]. Available from: <https://www.liftware.com/>
124. Pathak A, Redmond JA, Allen M, Chou KL. A noninvasive handheld assistive device to accommodate essential tremor: A pilot study. *Mov Disord*. 2014;29(6):838–42.
125. Lora-Millán JS, López-Blanco R, Gallego JÁ, Méndez-Guerrero A, González de la Aleja J, Rocon E. Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor patients. *Sci Rep*. 2019;9(1):16476.
126. Cancela J, Pastorino M, Tzallas AT, Tsipouras MG, Rigas G, Arredondo MT, et al. Wearability assessment of a wearable system for Parkinson's disease remote monitoring based on a body area network of sensors. *Sensors (Basel)*. 2014;14(9):17235–55.
127. Orphanides AK, Nam CS. Touchscreen interfaces in context: A systematic review of research into touchscreens across settings, populations, and implementations. *Appl Ergon*. 2017;61:116–43.
128. Elble RJ, Pullman SL, Matsumoto JY, Raethjen J, Deuschl G, Tintner R. Tremor amplitude is logarithmically related to 4- and 5-point tremor rating scales. *Brain*. 2006;129(10):2660–6.
129. Giuffrida JP, Riley DE, Maddux BN, Heldmann DA. Clinically deployable kinesiATM technology for automated tremor assessment. *Mov Disord*. 2009;24(5):723–30.
130. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159–74.
131. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu S-CC, Hulihan J. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord*. 2007 Apr;22(6):833–8.
132. Vaz S, Falkmer T, Passmore AE, Parsons R, Andreou P. The case for using the repeatability coefficient when calculating test-retest reliability. *PLoS One*. 2013;8(9):e73990.
133. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155–63.
134. López-Blanco R, Velasco MA, Méndez-Guerrero A, Romero JP, del Castillo MD, Serrano JI, et al. Smartwatch for the analysis of rest tremor in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2019 Jun;401(April):37–42.
135. Louis ED, Hernandez N, Michalec M. Prevalence and correlates of rest tremor in essential tremor: cross-sectional survey of 831 patients across four distinct cohorts. *Eur J Neurol*. 2015 Jun;22(6):927–32.
136. Velasco MA, López-Blanco R, Serrano JI, del Castillo MD, Romero JP, Benito-León J, et al. Diseño de una plataforma mHealth basada en relojes inteligentes para la monitorización domiciliar de enfermedades neurológicas: NETMD. *Cogn Area*

Networks. 2018;5(1):31–7.

137. Serrano JI, Lambrecht S, del Castillo MD, Romero JP, Benito-León J, Rocon E. Identification of activities of daily living in tremorous patients using inertial sensors. *Expert Syst Appl*. 2017 Oct 15;83:40–8.
138. Zheng X, Vieira A, Marcos SL, Aladro Y, Ordieres-Meré J. Activity-aware essential tremor evaluation using deep learning method based on acceleration data. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;58:17–22.
139. Arroyo-Gallego T, Ledesma-Carbayo MJ, Sanchez-Ferro A, Butterworth I, Sanchez-Mendoza C, Matarazzo M, et al. Detection of Motor Impairment in Parkinson's Disease via Mobile Touchscreen Typing. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;9294(c):1–1.
140. Ernsting C, Dombrowski SU, Oedekoven M, O Sullivan JL, Kanzler M, Kuhlmeier A, et al. Using Smartphones and Health Apps to Change and Manage Health Behaviors: A Population-Based Survey. *J Med Internet Res*. 2017 Apr 5;19(4):e101.
141. Price-Haywood EG, Harden-Barrios J, Ulep R, Luo Q. eHealth Literacy: Patient Engagement in Identifying Strategies to Encourage Use of Patient Portals Among Older Adults. *Popul Health Manag*. 2017 Dec;20(6):486–94.
142. Carroll JK, Moorhead A, Bond R, LeBlanc WG, Petrella RJ, Fiscella K. Who Uses Mobile Phone Health Apps and Does Use Matter? A Secondary Data Analytics Approach. *J Med Internet Res*. 2017 Apr 19;19(4):e125.
143. Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, Christensen K. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord*. 2015 Sep;30(10):1327–34.
144. Checky - Phone Habit Tracker [Internet]. [cited 2018 Feb 9]. Available from: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.calm.checky>
145. Simo Sanz C, Martinez-Sabater A, Tarín M, Romero A. Instrumentos de evaluación del uso problemático del teléfono móvil/Smartphone. *Heal Addict y Drog*. 2017 Jan 31;17:5.
146. Kaaresoja T, Brewster S. Feedback is... late. In: *International Conference on Multimodal Interfaces and the Workshop on Machine Learning for Multimodal Interaction on - ICMI-MLMI '10*. New York, New York, USA: ACM Press; 2010. p. 1.
147. Liu Z, Ng M, Gunasekaran D V, Li H, Ponampalam K, Ponampalam R. Mobile technology: Usage and perspective of patients and caregivers presenting to a tertiary care emergency department. *World J Emerg Med*. 2020;11(1):5–11.
148. Peng Y-H, Lin M-T, Chen Y, Chen T, Ku PS, Taele P, et al. PersonalTouch: Improving Touchscreen Usability by Personalizing Accessibility Settings based on Individual User's Touchscreen Interaction. In: *Proceedings of the 2019 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems - CHI '19*. New York, New York, USA: ACM Press; 2019. p. 1–11.
149. López-Blanco R, Benito-León J, Hernández-Gallego J, Sánchez-Ferro Á. The Validation of Tremor-Cancelling Technologies Needs a Multidisciplinary Consensus Statement. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2020;10.

150. Douglas PR, Ferrington DG, Rowe M. Coding of information about tactile stimuli by neurones of the cuneate nucleus. *J Physiol.* 1978 Dec;285:493–513.
151. Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB. The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. *J Neurophysiol.* 1968 Mar;31(2):301–34.
152. Mountcastle VB, LaMotte RH, Carli G. Detection thresholds for stimuli in humans and monkeys: comparison with threshold events in mechanoreceptive afferent nerve fibers innervating the monkey hand. *J Neurophysiol.* 1972 Jan;35(1):122–36.
153. Roudaut Y, Lonigro A, Coste B, Hao J, Delmas P, Crest M. Touch sense: functional organization and molecular determinants of mechanosensitive receptors. Vol. 6, *Channels* (Austin, Tex.). Taylor & Francis; 2012. p. 234–45.
154. Granit R, Hentzschel HD. Gamma control of dynamic properties of muscle spindles. *J Neurophysiol.* 1956 Jul;19(4):356–66.
155. Bianconi R, Van Der Meulen JP. The response to vibration of the end organs of mammalian muscle spindles. *J Neurophysiol.* 1963 Jan;26:177–90.
156. Burke D, Hagbarth KE, Löfstedt L, Wallin BG. The responses of human muscle spindle endings to vibration of non-contracting muscles. *J Physiol.* 1976 Oct;261(3):673–93.
157. Jami L. [Functional properties of the Golgi tendon organs]. *Arch Int Physiol Biochim.* 1988 Sep;96(4):A363-78.
158. Goodwin GM, McCloskey DI, Matthews PB. Proprioceptive illusions induced by muscle vibration: contribution by muscle spindles to perception? *Science.* 1972 Mar;175(4028):1382–4.
159. Seizova-Cajic T, Smith JL, Taylor JL, Gandevia SC. Proprioceptive Movement Illusions Due to Prolonged Stimulation: Reversals and Aftereffects. Robertson E, editor. *PLoS One.* 2007 Oct;2(10):e1037.
160. Gorassini M, Yang JF, Siu M, Bennett DJ. Intrinsic Activation of Human Motoneurons: Possible Contribution to Motor Unit Excitation. *J Neurophysiol.* 2002 Apr;87(4):1850–8.
161. Heckman CJ, Gorassini MA, Bennett DJ. Persistent inward currents in motoneuron dendrites: Implications for motor output. *Muscle Nerve.* 2005 Feb;31(2):135–56.
162. Andersen P, Eccles JC, Schmidt RF. Presynaptic inhibitory actions: Presynaptic inhibition in the cuneate nucleus. *Nature.* 1962 May;194(4830):741–3.
163. Suresh AK, Winberry JE, Versteeg C, Chowdhury R, Tomlinson T, Rosenow JM, et al. Methodological considerations for a chronic neural interface with the cuneate nucleus of macaques. *J Neurophysiol.* 2017 Dec;118(6):3271–81.
164. Taheri B, Case D, Richer E. Adaptive suppression of severe pathological tremor by torque estimation method. *IEEE/ASME Trans Mechatronics.* 2015 Apr;20(2):717–27.
165. Haas CT, Turbanski S, Kessler K, Schmidtbleicher D. The effects of random whole-body-vibration on motor symptoms in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation.*

2006;21(1):29–36.

166. King LK, Almeida QJ, Ahonen H. Short-term effects of vibration therapy on motor impairments in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*. 2009;25(4):297–306.
167. Heldman DA, Jankovic J, Vaillancourt DE, Prodoehl J, Elble RJ, Giuffrida JP. Essential tremor quantification during activities of daily living. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Aug;17(7):537–42.
168. Gallego JÁ, Rocon E, Belda-Lois JM, Pons JL. A neuroprosthesis for tremor management through the control of muscle co-contraction. *J Neuroeng Rehabil*. 2013;10(36):1–13.
169. Dirnagl U, Lauritzen M. Fighting publication bias: introducing the Negative Results section. Vol. 30, *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. United States; 2010. p. 1263–4.
170. Petty S, Gross RA. Neurology® null hypothesis: A special supplement for negative, inconclusive, or confirmatory studies. *Neurology*. 2018 Jul 3;91(1):12–3.
171. Teytelman L. Reevaluating the Quest for Negative Results [Internet]. Science Editor. 2018. Available from: <https://www.csescienceeditor.org/article/reevaluating-the-quest-for-negative-results/>
172. Parliament EU, Council EU. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices. *Off J Eur Union*. 2017;117:1–167.
173. Eur. Comm. Technology. Technology readiness levels (TRL). HORIZON 2020–Work Programme 2014–2015 General Annexes. [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2014_2015/annexes/h2020-wp1415-annex-g-trl_en.pdf
174. Cancela J, Pastorino M, Arredondo MT, Hurtado O. A telehealth system for Parkinson's disease remote monitoring. The PERFORM approach. *Conf Proc . Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2013;2013:7492–5.
175. Ferreira JJ, Godinho C, Santos AT, Domingos J, Abreu D, Lobo R, et al. Quantitative home-based assessment of Parkinson's symptoms: The SENSE-PARK feasibility and usability study. *BMC Neurol*. 2015;15:89.
176. Espay AJ, Bonato P, Nahab FB, Maetzler W, Dean JM, Klucken J, et al. Technology in Parkinson's disease: Challenges and opportunities. *Mov Disord*. 2016;31(9).
177. Mitsi G, Mendoza EU, Wissel BD, Barbopoulou E, Dwivedi AK, Tsoulos I, et al. Biometric digital health technology for measuring motor function in Parkinson's disease: Results from a feasibility and patient satisfaction study. *Front Neurol*. 2017;8:1–5.
178. Artusi CA, Mishra M, Latimer P, Vizcarra JA, Lopiano L, Maetzler W, et al. Integration of technology-based outcome measures in clinical trials of Parkinson and other neurodegenerative diseases. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Jan;46 Suppl 1:S53–6.

179. Vizcarra JA, Sanchez-Ferro A, Maetzler W, Marsili L, Zavala L, Lang AE, et al. The Parkinson's disease e-diary: Developing a clinical and research tool for the digital age. *Mov Disord*. 2019 May;34(5):676–81.
180. Espay AJ, Hausdorff JM, Sanchez-Ferro A, Klucken J, Merola A, Bonato P, et al. A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies. *Mov Disord*. 2019 May;34(5):657–63.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

8.1. Tablas anexas

Tabla A.I. Se muestran los códigos de búsqueda en Pubmed, correspondientes a los datos señalados en la Figura III.

Parámetro de búsqueda	Código de búsqueda en buscador Pubmed
<i>Smartwatch y temblor</i>	smartwatch[All Fields] AND ("tremor"[MeSH Terms] OR "tremor"[All Fields]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT])
<i>Smartphone y temblor</i>	("smartphone"[MeSH Terms] OR "smartphone"[All Fields]) AND ("tremor"[MeSH Terms] OR "tremor"[All Fields]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT])
<i>Dispositivos de asistencia y temblor</i>	"Self-Help Devices"[Mesh] AND ("tremor"[MeSH Terms] OR "tremor"[All Fields]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT])

Tabla A.II. Se muestra un resumen de las variables recogidas en los diversos estudios.

Tipo de Variable	
Sociodemográfica	Fecha nacimiento, fecha estudio, sexo.
Enfermedad	Antecedentes personales, Tiempo de duración de la enfermedad, Severidad de la enfermedad (Escala FTM-TRS), medicación.
Severidad clínica del temblor	Ítems escala FTM-TRS para temblor de reposo, temblor postural, temblor cinético (dedo-nariz), temblor cinético (maniobra de los vasos).
Intensidad del temblor medida por smartwatch	El Root Mean Square (RMS) de la velocidad angular medida por los giróscopos, a la frecuencia dominante del temblor en el rango 4-8Hz, con ventanas móviles de 1 segundo de intervalo.
Uso del móvil	Número de usos al día de <i>smartphone</i> , tipos de uso del <i>smartphone</i> , preferencias de tipo de móvil de los usuarios.
Tareas del móvil	Precisión o grado de acierto en realización tareas de golpeteo básico y golpeteo secuencial, tiempo medio de apagado de alarma en doble golpeteo, tiempo medio entre golpes de doble golpeteo, tiempo en apagado de alarma en tarea de arrastre.
Intensidad del temblor medida como flexo-extensión de muñeca con sensores inerciales	RMS de la diferencia de velocidades angulares de los giróscopos de mano y antebrazo, a la frecuencia dominante del temblor en el rango 3-12Hz, con ventanas móviles de 1 segundo de intervalo.
Frecuencias de estimulación vibratoria	50, 250, 50 hasta 450 (creciente), 50-450Hz (aleatoria).
Frecuencia del temblor	Oscilación medida en Hz.

8.2. Permisos de reproducción de los artículos publicados

Evaluación de la intensidad de temblor

1/11/2018 Rightslink® by Copyright Clearance Center



[Home](#) [Create Account](#) [Help](#) 



Title: Essential tremor quantification based on the combined use of a smartphone and a smartwatch: The NetMD study

Author: Roberto López-Blanco, Miguel A. Velasco, Antonio Méndez-Guerrero, Juan Pablo Romero, María Dolores del Castillo, J. Ignacio Serrano, Julián Benito-León, Félix Bermejo-Pareja, Eduardo Rocon

Publication: Journal of Neuroscience Methods

Publisher: Elsevier

Date: 1 June 2018

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

LOGIN

If you're a [copyright.com](#) user, you can login to RightsLink using your copyright.com credentials. Already a [RightsLink user](#) or want to [learn more?](#)

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

[BACK](#)

[CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2018 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement](#). [Terms and Conditions](#).
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

Evaluación interacción con pantallas táctiles

15/12/2018

Gmail - Permission to include one article in my PhD thesis



Roberto López <robretolb@gmail.com>

Permission to include one article in my PhD thesis

2 mensajes

Roberto López <robretolb@gmail.com>
Para: spainpermissions@elsevier.com

1 de noviembre de 2018, 15:50

Dear Sir or Madam

I am Roberto López Blanco, and I am writing in connection with the following article published by Elsevier Editorial (the version is provisional and ahead of definitive print), in which I am the first and corresponding author.

Interaction with touchscreen smartphones in patients with essential tremor and healthy individuals, accepted and published provisionally, Neurologia 2018. [Definitive version is In press]

I am PhD candidate at Universidad Complutense of Madrid, and I **need the written permission from Elsevier Editorial to include this article in my PhD thesis, and for reproducing the full article in the same form as it is published, in print and electronic format.**

Therefore, I would be very grateful if you show me how to apply for it.

Yours faithfully

Roberto López Blanco

ALONSO, JOSE (ELS-BCL) <J.Alonso@elsevier.com>
Para: "robretolb@gmail.com" <robretolb@gmail.com>

5 de noviembre de 2018, 12:57

Apreciado Dr. López Blanco,

No hay ningún problema en que usted incluya (print y electrónico) en su tesis el artículo "Interacción con pantalla táctil de *smartphone* en pacientes con temblor esencial y sujetos sanos". Neurologia. DOI: 10.1016/j.nrl.2018.05.005, con las siguientes condiciones:

1. Si cualquier parte del material que debe utilizarse (por ejemplo, figuras) ha aparecido en nuestra publicación con crédito de otra fuente, el permiso también deberá ser obtenido de esa otra fuente. En este caso particular, si dicho permiso no se obtiene previamente, este no se puede incluir en su nuevo trabajo.
2. Este permiso se concede sin derechos exclusivos de reproducción.
3. La reproducción de este material se concede para el uso requerido y no incluye su nuevo uso en ediciones futuras para los mismos usos, en caso que existieran.

Reciba un cordial saludo,

Jose Alonso

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=b813509346&view=pt&search=all&permthid=thread-a%3Ar-3771570292661066600&simpl=msg-a%3Ar540358196349...> 1/2

15/12/2018

Gmail - Permission to include one article in my PhD thesis

Publishing Editor

ELSEVIER

ELSEVIER Contents Journal Research

ELSEVIER ESPAÑA, S.L.U.

Av. Josep Tarradellas, 20-30, 1era planta | BARCELONA | 08029

T: +34 932 000711 | M: +34 610 239 380

www.elsevier.es



Antes de imprimir, piensa en el Medio Ambiente

AVISO LEGAL IMPORTANTE: Esta información y los ficheros anexos que en su caso incorpore, es de carácter confidencial y está sometida a secreto profesional de conformidad con la legislación vigente, se dirige con carácter de exclusividad a su destinatario, no autorizándose expresamente ninguna clase de divulgación o difusión a personas o entidades estrictamente distintas del concreto e individual destinatario del asunto de referencia. Si se ha dirigido a un destino incorrecto, se ruega la inmediata notificación del hecho y se proceda acto seguido a su destrucción. Elsevier Iberoamérica S.A. se reserva el ejercicio de las acciones legales que le correspondan contra quienes accedan de forma ilegítima al contenido de los mensajes remitidos desde cualesquiera sociedades o entidades integradas dentro de la estructura empresarial de Elsevier Iberoamérica S.A.

Evaluación de efecto de la estimulación vibratoria aferente sobre el temblor

 **RightsLink®**

[Home](#) | [Help](#) | [Email Support](#) | [Sign In](#) | [Create Account](#)

Mechanical vibration does not systematically reduce the tremor in essential tremor patients

Author: Julio Salvador Lora-Millán et al
Publication: Scientific Reports
Publisher: Springer Nature
Date: Nov 11, 2019

SPRINGER NATURE

Copyright © 2019, Springer Nature

Creative Commons

This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY](#) license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are not required to obtain permission to reuse this article.

To request permission for a type of use not listed, please contact [Springer Nature](#)

© 2019 Copyright - All Rights Reserved | [Copyright Clearance Center, Inc.](#) | [Privacy statement](#) | [Terms and Conditions](#)
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer@copyright.com

Permisos de los coautores de las publicaciones

Todos los coautores de las publicaciones incluidas en esta tesis doctoral han concedido su permiso por escrito al doctorando, para su inclusión en este trabajo, renunciando a ser utilizadas en el futuro en otros trabajos de tesis doctoral.