

가속도계를 이용한 진전현상의 분석을 통한 파킨슨병과 본태성 진전의 판별

이홍지 · 이웅우¹ · 전효선 · 김상경 · 김한별 · 전범석² · 박광석³

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공, ¹을지병원 신경과
²서울대학교병원 신경과, ³서울대학교 의과대학 의공학교실

Discrimination of Parkinson's Disease from Essential Tremor using Acceleration based Tremor Analysis

Hongji Lee, Woongwoo Lee¹, Hyoseon Jeon, Sangkyong Kim,
Hanbyul Kim, Beom S. Jeon² and Kwangsuk Park³

Interdisciplinary Program for Bioengineering, Seoul National University

¹Department of Neurology, Eulji General Hospital

²Department of Neurology, Seoul National University Hospital

³Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Seoul National University

(Manuscript received 17 July 2015; revised 24 August 2015; accepted 25 August 2015)

Abstract: Discrimination of Parkinson's disease (PD) from Essential tremor (ET) is often misdiagnosed in clinical practice. Since tremor is time-varying signal, and dominant and harmonic frequencies are shown in tremor only with moderate or severe symptom, there are some limitations to use frequency related features. Moreover, patients with PD or ET can suffer from both resting tremor and postural tremor. In this study, 28 patients with PD and 17 patients with ET were enrolled. Tremor was measured with accelerations on the more affected hand during resting and postural conditions. The ratio of root mean square (RMS) of resting tremor to RMS of postural tremor, the mean coefficients of autocorrelation function (ACF), and the mean of differences of two adjacent coefficients of ACF at resting and postural were calculated and compared between PD and ET. The performance showed 98% accuracy with support vector machine and leave-one-out cross validation. In addition, the method accurately differentiated the patients with tremor-dominant PD from patients with ET, with 100% accuracy. Therefore, the developed algorithm can assist clinicians in diagnosing and categorizing patients with tremor, especially, patients with mild symptom or the early stage of a disease, for proper treatment.

Key words: Parkinson's disease, Essential tremor, Resting tremor, Postural tremor

1. 서 론

진전(tremor)은 신체의 일부가 비자발적이고 규칙적인 떨

림이 반복되는 증상이다. 파킨슨병(Parkinson's disease, PD)과 본태성 진전(Essential tremor, ET)은 가장 흔한 병리학적 진전(pathological tremor)이다. 주 증상으로 진전을 보이는 환자들은 주로 본태성 진전이며, 진전뿐만 아니라 운동완서(bradykinesia), 근육 경직(rigidity), 자세 불안정(postural instability)의 증상을 보이는 환자들은 파킨슨병이다[1]. 이러한 증상의 특성에 따라 일반적으로 이 두 질병은 임상적으로 구분이 된다. 하지만, 환자의 증상 정도(severity), 외래 중 발현 정도, 진전만 주 증상으로 갖는 파킨슨 환자군 등에 의해 두 질병의 명확한 구분이 임상적

Corresponding Author : Kwangsuk Park
713, Basic Science Building, College of Medicine, Seoul National University, 103, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul
TEL: +82-2-740-8594 / FAX: +82-2-744-7446
E-mai: pks@bmsil.snu.ac.kr

본 연구는 2013~2015년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건산업진흥원-보건의료연구개발사업의 지원(No. HI13C0455)을 받아 수행된 연구임.

로 어려운 경우도 있다. Jain 등은 본태성 진전으로 진단된 환자들 중 15%가 사실상 파킨슨병이었음을 보고하였다[2]. 확진이 이뤄지지 못한 경우에는 단일광자 단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT)을 이용하여 도파민 결핍의 뇌기능 영상을 관찰하게 된다. 이 방법은 방사성 도파민 추적자(radioactivity-labeled dopamine transporter)를 환자에게 주입해야 하며, 시간 소모가 크며(time consuming), 비용이 많이 든다는 단점을 가진다. 따라서 간편하지만 정확하게 진단을 내릴 수 있도록 운동 가속도(acceleration)나 표면 근전도(surface electromyogram) 신호를 분석한 연구들이 보고되고 있다.

주파수 특성을 이용하여 파킨슨병과 본태성 진전을 구분한 연구들은 다음과 같다. Engin 등은 안정시(resting) 자세에서 측정된 가속도 신호로부터 파워 비율(power ratio), 웨이블릿 변환 계수(wavelet transform coefficients), 엔트로피(entropy) 기반 웨이블릿 변환, 선형 예측 계수(linear prediction coefficients) 등의 특성들(features)을 이용하여 91%의 정확도로 파킨슨병과 본태성 진전을 구분하였다[3]. 이 연구 외에는 주로 체위성(postural) 자세에서 측정된 가속도 신호로부터 고조파 주파수와 관련된 특성을 추출하여 85%-96%의 정확도로 두 질병을 구분하였다[4-6]. Ai 등은 경험적 모드 분해(Empirical Mode Decomposition, EMD)를 이용하여 98%의 성능을 보였다[7].

시계열(time series) 분석을 통한 연구에서는, 체위성 자세에서 한축 가속도계로부터 측정된 진전 신호의 시간 반전 불변성(time reversal invariance)과 자기상관 함수의 비대칭적 감쇠(asymmetric decay of autocorrelation function, AD of ACF)를 이용하여 각각 75%, 95%의 정확도로 파킨슨병과 본태성 진전이 구분되었다[8]. Aubin 등은 안정성과 체위성 자세에서 측정된 가속도 신호들로부터 제곱 평균의 근(Root Mean Square, RMS)과 피크 간의 크기(peak to peak)를 이용하여 86%의 성능을 보였다[9].

Hellwig 등은 파킨슨병 환자와 본태성 진전 환자 모두 시간이 지남에 따라 진전 주파수가 감소한다고 보고하였다[10]. 진전은 시간에 따라 진폭 변화(variation)가 심한 특성을 가지기 때문에 여러 주파수 성분을 반영한다. 따라서 윈도우 크기(window size)에 따라 해상도(resolution)가 바뀌어 주 주파수(dominant frequency)가 바뀔 수 있다. 또한, 진전 증상이 약한 환자의 경우에는 주 주파수가 뚜렷하지 않다. 그러므로 주 주파수와 고조파 주파수를 분석하려면 진전의 증상이 심해야한다(moderate to severe). 이런 이유들 때문에 주파수 도메인 파라미터의 분석에는 한계가 있다.

시계열 분석에서, Muthuraman 등과 Deuschi 등은 동일하게 자기상관 함수의 비대칭 특성을 이용했지만, 각각

64%, 95%로 상당히 다른 성능을 보였다[5,8]. 이는 대부분의 논문에서 참여한 환자군에 대한 정보, 특히 진전 증상 정도가 구체적으로 명시되어 있지 않기 때문에 동일한 방법을 써도 결과가 상당히 다르게 나온다고 할 수 있다.

파킨슨병과 본태성 진전을 구분하는 다른 방법으로는 진전현상이 발현되는 자세를 이용하는 것이다. 파킨슨병은 안정시 자세에서 주로 나타나며, 증상이 심해질수록 체위성 자세에서도 발현이 되어 점점 심하게 나타난다. 본태성 진전은 환자가 주로 체위성 및 운동성(action) 자세를 취할 때 나타난다[11-12]. 하지만, Cohen 등과 Louis 등에 따르면, 본태성 진전 환자들의 20%가 안정시 자세에서 진전이 발현된다고 보고했으며, 이 때 진전의 크기는 체위성 자세에서보다 더 크고, 주파수 측면에서는 두 자세에서 차이가 없는 특징을 가진다고 하였다[13-14]. 다시 말하면, 질병의 증상이 심해지면 병의 종류에 상관없이 모든 자세에서 진전현상이 발현된다고 볼 수 있다.

임상의들의 육안 검사(visual inspection)로는 진전만 증상으로 갖는 파킨슨병과 본태성 진전의 구분, 안정시와 체위성 자세에서 모두 진전현상이 발현되는 본태성 진전과 파킨슨병의 구분을 하는 것에 어려움이 있다. 따라서 본 연구에서는 착용형 장비로부터 측정된 진전 데이터만을 이용하여, 파킨슨병과 본태성 진전 환자군 간의 구분이 가능함을 보였다. 또한, 다른 연구들과는 달리 안정시 및 체위성 자세에서 측정된 데이터를 모두 이용했으며, 시계열의 특징들을 이용하였다.

II. 연구방법

1. 연구대상

본 연구는 서울대학교병원 의학연구심의위원회에서 승인을 받아 진행되었다(IRB No. D-1407-011-590). 서울대학교병원 신경과에 방문한 환자들 중, 임상의들에 의해 파킨슨병으로 확진된 환자 28명(남자 13명, 여자 15명, 평균나이 66.9세), 본태성 진전으로 확진된 환자 17명(남자 3명, 여자 14명, 평균 나이 64.7세)이 임상시험에 참여하였다. 모든 환자들은 참여 전에 피험자 동의서를 작성하였다.

2. 실험방법

진전은 주로 손가락에서 발현되며, 손목과 팔뚝을 거쳐 몸 중심부 쪽으로 번져나간다[15]. 그러므로 진전의 특성을 분석하는 이전의 논문들처럼[3-9], 증상이 심한 손의 손목과 중지 손가락에 각각 3축 가속도계(LIS3DSH, STMicroelectronics, Switzerland)가 내장되어 있는 착용형 장비((주)라이프사이언스테크놀로지, 대한민국)를 착용한 후(그림 1), 의자에 앉은 상태로 안정시 자세와 체위성 자세에서 각

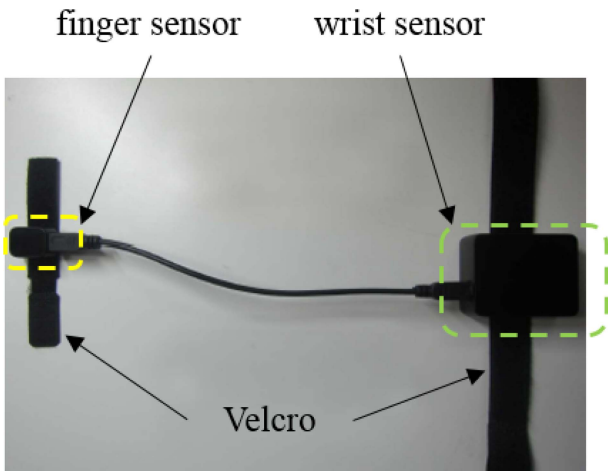


그림 1. 3축 가속도계가 내장되어 있는 손가락과 손목에 착용하는 착용형 장비.

Fig. 1. A wearable device with a built-in 3-axis acceleration on finger and wrist.

각 1분씩 진전을 측정하였다. 안정시 진전의 측정은 환자를 편하게 앉힌 다음 팔에 힘을 뺀 상태에서 팔걸이에 올려놓고 측정되며, 체위성 진전은 양측 팔을 앞으로 나란히 한 자세에서 측정된다. 데이터는 125 Hz 표본화 주파수(sampling frequency)로 받아졌다. 신경과 임상외의 임상진진 평가 척도(Clinical Tremor Rating Scale, CTRS) 기준에 따라 0에서 4점 사이로 각 환자의 진전을 평가하였다. 두 명의 임상외에 의한 점수들의 평균값을 최종적인 임상진진 평가 점수로 결정하였다. 환자들의 진전 증상 정도의 분포는 표 1에 나타났다.

3. 파킨슨병과 본태성 진전 구분 알고리즘

파킨슨병과 본태성 진전을 구분하기 위한 알고리즘은 두 단계로 구성된다. 먼저 가속도계로 측정된 진전 데이터는 (1) 단계를 통해 두 그룹으로 나뉘지고, 그룹 1은 (2.1), 그룹 2는 (2.2)단계를 통해 파킨슨병 또는 본태성 진전으로 추정된다. 각 단계에서 데이터는 서포트 벡터 머신(Support Vector Machine, SVM)을 이용하여 분류된다. 알고리즘의 블록 다이어그램은 그림 2에 나타났다. 최종적으로 알고리즘의 성능은 단일잔류 교차검증(Leave-one-out cross validation)을 통해 정확도(accuracy)와 카파(Cohen's Kappa) 통계 수치로 평가되었다.

측정된 진전 데이터로부터 60초 구간을 추출한 후, 두 번 적분하여 가속도 신호로부터 거리(displacement) 신호를 구한다. 구해진 거리 신호가 각 단계의 기본 신호가 된다.

(1) 두 자세에서 측정된 진전의 제곱 평균의 근(RMS) 비율 파킨슨병은 주로 안정시 자세에서, 본태성 진전은 주로 체

표 1. 안정시 진전과 체위성 진전에서 환자들의 진전 증상 정도의 분포 (a) 본태성 진전, (b) 파킨슨병.

Table 1. The distribution of tremor severity on resting tremor and postural tremor (a) Essential tremor, (b) Parkinson's disease.

Essential tremor	Resting tremor	Postural tremor	Parkinson's disease	Resting tremor	Postural tremor
ET 1	0.5	1	PD 1	2.5	1
ET 2	0	1.5	PD 2	3.5	1.5
ET 3	3	2	PD 3	2.5	3
ET 4	0	1.5	PD 4	3	3
ET 5	0	1	PD 5	4	4
ET 6	1.5	2	PD 6	3	2
ET 7	3.5	2	PD 7	4	1
ET 8	1	1	PD 8	2.5	1
ET 9	2	2.5	PD 9	3	1
ET 10	0.5	1	PD 10	4	4
ET 11	0.5	1	PD 11	2	0.5
ET 12	0.5	2	PD 12	2	1
ET 13	0.5	1.5	PD 13	2	0.5
ET 14	0	1	PD 14	3	1.5
ET 15	2	1	PD 15	1.5	1
ET 16	0	2.5	PD 16	2	1
ET 17	0	2	PD 17	2	1
			PD 18	2	0.5
			PD 19	3	1
			PD 20	2.5	1.5
			PD 21	3	1.5
			PD 22	3.5	1
			PD 23	1.5	0
			PD 24	1	0.5
			PD 25	1.5	1
			PD 26	1.5	0
			PD 27	1	1
			PD 28	1.5	1

위성 자세에서 진전이 발현되므로, 임상에서는 진단의 기본 항목으로 이러한 진전현상이 발현되는 자세를 평가한다[11-12]. 그러나, 파킨슨병 환자가 체위성 진전을 가지는 경우, 본태성 진전 환자가 안정시 진전을 가지는 경우가 있으므로 [11-14], 다양한 증상의 환자의 조건을 고려하기 위해 두 자세에서 측정된 진전의 크기 비율을 변수로 선택했다. 진전의 크기를 나타내는 변수로 제곱 평균의 근(RMS)을 채택했다[9].

손가락에서 측정된 안정시 진전과 체위성 진전, 손목에서 측정된 안정시와 체위성 진전, 각각에 대해 3축의 신호를 벡터 크기로 계산한 후, 제곱 평균의 근(RMS)을 구한다. 안정시 진전의 제곱 평균의 근과 체위성 진전의 제곱 평균의 근의 비율에 로그를 취한 값(eq. [1])을 손가락과 손목 각각

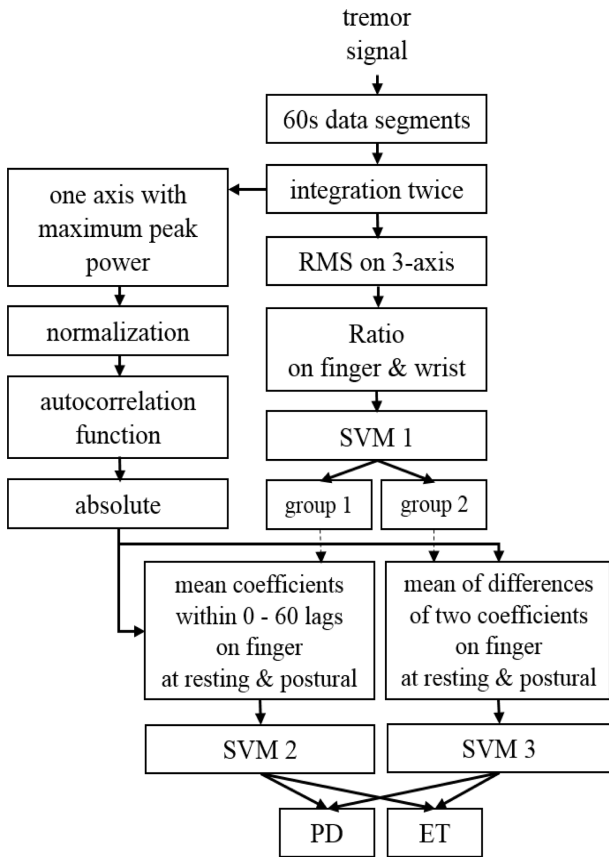


그림 2. 파킨슨병과 본태성 진전 구분 알고리즘의 블록 다이어그램.
Fig. 2. Block diagram of an algorithm developed for discrimination of Parkinson's disease from Essential tremor.

에서 구해, 첫 번째 분류기(SVM1)의 변수들로 사용한다.

$$Ratio = \log\left(\frac{RMS \text{ from } RT}{RMS \text{ from } PT}\right) \quad (1)$$

(단, RT = 안정성 진전, PT = 체위성 진전)

(2) 각 자세에서 측정된 진전의 자기상관 계수

파킨슨병의 진전 신호 파형은 비대칭(asymmetry)적인 특성을 가지고, 본태성 진전의 신호 파형은 정현파의 규칙적인 특성을 가진다[16]. 이러한 특징은 자기상관 함수(ACF)의 시차(lag time)에 따른 감소 양상에 반영된다[8]. 자기상관 함수를 계산할 때는 신호의 파형이 중요하다. 대부분의 증상이 약한 환자들은 손가락에서만 진전 증상이 있기 때문에[15], 손목에서 측정된 데이터는 상대적으로 잡음에 민감하다. 그러므로 진전 증상이 확실하게 반영되는 손가락 가속도계에서 측정된 데이터만을 이용해서 자기상관 함수를 계산했다.

손가락에서 측정된 3축 중, 진전의 주파수 범위인 3-12 Hz 내에 가장 큰 피크 주파수를 갖는 한 축을 채택 후, 정규화(normalization, 평균 0, 분산 1) 과정을 거친다. 그 다

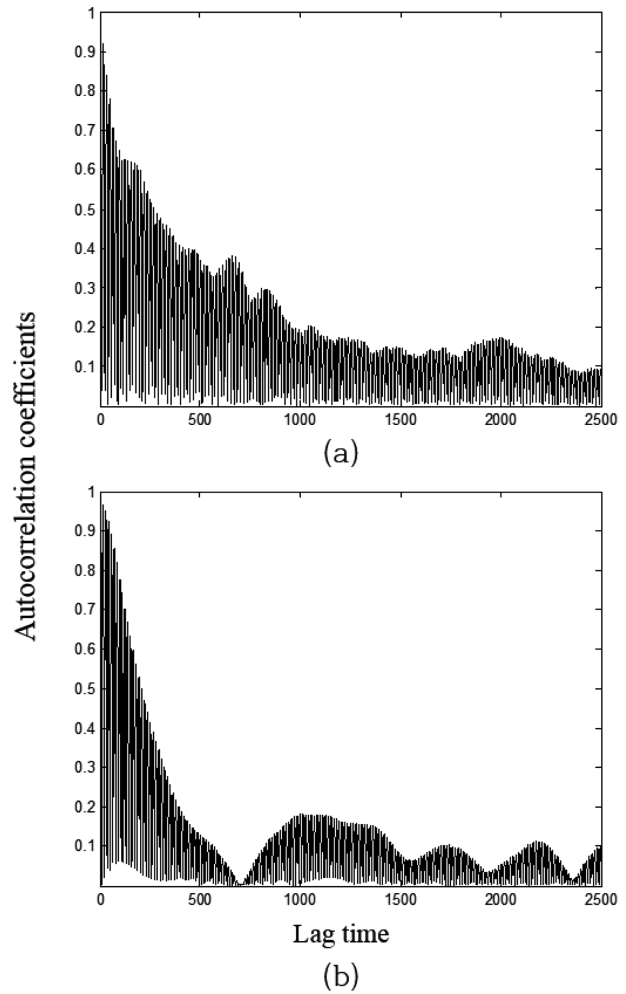


그림 3. 안정성 진전 신호의 절대값 취한 자기 상관 함수의 상관계수 (a) 본태성 진전, (b) 파킨슨병.

Fig. 3. Absolute autocorrelation coefficients on finger on resting tremor (a) Essential tremor, (b) Parkinson's disease.

음 자기상관 함수를 계산하여 시차에 따른 자기상관 계수 값을 이용한다. 자기상관 함수는 서로 다른 시점의 시계열 데이터 사이의 상관관계를 나타내는 함수로, eq. [2]의 방법으로 계산된다.

$$ACF(\tau) = \text{corr}(x(t + \tau), x(t)) \quad (2)$$

(단, τ = lag)

안정성 자세에서 본태성 진전과 파킨슨병의 자기상관 함수는 그림 3에 나타났다. 그림 3을 통해, 본태성 진전 환자의 자기상관 함수는 단조로운 감소(monotone decreasing)를 보이는 반면, 파킨슨병 환자의 진전 신호의 자기상관 함수는 급격한 감소와 반복적인 증/감소의 양상을 가지는 것을 확인하였다. 따라서 정확도를 높이기 위해, 첫 번째와 두 번째 상관 계수의 차이만을 이용하는 기존 연구들을 응용하

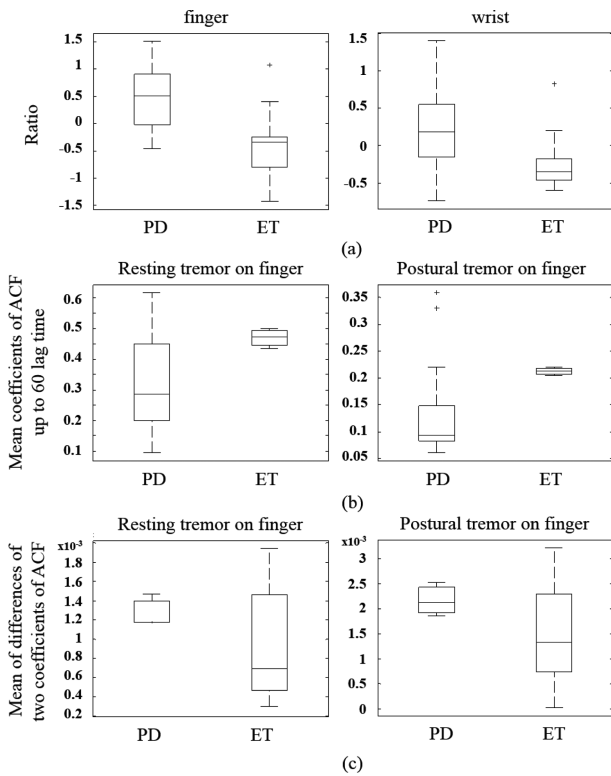


그림 4. 파킨슨병과 본태성 진전의 각 단계별로 추출된 파라미터들의 분포 (a) 안정시 진전의 제곱 평균의 근과 체위성 진전의 제곱 평균의 근의 비율 (좌: 손가락, 우: 손목), (b) 손가락에서 측정된 진전의 자기상관 함수의 60 표본 시차까지의 평균 상관계수 값 (좌: 안정시 진전, 우: 체위성 진전), (c) 손가락에서 측정된 진전의 자기상관 함수의 인접한 두 상관계수 값들의 차이의 평균 값 (좌: 안정시 진전, 우: 체위성 진전).

Fig. 4. The distribution of features extracted from each step on Parkinson's disease and Essential tremor (a) The ratio of RMS of resting tremor to RMS on postural tremor (L: finger, R: wrist), (b) The mean coefficients of ACF up to 60 lag time on finger (L: resting tremor, R: postural tremor), (c) The mean of differences of two adjacent coefficients of ACF on finger (L: resting tremor, R: postural tremor).

여[5,8,16], 일정 구간 내의 자기상관 계수들의 평균값과 전체 데이터에서의 인접한 두 자기상관 계수 간의 차이들의 평균값을 이용하였다.

(2.1) 일정 구간 내의 평균 자기상관 계수 값

0에서 60 표본 시차까지의 자기상관 계수들의 평균값을 안정시 진전과 체위성 진전 각각에 대해 구해, 두 번째 분류기(SVM2)의 변수들로 사용한다.

(2.2) 자기상관 계수 값들의 차이의 평균값

전 구간에 대해 인접한 두 자기상관 계수 값들의 차이를 구해 평균을 낸다. 안정시 진전과 체위성 진전 각각에 대해 구해진 평균값들이 세 번째 분류기(SVM3)의 변수들로 사용된다.

모든 알고리즘 개발은 매트랩 R2013b(MATLAB, Math-Works)로 진행하였다.

III. 연구결과

각 단계별로 추출된 변수들의 분포는 그림 4에 나타났다. 첫 번째(1) 단계에서 사용된 손가락에서의 두 자세의 제곱 평균의 근의 비율 값과 손목에서의 두 자세의 제곱 평균의 근의 비율 값이 파킨슨병과 본태성 진전에서 상당히 다른 것을 확인할 수 있다. 안정시 진전이 체위성 진전보다 심한 경우 제곱 평균의 근의 비율 값이 크고, 체위성 진전이 안정시 진전보다 심한 경우 제곱 평균의 근의 비율 값이 작게 나타난다. 이 특성을 기반으로 일차적으로 파킨슨병과 본태성 진전이 구분 된다(그림 4(a)).

(2) 단계에서는 안정시 진전과 체위성 진전 모두에서 증상이 심한 경우나 약한 경우에, 신호 파형의 자기 상관 특성을 분석해 파킨슨병과 본태성 진전을 비교하였다. 그림 3에서 나타났듯이, (2.1) 단계에서 자기상관 함수의 일정 구간 내의 평균 자기상관 계수 값은 본태성 진전에서 더 크게 나타났다(그림 4(b)). (2.2) 단계에서는 인접한 두 자기상관 계수 값들의 차이의 평균값이 상관계수의 편차가 심한 파킨슨병에서 더 크게 나타났다(그림 4(c)).

개발된 알고리즘은 94%의 민감성(sensitivity), 100%의 특이성(specificity), 98%의 정확성과 0.95의 카파 값을 보였다. 이는 거의 완벽한 일치도(almost perfect agreement)를 나타낸다[17].

IV. 토 의

본 연구에서는 두 자세에서의 진전 데이터만을 이용하여 98%의 정확성을 가지고 파킨슨병과 본태성 진전을 구분하였다. 이는 현재까지 보고된 85%-98%의 기존 연구들의 성능보다 우수하거나 비슷하다[3-9]. 가장 높은 성능을 보고한 Ai 등에서는, 체위성 자세에서 측정된 가속도 신호로부터 경험적 모드 분해와 서포트 벡터 머신을 이용하여 10명의 본태성 진전 환자와 15명의 파킨슨병 환자를 98%의 정확도로 구분하였다[7]. 본 연구에서는 진전 분석시 주파수 도메인 파라미터 대신 시계열 파라미터를 사용했으며, 증상이 아주 약한 환자부터 증상이 심한 환자까지 다양한 환자의 분포가 적용되었다. 특히, 환자 선별에 있어 현 데이터에서는 본태성 진전 중 안정시 자세에서 진전현상이 심한 환자 수가 30%를 차지하였다. 또한, 구분이 어려운 안정시 진전과 체위성 진전에서 증상이 모두 약한 환자들을 포함시켰다.

개발된 알고리즘은 본태성 진전 환자 1명을 파킨슨병으로 분류하여 98%의 정확도를 보였다. 이 환자는 안정시 자세,

체위성 자세 각각에서 임상진전 평가 점수 0.5와 1로 평가된, 두 자세에서 모두 증상이 약한 본태성 진전 환자다. 임상적으로 파킨슨병 환자는 본태성 진전보다 다양한 병의 특성을 가지므로, 착용형 장비를 통해 1차적으로 병명을 진단하고, 임상의를 통해 재진하면 정확한 진단을 내리게 될 것이다. 파킨슨병 환자가 본태성 진전 환자로 오진될 확률이 있다는 기존 보고를 고려했을 때[2], 본 연구에서는 본태성 진전으로 오진될 확률을 낮게 만드는데 초점을 두어 알고리즘을 개발하였다.

개발된 알고리즘을 진전이 주 증상인 7명의 파킨슨병 환자에게 적용해보았을 때, 100%의 정확도로 모두 파킨슨병 환자로 구분하였다. 환자의 분포는 안정시와 체위성 자세에서 증상이 모두 약한 임상진전 평가 점수 0.5와 0.5로 판독된 환자부터, 두 자세에서 증상이 모두 강한 임상진전 평가 점수 3.5와 2.5로 판독된 환자들을 포함하였다. 따라서 파킨슨병의 다른 특징은 없고 진전만 주 증상으로 가지는 파킨슨병 환자에게 본 연구에서 개발된 알고리즘을 적용한다면, 정확한 진단을 내리는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

파킨슨병과 본태성 진전을 구분하는데 두 단계, 즉 3개의 분류기(classifier)를 사용해야한다는 것이 개발된 알고리즘의 단점이다. 그러나, 본 연구에서 사용된 특징들과 서포트 벡터 머신은 아주 짧은 처리 시간을 필요로 하기 때문에, 1개의 분류기를 사용하는 알고리즘과 사용상의 차이는 없을 것이다.

V. 결 론

본 연구에서는 증상이 심한 손의 중지 손가락과 손목에 각각 3축 가속도계를 부착하여 본태성 진전 또는 파킨슨병 환자의 진전을 측정하였다. 파킨슨병과 본태성 진전의 차별적 특징인, 진전 발현 자세와 진전 신호의 비대칭성을 이용하여 두 진전을 구별하기 위한 알고리즘을 개발하였다. 파킨슨병의 다른 특징인 운동완서, 근육 경직, 자세 불안정성을 확인할 필요 없이, 두 자세에서의 진전 데이터만을 이용하였을 때 높은 정확도로 두 진전이 구분되는 것을 확인하였다. 따라서 개발된 알고리즘은 임상들이 파킨슨병과 본태성 진전을 진단하고 병의 진전에 대해 모니터링하는데 도움을 줄 수 있을 것이다. 특히, 증상이 약한 환자들이나 질병의 초기 환자들에게 정확한 진단을 함으로써 적절한 치료를 받게 하는데 기여할 것이다.

Reference

[1] G. Deuschl, J. Raethjen, R. Baron, M. Lindemann, H. Wilms, and P. Krack, "The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review," *J. Neurol.*, vol. 247, pp. V/33-48, 2000.

[2] S. Jain, S.E. Lo, and E.D. Louis, "Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor?," *Arch. Neurol.*, vol. 63, pp. 1100-1104, 2006.

[3] M. Engin, S. Demirag, E.Z. Engin, G. Celebi, F. Ersan, E. Asena, and Z. Colakoglu, "The classification of human tremor signals using artificial neural network," *Expert Syst. Appl.*, vol. 33, pp. 754-761, 2007.

[4] A. Hossen, M. Muthuraman, J. Raethjen, G. Deuschl, and U. Heute, "Discrimination of Parkinsonian tremor from essential tremor by implementation of a wavelet-based soft-decision technique on EMG and accelerometer signals," *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 5, pp. 181-188, 2010.

[5] M. Muthuraman, A. Hossen, U. Heute, G. Deuschl, and J. Raethjen, "A new diagnostic test to distinguish tremulous Parkinson's disease from advanced essential tremor," *Mov. Disord.*, vol. 26, pp. 1548-1552, 2011.

[6] D.J. Wile, R. Ranawaya, and Z.H.T. Kiss, "Smart watch accelerometry for analysis and diagnosis of tremor," *J. Neurosci. Methods*, vol. 230, pp. 1-4, 2014.

[7] L. Ai, J. Wang, and R. Yao, "Classification of parkinsonian and essential tremor using empirical mode decomposition and support vector machine," *Digit. Signal Process.*, vol. 21, pp. 543-550, 2011.

[8] G. Deuschl, M. Lauk, and J. Timmer, "Tremor classification and tremor time series analysis," *Chaos*, vol. 5, pp. 48-51, 1995.

[9] P.M. Aubin, A. Serackis, and J. Griskevicius, "Support vector machine classification of Parkinson's disease, essential tremor and healthy control subjects based on upper extremity motion," In Proc. *1st International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology(iCBEB)*, Macau, Macao, May 2012, pp. 900-904.

[10] B. Hellwig, P. Mund, B. Schelter, B. Guschlbauer, J. Timmer, and C.H. Lucking, "A longitudinal study of tremor frequencies in Parkinson's disease and essential tremor," *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, no. 2, pp. 431-435, 2009.

[11] G. Deuschl, P. Krack, M. Lauk, and J. Timmer, "Clinical neurophysiology of tremor," *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 13, pp. 110-121, 1996.

[12] G. Deuschl, P.G. Bain, and M. Brin, "Consensus statement of the movement disorder society on tremor," *Mov. Disord.*, vol. 13, pp. 2-23, 1998.

[13] O. Cohen, S. Pullman, E. Jurewicz, D. Watner, and E.D. Louis, "Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics," *Arch. Neurol.*, vol. 60, pp. 405-410, 2003.

[14] E.D. Louis, N. Asabere, A. Agnew, C.B. Moskowitz, A. Lawton, E. Cortes, P.L. Faust, and J.P.G. Vonsattel, "Rest tremor in advanced essential tremor: a post-mortem study of nine cases," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 82, no. 3, pp. 261-265, 2011.

[15] S. Ribaric and J. Rozman, "Sensors for measurement of tremor type joint movements," *Informacije MIDEM*, vol. 37, no. 2, pp. 98-104, 2007.

[16] J. Timmer, C. Gantert, G. Deuschl, and J. Honerkamp, "Characteristics of hand tremor time series," *Biol. Cybern.*, vol. 70, pp. 75-80, 1993.

[17] J. Sim and C.C. Wright, "The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements," *Phys. Ther.*, vol. 85, pp. 257-268, 2005.