

运动障碍中的数字技术：更新，应用和挑战

艾玛·沃德尔，泰勒·迈尔斯，露丝·利萨拉加，约瑟夫·泰勒·亚当斯，斯特拉·罗伯茨

所属机构：罗切斯特大学神经病学系，纽约州，美国

摘要：审查数字技术提供了在临床环境之外客观，频繁和敏感的疾病评估的机会。本文回顾了最近关于应用在运动障碍中的数字技术的文献，重点是帕金森病（PD）和亨廷顿舞蹈症。最近的研究已经证明，数字技术能够区分PD患者和没有患上PD的个体，识别PD高危人群，量化特定的运动特征，预测PD中的临床事件，为临床管理提供信息，并产生新的见解。数字技术在改变运动障碍的临床研究和护理方面具有巨大的潜力。然而，需要做更多的工作来更好地验证现有的数字措施，包括在新的人群中，并开发新的，更全面的数字措施，超越电机特征。

关键词：数字技术；智能手机；可穿戴设备；帕金森病；亨廷顿舞蹈症；运动障碍

Digital Technology in Movement Disorders: Updates, Applications, and Challenges

Emma Waddell, Taylor Myers, Ruth Lizarraga, Joseph Taylor Adams, Stella Roberts

Affiliation: Department of Neurology, University of Rochester, NY 14642, USA

Abstract: Purpose of Review Digital technology affords the opportunity to provide objective, frequent, and sensitive assessment of disease outside of the clinic environment. This article reviews recent literature on the application of digital technology in movement disorders, with a focus on Parkinson's disease (PD) and Huntington's disease. Recent Findings Recent research has demonstrated the ability for digital technology to discriminate between individuals with and without PD, identify those at high risk for PD, quantify specific motor features, predict clinical events in PD, inform clinical management, and generate novel insights. Summary Digital technology has enormous potential to transform clinical research and care in movement disorders. However, more work is needed to better validate existing digital measures, including in new populations, and to develop new more holistic digital measures that move beyond motor features.

Keywords: Digital technology; Smartphones; Wearable devices; Parkinson's disease; Huntington's disease; Movement disorders

引言：

运动障碍，如帕金森病，原发性震颤和亨廷顿舞蹈症，本质上是复杂的，其特征在于广泛的运动和非运动症状。这种复杂性，加上缺乏疾病进展的客观生物标志物，在评估残疾和进展方面带来了挑战。传统的评级量表是主观的，情节性的，通常仅限于渗透访问。因此，传统量表受到相当可变性的限制，不足以捕获症状的波动，并且无法提供全面的评估。此外，面对面访问的要求是负担 - 对于患有神经退行性疾病的个体来说，有些人可能患有功能性活动障碍。COVID-19扰乱了临床实践，迫使人们转向远程医疗以提供临床护理。流感还扰乱了临床研究，并引起了对参与者安全性的适当担忧。

至少在短期内，临床和研究业务将需要适应这种新环境。一个关键的适应措施是纳入临床环境之外的替代评估和治疗手段。

智能手机和可穿戴传感器等数字工具提供了一个机会，可以客观，频繁和远程地评估不同环境中的运动障碍患者。反过来，这有望更早地识别有疾病风险或有疾病的个体，改善疾病表型，提高检测疾病进展的敏感性，从而可能加速新疗法的开发，并改善临床管理。新兴的深部脑刺激（DBS）系统说明了可穿戴技术的一些临床应用，可以直接测量电生理活动，这可以为远程编程和自适应DBS系统的发展提供信息。

配备加速度计、陀螺仪和全球定位（GPS）技术的

智能手机每天可被全球超过30亿人广泛使用和使用。它们日益普及，使它们成为临床护理和研究的有吸引力的数字工具。可穿戴设备可以配备更广泛的传感器，包括肌电图，心电图，温度传感器，磁力计等。与智能手机不同，可穿戴设备通常不需要主动参与者的参与，并且可以在几个不同的位置佩戴。这提供了额外的优势，例如能够检测罕见事件，捕获日常活动的表现，更广泛地表征疾病特征，以及更容易捕获睡眠等非运动特征。可穿戴传感器和智能手机研究已被证明是可行的，即使在大型队列中也是如此，并且被患者和研究参与者所接受。在这里，我们回顾了有关智能手机和可穿戴传感器在运动障碍中的应用以及自适应DBS系统开发的最新文献。虽然重要，但本综述并未涵盖多个相关主题，包括监管障碍，健身追踪器，被动家庭监控的替代形式，数字平台的集成和分析方法。

一、功能移动性

功能移动性越来越多地被用作临床研究的结果，因为它可以为患者的健康状况提供更全面和功能性的视角。但是，它仍然是一个定义不清的概念，通常等同于移动性或功能性。根据Forhan&Gill在一篇关于肥胖的综述中的说法，功能性移动性是人们在各种环境中独立安全地移动以完成功能性活动或任务并参与日常生活活动(ADL)，家庭，工作和社区活动的生理能力。它包括站立，弯曲，行走和攀爬等运动，这是ADL的基石，因此对个人的独立生活和全球健康状况至关重要。已发现功能性活动受损与跌倒、丧失独立性和机构化的风险增加有关。

二、帕金森病

在PD中评估智能手机和可穿戴传感器的研究最为丰富。多项研究的重点是区分PD患者和无PD患者的能力。例如，来自mPower应用程序(华盛顿西雅图Sage Bionetworks)步行任务和敲击任务以及罗氏PD移动应用程序(瑞士巴塞罗罗氏)的持续发声，休息震颤，姿势性震颤，敲击，平衡和步态任务的数据可以准确地区分PD和健康对照的个体。

几项研究表明，可穿戴设备可以区分PD(未经治疗和治疗)和健康对照组以及不同类型的帕金森综合征和痴呆症。智能手机可用于区分原发性震颤和PD。一项可穿戴传感器研究使用腕戴式加速度计设备来开发震颤稳定性指数，该指数可用于区分特发性震颤和PD震颤，具有高特异性、灵敏度和准确性。虽然数字技术不能也不应该取代临床诊断，但这种类型的诊断辅助工具可能

是有用的，例如，在难以通过临床观察确定震颤分类的情况下。

除了在确认帕金森病诊断方面的潜在用途外，数字技术还提供了识别前驱性帕金森病和评估表型帕金森病风险的潜力。帕金森病发展高风险的个体-例如LRRK2或其他基因突变，低血症或特发性REM睡眠行为障碍(iRBD)的患者，特别是那些可能受益于早期识别PD征。在iRBD患者中，运动症状和运动检查的细微变化已被证明发生在表转换前几年。数字工具可能能够比临床检查更早地检测到细微的运动变化。依靠一系列主动任务的性能，智能手机应用程序可以准确地地区分健康的对照组，PD患者和iRBD患者，平均灵敏度和特异性范围为84.6%至91.9%。在区分健康对照组和iRBD时，声音是最突出的因素。与这一发现一致，仅智能手机语音分析就可以准确地地区分PD患者和健康对照组，这可能是识别神经退行性疾病高风险iRBD患者的一个有希望的特征。

Del Din等人在近700名年龄在50至80岁的健康对照组中评估了可穿戴设备，发现在诊断前约4年可以检测到PD发生者和未发生PD的人之间客观步态指标的差异，这表明客观步态测量可以帮助识别前驱PD患者。另一项针对老年人的研究表明(n=683)从位于背部的可穿戴传感器获得的客观移动性测量可以预测帕金森综合征的发展。但是，并非所有特征都适合早期检测。一项研究无法区分具有早期运动变化的个体和使用智能手机手指敲击性能的健康对照组。适当靶向的可穿戴设备可作为PD中的数字生物标志物，增强对可能有资格参与疾病改善临床试验的前驱性PD患者的识别，并增强PD高风险人群中疾病进展的测量。

智能手机和可穿戴设备通常用于测量特定的电机结构。他们可以检测或量化PD中的多种运动症状，包括步态，跌倒，震颤，运动迟缓，运动波动和运动障碍。例如，智能手机应用程序已被用于评估步态变异性，评估姿势摆动，检测步态冻结，识别姿势不稳定性，以及评估PD中的坐站转换和转弯。同样，一些研究评估了可穿戴设备在评估步态，检测步态冻结和分析转弯方面的使用。在PD中特别有益于检测跌倒和评估跌倒风险。可穿戴设备可以提供客观准确的跌倒测量。Silva de Lima等人使用可穿戴传感器评估了2063名PD和2063匹配对照组的个体跌倒，发现传感器可以准确检测跌倒，这在PD患者中的频率几乎是对照组的两倍。虽然先前跌倒的历史是未来跌倒的良好预测指标，但从未跌倒过的人的跌倒

预测则更加困难。

Lo等人证明,一组智能手机任务的单一性能可以高度准确地预测跌倒,步态冻结和姿势不稳定性的未来发展。因此,数字工具有可能帮助评估多个不同的步态参数和临床预后。Tremor也已经在智能手机应用程序和腕戴式设备(如智能手表)中进行了研究和量化。运动迟缓同样可以使用智能手机应用程序进行量化。

Lipsmeier等人证明了将基于智能手机的主动和被动评估纳入PD临床试验的可行性,以及此类评估的卓越灵敏度,这些评估能够检测传统运动量表上未捕获的运动异常。然而,2018年的一项综述确定,在正在进行的神经退行性疾病临床试验中,只有不到3%包括基于技术的结局指标。为了制定具有临床意义的结局指标,我们需要超越对孤立结构的评估,转向更全面和全球性的评估。在多个智能手机主动运动任务上的表现可用于构建移动PD评分,该评分显示与标准临床测量值的强相关性,捕获日内波动,并对药物摄入量有反应。这项研究表明了制定更多全球措施的潜力。然而,需要更多的工作来超越对运动特征的评估。

与智能手机相比,可穿戴传感器在被动数据收集方面具有明显的优势。例如,可以客观地评估身体活动和睡眠。活动的客观测量可能与患者报告不同,如Mantri等人对PD退伍军人的研究所示,该研究发现,通过Actigraph测量的中等剧烈体力活动在队列中并不常见,并且与自我报告无关。另一项研究发现,传统的PD测量不能反映日常活动,可穿戴设备可以提供更客观和完整的评估。Mirelman等人证明了可穿戴加速度计检测睡眠中断和睡眠转向的能力,并确定了晚期PD,早期PD和无PD个体之间的差异。这种类型的测量可能有助于识别早期PD患者,作为疾病严重程度的客观测量,并有助于药物管理。智能手机可用于某些形式的被动数据收集。例如,对智能手机触摸屏打字的分析可以区分具有早期PD和对照的个体。支持GPS的智能手机被动数据收集可以促进生活空间的映射,这是一个人运动的地理区域,并量化出门旅行的频率和持续时间。这种方法已被用于证明深部脑刺激(DBS)后的改善,并且作为一种具有潜在临床意义的结果指标而具有吸引力。

智能手机和可穿戴传感器还可以为临床管理提供信息,以粒度形式提供频繁的家庭数据。这种方法可能管理运动波动特别有益。PD Manager等集成系统通过智能手机应用程序,智能手表和传感器鞋垫的组合实现被动和主动数据收集,对于具有运动波动的中度PD的个

体,短期使用是可行的。另一项研究表明,从手腕和脚踝传感器开发的算法可以客观准确地检测药物的ON和OFF状态。这些类型的措施可以替代繁琐和主观的患者日记,运动障碍协会正在努力创建电子日记。智能手机可用于监测药物反应和评估昼夜变化。同样,可穿戴传感器允许对药物进行远程滴定。例如,一项研究发现,与未由可穿戴设备监测的组相比,可穿戴设备监测组的罗替戈汀剂量变化和增加更高。

然而,将数字工具纳入临床实践带来了一些挑战。数字数据必须以对临床医生有用且信息丰富的方式呈现。在一项研究中,63名PD患者使用了腕戴式设备,并提供有用的信息来指导其中50名(79%)患者的治疗计划。在另一项研究中,智能手表与智能手机应用程序配对,临床医生参与临床医生仪表板的迭代开发,该仪表板可用于通知管理变更。临床医生将药物依从性和患者报告的结局评为信息最丰富、传感器衍生的指标信息最少。这表明在开发临床医生友好的数据显示方面有很大进展。

数字工具也显示出自我管理和更精确治疗的前景。基于智能手机的应用程序可以提供对教育资源的访问,用于自我跟踪和药物调整,并可能改善短期药物依从性。然而,在一项随机对照试验中,随机使用智能手机运动应用程序的PD参与者与对照组相比,在步态,言语或灵活性方面没有任何改善,这表明仅仅提供对此类应用程序的访问是不够的。生物反馈系统结合了智能手机应用程序和配备传感器的皮带,用于PD平衡训练已被证明是可行的。需要更多的工作来确定这些设备是否改善结果

三、其他运动障碍

除PD外,智能手机应用程序还被用于表征直立性震颤,表征直立性震颤相关的步态和平衡障碍,评估药物诱发的帕金森综合征中的步态损伤,以及量化亨廷顿舞蹈症(HD)舞蹈病。可穿戴传感器已被更广泛地使用。

可穿戴传感器在高清评估中越来越受欢迎。几项研究评估了HD患者的步态,姿势,活动,平衡和跌倒。一项研究测量了临床的姿势摆动,并显示与对照组相比,亨廷顿舞蹈症患者操纵姿势、视觉、本体感觉或认知需求时的姿势控制较差。另一项研究表明,配备生物反馈应用程序的可穿戴iPod传感器能够测量和监测HD患者的躯干稳定性,并将此信息用于康复目的。Dinesh等人开发了一种舞蹈病算法,并表明舞蹈病在12个月内具有显著的日内变异性,但长期变化很小。同一项研究发现,亨廷顿舞蹈症患者每天躺着一半以上,这与患有PD,前驱HD或对照组参与者的人显着不同。

毫不奇怪，共济失调的可穿戴传感器研究主要集中在步态、平衡和跌倒风险上。一项研究成功使用可穿戴传感器客观地评估小脑共济失调患者的姿势不稳定性；作者指出，虽然临床评估可以提供一般趋势，但需要对这一人群的平衡功能障碍进行更多的定量评估。另一项研究发现，传感器检测到的步长变化与跌倒次数和疾病严重程度相关。使用可穿戴传感器检测增加的跌倒风险提供了通过辅助步行设备和物理治疗进行早期干预的机会。

可穿戴设备，主要是腕戴式传感器，也已用于原发性震颤（ET）。智能手表可以量化震颤，临床量表之间显示出良好的相关性，并被患者广泛接受。一项研究表明，使用智能手表对ET患者进行长期和连续监测是可行的，并揭示了震颤严重程度的显著日内变异性。这种变异性有可能影响临床试验结果，这些结果通常基于个体疾病的简要快照。可穿戴设备可以通过实现连续和远程监控来帮助克服这一挑战。此外，许多人现在个人拥有智能手表，这可能允许在震颤研究中广泛使用此类设备。

四、深脑刺激与数字技术

深部脑刺激（DBS）可有效治疗帕金森病患者的原发性震颤（ET）、肌张力障碍、运动并发症和药物难治性震颤。候选药物的选择可能很困难，结局各不相同，并且受到手术放置和非标准化编程技术的限制。数字工具，包括智能手机和可穿戴设备，可能有助于适当识别星展银行候选人；术前、术中和术后对星展银行调整的反应评估；和远程DBS编程。例如，在PD或ET的清醒DBS手术期间使用可穿戴传感器可以评估震颤，强直和运动迟缓。

DBS技术的最新创新包括允许定向和多目标刺激的新型引线，以及植入式脉冲发生器（IPG）和能够提供电生理数据的引线，为传统的DBS编程提供信息。后者能够记录来自相应解剖靶标的长期电生理信息，这些信息可以与症状和药物相关联，以在面对面访问期间优化DBS编程。这些创新还将允许自适应DBS和远程编程，以进一步改善即将的结果。与从智能手机，传感器和其他可穿戴技术获得的数据相反，直接测量的病理生理学大脑活动可以用作疾病活动，进展和对治疗反应的替代生物标志物。

由实时电生理信号告知的自适应闭环DBS技术目前正在开发中。大多数实验性自适应DBS系统使用丘脑下核（STN）局部场电位（LFP），特别是 β 波段信号，作为PD的主要反馈机制。其他电生理学技术，如皮质电

图也在探索中。适应性DBS的早期临床研究持续时间相对较短，并在专业实验室中使用外化设备。STN-DBS的初始自适应方法包括在实现病理性STN β 信号抑制后停止DBS，与传统DBS相比，导致相似或改善的症状控制，电池消耗更少。此外，与传统DBS相比，通过自适应DBS进行选择短 β 爆发抑制的刺激诱导的副作用较少。在一项研究中比较了10名PD患者常规和适应性STN-DBS的2小时周期，适应性DBS与递送的DBS能量显著减少和运动障碍控制改善有关。肌张力障碍的病例系列和妥瑞氏综合征的病例报告提供了证据，证明在单个或多个靶点处记录的电生理信号可能对其他运动障碍中的适应性DBS系统有用。

五、对临床实践和研究的影响

如果PD患者无法以生活所需的强度和频率移动，他们可能会被排除在社会和职业环境之外，这可能会对其全球健康状况产生负面影响。虽然对特定结局（如僵硬程度或震颤强度）的评估很重要，但先前的研究表明，功能限制而不是躯体损伤是PD患者残疾状况中最成问题的方面。评估帕金森病损伤的标准量表是MDS-UPDRS。然而，除了非常耗时之外，对职能活动的客观评估也是有限的。TUG测试是用于对功能移动性进行分类的最常用工具，已被证明是ADL中性能的有效预测因子。然而，仍然需要一个详尽的测量系统来充分评估功能移动性。

需要更多的研究来了解辅助移动设备的使用，PD患者的功能移动性和HrQoL之间的关系。感知控制可能是解释Bettecken及其同事在他们的研究中发现的有趣结论的关键方面。如上所述，感知控制是功能的有力预测指标，似乎一些患者更重视执行ADL的能力，而不是执行特定任务所需的时间。我们假设，只有当辅助移动设备被视为控制增益时，患者才会认为这是一种有效的解决方案。否则，使用辅助移动设备被视为自主权丧失，对HrQoL产生负面影响（甚至客观地改善步态特征，如速度）。研究对于那些继续就业或保持积极社会生活的PD患者来说，这个假设是否有效也是有趣和有用的。

六、挑战和未来方向

需要对最佳措施进行适当的验证

尽管数字工具具有许多优势和机遇，但在将这些设备用于运动障碍的临床研究和护理方面仍然存在挑战。数字设备可以收集的数据量是巨大的，很难有意义地压缩或解释。在无监督环境中收集的数据可能难以验证。许多初步验证研究是在人工诊所环境中进行的，这使人

们在无人监督的家庭环境中收集的数据的价值提出了质疑。人们经常寻求与“金本位”传统评估进行比较,但鉴于这些规模的主观性质以及数字措施捕获新信息的潜力,这些比较的含义和价值尚不清楚。虽然非运动症状,如焦虑,抑郁,疲劳和认知障碍,是PD功能障碍和健康相关生活质量的重要驱动因素,但大多数研究都集中在运动症状的测量上。需要提供更多全球功能评估的数字成果。

智能手机的局限性

智能手机的部分吸引力在于它们越来越普遍,但智能手机在国家之间和国家内部差异很大,受教育程度较高的年轻,富裕的个人更有可能拥有智能手机。依靠患者或研究参与者提供自己的智能手机将加剧现有的“数字鸿沟”。大多数智能手机研究都集中在主动任务的表现上,例如手指敲击,这些任务可以在自然环境中频繁进行,但可能对患者没有意义。此外,智能手机不太能很好地捕捉更自然的、今天的活动的表现,这些活动可能对患者更有意义。

长期、持续使用智能手机应用程序的挑战

研究一致表明,随着时间的推移,对智能手机应用程序的合规性会降低。近10,000名参与者参加了最初的mPower应用研究,并同意广泛共享他们的数据;但是,在6个月内至少5天内,只有不到10%的人贡献了数据。同样,在一项将智能手机与智能手表配对的研究中,在6个月的研究期间,使用率稳步下降,近四分之一的参与者未能完成研究。具体而言,药物报告下降了34%,症状报告下降了44%,智能手表流媒体下降了53%。在一项为期100天的研究中,检查了不同的应用程序,只有三分之一的参与者在基线和研究结束时完成了健康评级的生活质量问卷。我们自己的经验与这些报告是一致的。在对3期临床试验参与者正在进行的长期远程随访研究中,参与者被要求每天完成活跃的智能手机任务,每季度2周。前两周的合规率为61%,在第二季度降至14%,到目前为止,所有季度的平均合规率均达到22%。需要做更多的工作来改善智能手机应用程序的“粘性”。方法可能包括在短期和长期内对个人表现进行复杂的跟踪和显示,改进的通知系统,创建用户的数字社区,纳入教育材料以及随时与临床医生共享个人数据的能力。

可穿戴传感器的局限性

市场上有许多消费级和研究级可穿戴设备,其采样率和算法可变,这使得比较变得困难,并限制了结果的泛化性。此外,需要改进简单可靠的算法,以监测更复

杂的运动,如运动障碍或舞蹈病。虽然大多数设备已被证明在神经退行性疾病患者中被广泛接受和可行,但设备的应用和使用变得更加具有挑战性,特别是在家庭环境中更长的时间内。根据我们自己的经验,大多数参与者都热衷于使用可穿戴传感器,但许多人以前几乎没有使用过这种技术的经验。因此,他们面临着陡峭的学习曲线,并且通常严重依赖研究协调员进行技术设置和故障排除。护理伙伴在管理这些障碍方面可能特别有帮助,但长期困难会导致气馁和沮丧。互联网接入和速度是有效使用技术的其他潜在障碍,流媒体合规性可能是某些设备的额外问题。在一项可行性研究中,在两个不同的队列中评估智能手表-智能手机系统,数据流在13周队列中下降了23%,在6周队列中下降了27%。此外,研究级可穿戴设备可能过于昂贵,并且一些带有植入式系统(包括DBS)的可穿戴设备的安全性尚未得到充分评估,从而限制了它们的实用性。

完全自适应DBS系统的挑战

对完全自适应DBS系统的初步观察报告称,电池寿命有限,存储容量相对较低,并且低振幅LFP被显着伪影遮挡。此外,从提供电力的同一DBS触点记录的电生理数据会带来额外的技术问题,例如低质量的信号。可充电IPG将解决电池寿命问题,但在自适应系统准备好用于临床之前,还需要解决其他问题。额外的皮质电图可能是安全的,并且在信噪比和从电机电路的不同部分获得的独立数据方面具有几个优点。理想的自适应DBS系统将同时区分症状特异性和正常生理信号,并实时使用此信息动态修改DBS设置。

结论

数字技术提供了一种在自然环境中客观,频繁和远程评估运动障碍的多个不同方面的方法。智能手机和可穿戴设备可以更早地识别有疾病风险或患有疾病的个体,并且可能对疾病进展更敏感,这两者都可能有助于识别疾病modifying治疗。设备可以提供关于残疾和进展的新见解,补充标准临床评估,并实现神经退行性疾病的深度临床表型分析。临床量表、成像、生物样本和数字工具的某种组合很可能是表征和监测疾病的最佳和最全面的方法。智能手机和可穿戴设备可以实现更个性化的治疗和改善的临床管理。使用植入的DBS系统直接测量神经生理脑活动可以提供额外的病理生理学信息,用作疾病活动,进展和对治疗反应的替代生物标志物。正在探索远程DBS编程和自适应闭环DBS系统,这些系统可以根据这些信息实时修改设置。

但是，需要更好地验证新的数字成果和工具。未来的研究应优先考虑（一）更大的样本量，更长的远程监测期和更长的随访时间；（二）评估新人群，包括前驱性疾病和更晚期疾病人群；（三）与患者报告的结局进行比较，（四）数字设备数据标准化和开发数据共享平台，以实现跨研究比较；（五）评估更多的非运动特征，以发展更全面的疾病表征。尽管如此，我们相信数字工具在改善运动障碍的护理，研究和结果方面具有巨大的潜力。

参考文献：

- [1]Botros A, Schütz N, Camenzind M, et al. Long-term home-monitoring sensor technology in patients with Parkinson's disease-acceptance and adherence. *Sensors* (Basel, Switzerland). 2019; 19: 5169.
- [2]Silva de Lima AL, Hahn T, Evers LJW, et al. Feasibility of large-scale deployment of multiple wearable sensors in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017; 12: e0189161.
- [3]Lee W, Evans A, Williams DR. Validation of a smartphone application measuring motor function in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2016; 6: 371 - 82.
- [4]Bot BM, Suver C, Neto EC, et al. The mPower study, Parkinson disease mobile data collected using ResearchKit. *Sci Data*. 2016; 3: 160011.
- [5]Espay AJ, Hausdorff JM, Sanchez-Ferro A, et al. A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies. *Mov Disord*. 2019; 34: 657 - 63.
- [6]Badawy R, Hameed F, Bataille L, et al. Metadata concepts for advancing the use of digital health technologies in clinical research. *Digit Biomark*. 2019; 3: 116 - 32.
- [7]Lamont RM, Daniel HL, Payne CL, et al. Accuracy of wearable physical activity trackers in people with Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2018; 63: 104 - 8.
- [8]Jeon H, Lee W, Park H, et al. Highaccuracy automatic classification of Parkinsonian tremor severity using machine learning method. *Physiol Meas*. 2017; 38: 1980 - 99.
- [9]López-Blanco R, Velasco MA, Méndez-Guerrero A, et al. Smartwatch for the analysis of rest tremor in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2019; 401: 37 - 42.
- [10]Gatsios D, Antonini A, Gentile G, et al. Feasibility and utility of mHealth for the remote monitoring of parkinson disease: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020.
- [11]Lee CY, Kang SJ, Hong SK, et al. A validation study of a smartphone-based finger tapping application for quantitative assessment of bradykinesia in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2016; 11: e0158852.