

PATOFISIOLOGI TREMOR ISTIRAHAT PENYAKIT PARKINSON

Komang Agus Sukendar¹, Sri Sutarni², Subagya²

¹Residen Bagian Neurologi

²Staf Senior Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/
RSUP Dr. Sardjito

Korespondensi : bk_suken@yahoo.com

ABSTRAK

Tremor merupakan salah satu gerakan involunter yang paling sering ditemukan. Tremor pada penyakit Parkinson menjadi gejala kardinal yang paling membingungkan antara lain karena terpisah dari bradikinesia dan rigiditas, dapat memberat pada sisi berlawanan dari sisi bradikinesia yang dominan (*wrong-sided tremor*), penanda penyakit yang benigna, tidak berhubungan dengan banyaknya defisiensi dopamin di substansia nigra, serta responsnya terhadap pengobatan dopamin tidak sebaik gejala lainnya. Model klasik lebih menekankan peranan ganglia basalis dalam memodulasi fungsi kortikal melalui sirkuit striato-thalamo-kortikal yang mengalami disfungsi dan menyebabkan bradikinesia serta rigiditas, namun tidak dapat menjelaskan tremor istirahat pada penyakit Parkinson.

Akan dikaji literatur tentang aspek patofisiologi tremor istirahat pada penyakit Parkinson. Tremor dapat disebabkan oleh adanya osilasi mekanik pada ekstremitas, refleks yang meningkat, osilasi sentral atau *loop-feedback* yang abnormal dalam sistem saraf pusat. Osilasi tremor dapat terjadi pada level membran neuronal, serta peningkatan eksitabilitas abnormal dan sinkronisasi pada ganglia basalis yang mempengaruhi koneksi thalamus dan kortikalnya.

Dasar-dasar patofisiologi serta berbagai model hipotesis dengan struktur-struktur yang terlibat telah dibuat untuk menjelaskan patofisiologi tremor Parkinson. Kebanyakan model dibuat berdasarkan perekaman yang detail pada sejumlah neuron yang terbatas misalnya preparat *ex vivo*, atau set bangunan yang terbatas misalnya perekaman elektrofisiologi. Kebanyakan model berfokus pada sebuah nodus pada sirkuit tunggal dan menginterpretasikan adanya perubahan pada sirkuit lainnya sebagai akibat sekunder. Model hipotesis *finger-switch-dimmer* merupakan model hipotesis terbaru dan memberikan sebuah sudut pandang level sistem, di mana tremor Parkinson diinduksi oleh aktivitas ganglia basalis yang abnormal (*finger*), diproduksi oleh thalamus (*switch*), dan dimodulasi atau diperkuat oleh serebelum (*dimmer*). Model ini dapat memberikan penjelasan bagaimana sejumlah intervensi pada *network* ganglia basalis-thalamus dapat menghilangkan tremor.

Kata Kunci : tremor istirahat, penyakit Parkinson, patofisiologi.

PATHOPHYSIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE RESTING TREMOR

Komang Agus Sukendar¹, Sri Sutarni², Subagya²

¹Resident of Neurology Departement

²Staf of Neurology Depart. Medical Faculty Universitas Gadjah Mada / Dr. Sardjito Hospital

Correspondence : bk_suken@yahoo.com

ABSTRACT

Tremor is one of the most common involuntary movement. Parkinsonian tremor became the most puzzling symptom because it apart from bradykinesia and rigidity, can worsen on opposite sides of bradykinesia (wrong-sided tremor), a marker of disease benign, not related to the number of dopamine deficiency in the substantia nigra, and the response to treatment of dopamine is not as good as that of other symptoms. Classic model emphasizes the role of the basal ganglia in modulating cortical functions via thalamo-striato-cortical circuit dysfunction causing bradykinesia and rigidity, but can not explain resting tremor in Parkinson's disease.

This review discuss resting tremor pathophysiology in Parkinson's disease. Tremor can be caused by mechanical oscillations of the extremities, increased reflexes, central oscillation or abnormal feedback loop in the central nervous system. Tremor oscillations can occur at the level of neuronal membranes, as well as an increase in abnormal excitability and synchronization in the basal ganglia and the thalamus that affects its cortical connections.

The pathophysiological basics and its various hypothetical model with involved structures have been made to explain the pathophysiology of Parkinsonian tremors. Most models are made by recording the details on a limited number of neurons eg ex vivo preparations, or set of buildings is limited eg electrophysiological recording. Most models focus on a single node in the circuit and interpret the changes in the other circuits as a secondary result. The finger-switch-dimmer hypothesis model is the latest hypothesis model and provide a viewpoint of the system level, where the tremors of Parkinson's induced by the abnormal activity of the basal ganglia (finger), produced by the thalamus (switch), and modulated or amplified by the cerebellum (dimmer). This model also provides an explanation of how a number of interventions on a network basal ganglia-thalamus can eliminate tremor.

Keywords : resting tremor, Parkinson's disease, pathophysiology.

PENDAHULUAN

Tremor merupakan gerakan involunter yang paling sering ditemukan, di mana pada penyakit Parkinson menjadi gejala yang paling membingungkan antara lain karena terpisah dari bradikinesia dan rigiditas, dapat memberat pada sisi berlawanan dari sisi bradikinesia yang dominan (*wrong-sided tremor*), penanda penyakit yang benigna, tidak berhubungan dengan banyaknya defisiensi dopamin di substansia nigra, serta responsnya terhadap pengobatan dopamin tidak sebaik gejala lainnya.¹ Model klasik lebih menekankan peranan ganglia basalis dalam memodulasi fungsi kortikal melalui sirkuit striato-thalamo-kortikal yang mengalami disfungsi dan menyebabkan bradikinesia serta rigiditas, namun tidak dapat menjelaskan tremor istirahat pada Parkinson.² Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji literatur tentang aspek patofisiologi tremor istirahat pada penyakit Parkinson.

TREMOR PENYAKIT PARKINSON

Tremor adalah gerakan involunter ritmik, osilatorik yang dihasilkan dari kontraksi sinkron dan bergantian otot-otot antagonis yang diinervasi secara resiprokal.³ Observasi klinis mengarahkan 2 sub tipe utama penyakit Parkinson yaitu tremor-dominan dan non-tremor dominan yang mencakup fenotip yang digambarkan sebagai sindrom akinetik-rigid dan *postural instability and gait disorder* (PIGD). Beberapa sub grup tambahan penyakit Parkinson memiliki gambaran fenotip campuran atau tidak diketahui dengan beberapa gejala motorik.⁴ Berikut ini akan dijabarkan mengenai patofisiologi tremor istirahat Parkinson.

Patologi Tremor Parkinson

Hallmark patologi penyakit Parkinson adalah degenerasi sel dopaminergik substansia nigra yang mengakibatkan deplesi dopamin pada striatum. Substansia nigra yang mengalami dampak lebih berat pada tremor-dominan adalah bagian medial khususnya area retrorubral A8, berbeda dengan area substansia nigra bagian lateral (A9) pada akinetik-rigid.^{6,7} Hilangnya dopamin secara kronis mengubah anatomi dan fisiologi globus palidus eksternus (GPe) seperti pada striatum dan nukleus subthalamus (STN). Kemampuan *pacemaker* intrinsik neuron pallidal berkurang, kolateral intrapallidal menguat, dan koneksi subthalamo-pallidal juga menguat. Pada interaksi thalamus dengan ganglia basalis, eferen ganglia basalis membentuk *synaps* besar perisomatik GABAergik pada nukleus relai thalamus. Nukleus relai ini membentuk lingkaran berulang dengan korteks yang diyakini menghasilkan ritme otak osilatorik. Korteks dan relai thalamus mengirimkan kolateral ke thalamus retikular, kemudian memproyeksikan kembali ke relai thalamus.⁸

Model Mekanisme Membran Pada Tremor

Osilasi dapat terjadi pada level membran neuronal.⁵ Neuron thalamus mengekspresikan *4-aminopyridine sensitive potassium currents, low threshold calcium currents, hyperpolarization-activated mixed cation currents*, dan *calcium-dependent potassium current* sehingga ketika kondisi elektrofisiologi tertentu tercapai, maka neuron thalamik sendiri dapat menimbulkan potensial aksi spontan. Potensial aksi pada neuron diikuti oleh hiperpolarisasi.

Besarnya hiperpolarisasi cukup untuk membuat potensial membran di bawah -55 mV, de-inaktivasi *4-aminopyridine sensitive potassium currents*, *low threshold calcium currents*, *hyperpolarization-activated cation currents*, akibatnya terjadi cetusan *rebound* (*post inhibitory rebound*/PIR). Neuron-neuron thalamik inhibitorik resiprokal yang berpasangan mengalami sinkronisasi dan menimbulkan *post-inhibitory rebound* (PIR). *Coupling* pada banyak neuron menimbulkan sinkronisasi osilasi pada kelompok neuron, memungkinkan *drive* elektrik yang cukup untuk menghasilkan dan mempertahankan tremor.⁵

Dasar-dasar Patofisiologi Tremor Parkinson

Tremor dapat disebabkan oleh adanya osilasi mekanik pada ekstremitas, refleks yang meningkat, osilasi sentral atau *loop-feedback* yang abnormal dalam sistem saraf pusat.⁷ Refleks hanya memainkan peran minor untuk pembentukan, mempertahankan dan modulasi tremor Parkinson klasik. Peranan generator sentral adalah jauh lebih penting.⁷

Salah satu peran utama sentral adalah adanya osilasi neuronal. Aktivitas osilatorik merupakan istilah non spesifik untuk mengindikasikan beberapa fungsi neural dapat berulang sendiri secara periodik. Hal ini dapat direfleksikan dalam cetusan unit tunggal atau *local field potentials* (LFP) yaitu representasi jumlah dari arus-arus transmembran lokal dan aktivitas sinaptik.⁸ Osilator sentral terdiri dari neuron otomatis sentral, yang secara otonom menimbulkan impuls pada frekuensi tertentu dan diselaraskan melalui koneksi interneuron, sedangkan hipotesis lainnya menyatakan osilator sentral merupakan sirkuit neuron di mana gelombang depolarisasi terjadi secara

berulang, menghasilkan sinyal dengan frekuensi spesifik.⁹

Sinkronisasi memainkan peranan penting berikutnya. Sinkron menunjukkan dua atau lebih kejadian yang terjadi hampir secara simultan. *Local field potentials* sendiri merepresentasikan fluktuasi potensial trans-membran yang terkoordinasi, dan oleh karena itu merupakan suatu sinkroni lokal. Pada kondisi fisiologi normal, ganglia basalis dan korteks motorik jarang tercetus secara sinkron. Setelah deplesi dopamin, osilasi unit tunggal pada GPi, GPe dan STN menjadi sangat sinkron satu sama lainnya. Terapi *deep brain stimulation* (DBS) dan kombinasi levodopa/agonis dopamin cenderung menurunkan sinkroni interneural.⁸

Proses patologik Parkinson melibatkan hilangnya sel dopaminergik di substansia nigra pars kompakta (SNc), khususnya bagian lateral ventral. Hal ini menyebabkan deplesi dopamin pada striatum, khususnya pada putamen dorsolateral. Perubahan ini secara kuat berhubungan dengan bradikinesia, namun relevansinya pada tremor istirahat masih tidak jelas.¹⁰ Studi menggunakan *imaging* [123I] FP-CIT SPECT menunjukkan tremor istirahat tidak berhubungan dengan deplesi dopamin nigrostriatal namun berhubungan dengan deplesi dopamin pallidum.¹¹

Studi juga menunjukkan adanya sirkuit ganda pada tremor Parkinson. Analisis magnetoensefalografi menunjukkan *network* serebelo-diensefalik-kortikal berhubungan dengan tremor istirahat.¹ Sirkuit striato-thalamo-kortikal dan serebelo-thalamo-kortikal saling terintegrasi. Pada model ini, baik striatum maupun serebelum mempengaruhi korteks serebri melalui sirkuit yang paralel maupun komplementer, dengan kedua struktur tersebut juga

memodulasi satu sama lainnya pada level subkortikal.²

Model Hipotesis Tremor Parkinson

Beberapa model hipotesis telah dibuat untuk menjelaskan tremor istirahat pada penyakit Parkinson. Hipotesis *thalamic pacemaker* dibuat berdasarkan temuan *in vitro* pada neuron thalamus *guinea pig* bahwa properti intrinsik biofisikal neuron thalamus dapat memungkinkannya bertindak sebagai sistem relai dan sebagai osilator sel tunggal pada dua frekuensi yang berbeda, yaitu 9-10 dan 5-6 Hz. Sel thalamus yang sedikit terdepolarisasi cenderung beresilasi pada 10 Hz, sedangkan sel yang hiperpolarisasi beresilasi pada 6 Hz. Kedua frekuensi ini koinciden dengan frekuensi dari tremor fisiologis (pada sel yang sedikit terdepolarisasi) dan tremor penyakit Parkinson (pada sel yang hiperpolarisasi). Asumsi kunci model ini adalah neuron thalamus (tunggal), bukan sirkuit ganglia basal, membentuk *pacemaker* tremor. Hipotesis *thalamic filter* juga berdasarkan data *in vitro* dan mengajukan bahwa tremor istirahat Parkinson muncul jika osilasi frekuensi tinggi (12-15 Hz) pada ganglia basalis diubah (*filter*) menjadi pola 4-6 Hz oleh neuron thalamik VL anterior. Gambaran kunci bahwa *pacemaker* tremor utamanya berlokasi di ganglia basalis (pallidum), dengan interaksi pallido-thalamik menentukan frekuensi akhir tremor. Hipotesis *STN-GPe pacemaker* berdasarkan data *in vitro* dan mengajukan STN dan GPe bergabung sebagai *pacemaker* yang dimodulasi oleh inhibisi striatal pada neuron GPe. Hipotesis *loss-of-segregation* berdasarkan temuan pada primata normal bahwa aktivitas neuron-neuron pallidal tidak saling berhubungan satu sama lain (ter-segregasi), namun pada primata dengan Parkinson terjadi

peningkatan signifikan pada hubungan antara neuron pallidal yang berjauhan sehingga menyebabkan hilangnya segregasi. Hal ini dapat menyebabkan sinkronisasi berlebihan pada ganglia basalis, kemungkinan karena kolateral inhibitorik pallidum dipengaruhi oleh deplesi dopamin menyebabkan tremor. Gambaran kunci bahwa sirkuit ganglia basalis, bukan thalamus, membentuk *pacemaker* tremor.^{7,11}

Helmich *et al.* mengkonstruksikan sebuah model yang bertujuan untuk menspesifikasi dan mengintegrasikan peranan kedua sirkuit striato-thalamo-kortikal dan serebelo-thalamo-kortikal pada tremor, menggunakan MRI fungsional untuk mengidentifikasi respons serebral yang berfluktuasi dengan variasi spontan pada amplitudo tremor, yang diukur dengan EMG pada saat *scanning*. Berdasarkan data-data yang didapat dibuatlah sebuah model yaitu: aktivitas di ganglia basalis, memicu (*trigger*) respons yang berhubungan dengan tremor pada sirkuit serebelo-thalamo-kortikal, yang menghasilkan tremor. Model hipotesis ini dinamakan hipotesis *dimmer-switch*.¹¹

Pembaharuan Model Hipotesis

Hipotesis terbaru dari Duval *et al.* mengajukan pembaharuan dengan model hipotesis *finger-switch-dimmer*. Pada model ini, tremor diinduksi oleh aktivitas ganglia basalis patologik (sebagai *finger*), dihasilkan oleh perubahan pada aktivitas thalamus (sebagai *switch*), dan dimodulasi oleh aktivitas serebelar (sebagai *dimmer*).¹²

Struktur kunci pada hipotesis ini adalah thalamus. Hal tersebut berdasarkan dari pengamatan menggunakan *laser displacement sensor* pada saat sebelum, selama

dan seminggu setelah dilakukan operasi stereotaktik fungsional. Bukti bahwa thalamus merupakan sentral dari tremor Parkinson, berasal dari adanya dampak yang jelas dari pembuatan lesi pada sebuah nukleus thalamus spesifik, yaitu nukleus ventral lateral bagian posterior (VLP) atau nukleus ventral intermediate (VIM), tergantung dari nomenklatur yang digunakan.¹²

Neuron thalamus memiliki kemampuan beresilasi pada frekuensi tremor, ketika terdapat modulasi pada eksitabilitas thalamus melalui hiperpolarisasi atau penurunan impuls eksitatorik. Pada Parkinson, proyeksi GABA inhibitorik ke thalamus menjadi masif, dan menginduksi penurunan aktivitas thalamo-kortikal. Hal ini menyebabkan aktivitas *bursting* ritmik pada frekuensi tremor dalam thalamus. Studi model komputerisasi menunjukkan aktivitas *bursting* ritmik pada GPi juga meningkatkan kemungkinan terjadinya aktivitas *bursting* ritmik pada neuron thalamus. Hal ini mengindikasikan bahwa tidak hanya perubahan *firing rate* pada GPi, namun juga perubahan *firing pattern* dapat menimbulkan aktivitas *bursting* ritmik pada thalamus.¹²

Network di antara nukleus-nukleus thalamik dengan kemampuan nukleus retikular untuk merelai dan meningkatkan aktivitas *bursting* pada thalamus, dapat meningkatkan osilasi tremor melalui sirkuit multipel sampai pada titik tertentu dicapai untuk dapat mengkonsolidasi tremor. Neuron thalamus retikular memiliki proyeksi inhibitorik kuat ke neuron thalamo-kortikal yang bertanggung jawab untuk merelai informasi ke area korteks yang sesuai. Neuron thalamo-kortikal tersebut juga mengirimkan kolateral eksitatorik ke neuron retikular, yang memperkuat aktivitas inhibitorik neuron retikular

ke neuron *output* thalamo-kortikal. Terdapat *loop* resiprokal inhibitorik dan eksitatorik yang melibatkan nukleus retikular dan neuron thalamo-kortikal. Neuron thalamo-kortikal dapat menunjukkan respons *post inhibitory rebound* yang kuat. Input inhibitorik yang kuat dari nukleus retikular dapat menghasilkan potensial aksi *rebound burst*. Sinkronisasi thalamik secara luas dimungkinkan oleh neuron relai inhibitorik dan eksitatorik yang konvergen dan divergen dalam thalamus. Nukleus thalamus memiliki proyeksi resiprokal dengan korteks serebri. *Burst firing* diamplifikasi pada regio kortikal, dan osilasi tremor pada area kortikal terkunci dalam waktu yang sama dengan tremor perifer. Aktivitas kortikal yang berhubungan dengan tremor dapat memberikan umpan balik ke thalamus melalui jalur kortiko-thalamik yang mengaktifasi neuron nukleus thalamus retikular inhibitorik. Hal ini dapat menguatkan atau mensinkronkan *bursting ritmik* dalam thalamus.¹²

Peran serebelum pada tremor Parkinson adalah untuk memastikan agar properti osilatorik seperti frekuensi atau amplitudo stabil. Pemutusan *feedback* sensorik melalui rhizotomi dorsal tidak akan menghilangkan tremor, namun sebaliknya akan menyebabkan amplitudo dan frekuensi yang bervariasi. Fenomena ini terjadi karena rhizotomi dorsal mencegah serebelum untuk memainkan perannya dalam usaha menstabilisasi tremor. Pasien dengan hemiserebelektomi masih tetap menunjukkan tremor setelah intervensi tersebut namun variabilitas tremornya meningkat. Serebelum memodulasi properti dari tremor Parkinson, sama seperti peranannya dalam memodulasi gerakan volunter.¹²

DISKUSI

Telah dijelaskan bagaimana dasar-dasar patofisiologi dan berbagai model hipotesis tremor Parkinson. Adanya keterbatasan pada model patofisiologi yang ada telah mendorong dikembangkannya model-model yang lebih baru.

Diketahui bahwa pola *low threshold calcium spike burst* terdapat pada pasien Parkinson tremor-dominan maupun akinetik, dan pada model hipotesis *thalamic pacemaker*, didapatkan *burst* tidak koheren dengan perekaman tremor di perifer. Pasien Parkinson tremor-dominan menunjukkan karakteristik *tremor-locked burst* yang berbeda tanpa *low threshold calcium spike burst*, pada nukleus thalamus ventrolateral (VL) posterior namun tidak pada VL anterior. Temuan ini dapat dianggap menunjukkan bahwa *low threshold calcium spike burst* yang patologis kemungkinan tidak berhubungan dengan tremor. Alternatif lain, *low threshold calcium spike burst* thalamus dapat diubah menjadi *tremor-locked burst* oleh adanya properti *re-entry* dari sirkuit thalamo-kortikal.^{7,11}

Stimulasi pada pallidum dengan frekuensi tinggi, tidak menyebar ke korteks motorik. Hal ini membuat kecil kemungkinan osilasi frekuensi tinggi pada ganglia basalis menghasilkan tremor seperti yang diajukan pada hipotesis *thalamic filter*. Banyak yang menghubungkan peningkatan osilasi frekuensi tinggi (8-35 Hz) di ganglia basalis pada pasien Parkinson dengan akinesia namun tidak untuk tremor.^{7,11} Hipotesis *STN-GPe pacemaker* yang mengajukan bahwa *pacemaker* ini bertanggung jawab untuk aktivitas osilatorik yang tersinkronisasi pada ganglia basalis normal dan patologik, ternyata didapatkan osilasi tersebut terjadi pada frekuensi antara 0,4-1,8 Hz, dan tidak jelas apakah mereka

memiliki hubungan dengan tremor Parkinson akibat kurangnya pengamatan pada *in vivo*.^{7,11} Pada hipotesis *loss-of-segregation*, adanya koherensi yang inkonsisten antara osilasi ganglia basalis dan tremor, mengurangi kemungkinan adanya hubungan kausal diantara fenomena ini.^{7,11}

Hipotesis *dimmer-switch* dari Helmich *et al.* memberikan sebuah aspek baru dengan menawarkan mekanisme yang menjelaskan bagaimana ganglia basalis dan sirkuit serebello-thalamo-kortikal saling berinteraksi. Dengan adanya penekanan pada kombinasi kontribusi ganglia basalis yang memicu/*trigger* tremor posisi *on/offset*, dianalogikan sebagai *light switch*, dan kontribusi serebello-thalamo-kortikal yang memodulasi intensitas tremor, dianalogikan sebagai *light dimmer*. Model ini mengkombinasikan beberapa gambaran dari hipotesis-hipotesis sebelumnya menjadi sebuah penjabaran *framework* yang lebih besar.¹¹

Hipotesis *finger-switch-dimmer* merupakan hipotesis terbaru yang merupakan penyempurnaan dari hipotesis sebelumnya. Model baru ini dibuat berdasarkan fakta bahwa thalamus sangat sensitif terhadap osilasi. Tindakan thalamotomi nukleus VL tidak akan mempengaruhi gerakan volunter, akan memungkinkan perubahan neuroplastik pada proprioseptif, namun juga tidak akan memungkinkan tremor menjadi *re-emerge* pasca operasi. Jaringan yang terinterkoneksi multipel pada otak memungkinkan terjadinya pemulihan penuh fungsi motorik dan proprioseptif, namun tidak pada tremor. Fakta utama ini meyakinkan thalamus adalah episenter proses produksi tremor Parkinson. Kesuksesan thalamotomi yang terukur secara tepat, terletak pada

fakta bahwa target langsung sel tremor Parkinson, menginterupsi setiap kemungkinan untuk mentransmisikan osilasi tersebut ke struktur otak lainnya, yang menyebabkan *switch*nya rusak atau tidak berfungsi. Peran serebelum tidak berpartisipasi menyebabkan tremor melalui sirkuit serebello-thalamo-kortikal seperti yang diajukan oleh Helmich *et al.* namun untuk mempertahankan fungsi normalnya dan membandingkan duplikat eferen dari gerakan volunter *alternating* berupa tremor dengan informasi sensorik yang datang dari perifer.¹²

Deep brain stimulation (DBS) atau operasi stereotaktik pada struktur target lain selain thalamus efektif mengurangi tremor. Pallidotomi atau subthalamotomi telah menunjukkan pengurangan tremor, mencegah induksi aktivitas *bursting* thalamus melalui penurunan aktivitas inhibitorik GPi. Pengurangan signifikan pada aktivitas inhibitorik ke thalamus akan menyebabkan perbaikan tremor karena akan mencegah induksi aktivitas *bursting* ritmik dalam thalamus (*finger* telah dihilangkan dari *switch*). Stimulasi STN dapat menyebabkan inhibisi tidak langsung pada aktivitas GPi patologik, yang akan “menormalkan” *output* motorik ganglia basalis. Dalam hal ini, stimulasi STN juga akan mengurangi kemungkinan menginduksi aktivitas *bursting* sel thalamus, sehingga menghilangkan *finger* dari *switch*. Model ini dapat memberikan penjelasan bagaimana sejumlah intervensi pada *network* ganglia basalis-thalamus dapat menghilangkan tremor. Intervensi DBS pada GPi dan STN mengurangi tremor dengan menghilangkan induksinya, sedangkan DBS pada thalamus mengurangi tremor dengan secara langsung menghilangkan produksinya dari osilator sentral.¹²

Model patofisiologi terus berkembang seiring dengan temuan bukti-bukti baru yang ada. Di masa mendatang, adanya kemungkinan ditemukannya efektivitas DBS pada struktur target lainnya dalam mengurangi tremor Parkinson, akan memberikan peluang untuk semakin memperbaharui pemahaman kita tentang patofisiologi tremor penyakit Parkinson.

KESIMPULAN

Osilasi tremor dapat terjadi pada level membran neuronal, serta peningkatan eksitabilitas abnormal dan sinkronisasi pada ganglia basalis yang mempengaruhi koneksi thalamus dan kortikalnya. Model hipotesis *finger-switch-dimmer* memberikan sebuah sudut pandang level sistem yang dapat mengintergrasikan aktivitas ganglia basalis, thalamus serta serebelum. Model ini dapat memberikan penjelasan bagaimana sejumlah intervensi pada *network* ganglia basalis-thalamus dapat menghilangkan tremor.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012;18S1:S85-S86.
2. Lewis MM, Du G, Sen S *et al.* Differential involvement of striato- and cerebello-thalamo-cortical pathways in tremor- and akinetic/rigid-predominant parkinson's disease. *Neuroscience*. 2011;177:230-239.
3. Puschmann A, Wszolek, ZK. Diagnosis and Treatment of Common Forms of Tremor. *Semin Neurol* 2011;31(1):65-77.
4. Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD *et al.* Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven

- approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:343–8.
5. Shaikh AG, Optican LM, Zee DS. Membrane mechanism of tremor, in: *Mechanism and Emerging Therapies in Tremor Disorders*. Contemporary Clinical Neuroscience, Springer;2013.
 6. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease — is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm* 1999;56(Suppl):1–29.
 7. Deuschl G, Raethjen J, Baron R *et al*. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol* 2000;247[Suppl 5]:V33–V48.
 8. Ellens DJ, Leventhal DK. Electrophysiology of Basal Ganglia and Cortex in Models of Parkinson Disease. *J Parkinsons Dis* 2013;3(3):241–254.
 9. Bartolic A, Pirtosek Z, Rozman J *et al*. Tremor amplitude and tremor frequency variability in Parkinson's disease is dependent on activity and synchronisation of central oscillators in basal ganglia. *Medical Hypotheses* 2010;74:362–365.
 10. Oroz R, Jahanshahi M, Krack P *et al*. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009;8:1128–39.
 11. Helmich RC, Hallett M, Deuschl G *et al*. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain* 2012;135:3206–3226.
 12. Duval C, Daneault JF, Hutchison WD, Sadikot AF. A brain network model explaining tremor in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 2015;85:49–59.

