

Op Chiari lijkende malformatie- Syringomyelie bij de Cavalier King Charles Spaniël

Paul Mandigers^{I, II} en Clare Rusbridge^{III}

.....

Samenvatting proefschrift

SAMENVATTING

Dit overzichtsartikel, gebaseerd op het proefschrift van Clare Rusbridge, gaat in op de op Chiari lijkende malformatie en syringomyelie zoals deze bij de Cavalier King Charles spaniël voorkomt. De afwijking komt in een steeds hogere frequentie voor bij meerdere brachycephale rassen en specifiek bij de Brusselse griffon. In dit artikel wordt ingegaan op wat deze malformatie is, hoe vaak het voorkomt, de behandelingsmogelijkheden en de stand van zaken inzake de erfelijkheid bij de Cavalier King Charles spaniël.

SUMMARY

Chiari-like malformation –syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel

This article, which is based on the PhD thesis of Clare Rusbridge, is a review of chiari-like malformation and syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel. The abnormality is becoming more common among dwarf breeds and brachycephalic breeds. The nature, prevalence, and treatment of the disease are described, as is current knowledge on its heritability in the Cavalier King Charles Spaniel.

Please note that this article is a non-reviewed contribution. All reviewed contributions can be found in the section 'Wetenschap'.

INTRODUCTIE

De eerste beschrijving van op Chiari lijkende malformatie en syringomyelie, van twee honden met wat toen krabziekte werd genoemd, dateert van 1995 (4). De twee patiënten werden aangeboden op het Royal Veterinary College in London (Queen Mother Hospital). Al langer was bekend dat er bij Cavalier King Charles spaniëls (CKCS) een merkwaardig ziektebeeld voorkwam waarbij de honden

na opwinding of het starten met lopen met een achterpoot richting de nek gingen krabben. Het kon voorkomen dat de achterpoot de nek hierbij niet raakte (4). Naarmate het ziektebeeld bij de twee patiënten verergerde, traden heftige pijn aanvallen op en ontwikkelden de honden ataxie van de achter- en voorhand. Op basis van dit beeld werd gedacht aan een cervicaal probleem. Röntgen-, contrast-, en computer tomografisch (CT) onderzoek van de nek en het hoofd (alleen CT) leverde net als het onderzoek van de cerebrospinale vloeistof geen afwijkingen op. Pas toen magnetische resonantie beeldvorming (MRI) mogelijk werd, werd een abnormaliteit gevonden (4). Beide patiënten vertoonden onder andere een abnormale holte in het cervicale deel van het ruggenmerg ter plaatse van C2 tot en met C6. Omdat meerdere CKCS het ongerichte krabben vertoonden, werd in 1997 gestart met een inventarisatie van deze abnormaliteit in de Engelse CKCS-populatie (15). In 2000 werden ook Amerikaanse, Belgische en Nederlandse honden bij het onderzoek betrokken. Dit heeft geresulteerd in een promotieonderzoek van de tweede auteur (7). Dit artikel is een bespreking van dit promotieonderzoek en geeft aan wat momenteel de stand van zaken is met betrekking tot deze zich uitbreidende ziekte. Inmiddels is de ziekte bekend komen te staan onder de naam 'op Chiari lijkende malformatie en syringomyelie' ('Chiari-like malformation –syringomyelia', CM/SM)). CM/SM komt voor bij nagenoeg alle CKCS, maar wordt ook gezien bij de King Charles spaniël, Brusselse griffon, Yorkshire terriër, Malteser leeuwte, chihuahua en dwergteckel. Incidenteel wordt het ook gezien bij andere rassen (1, 7).

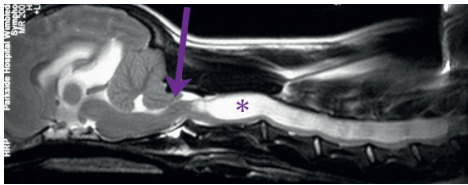
BESCHRIJVING VAN DE AFWIJKING

Hoewel het klinisch beeld (zie daarvoor de volgende sectie) suggestief kan zijn, is het stellen van de diagnose alleen mogelijk met MRI. De afwijking is het duidelijkst op een saggitale doorsnede waarbij het gehele neurocranium tot en met de C7 in beeld wordt gebracht (figuur 1 en 2). Een ernstig aangedane patiënt vertoont een duidelijke hernië van het cerebellum door het foramen magnum (figuur 1). Tegelijkertijd is in het ruggenmerg een met vocht gevulde holte zichtbaar. Deze start in de regel na C2 en kan doorlopen tot aan het lumbale ruggenmerg. De holte in het ruggenmerg, een syrinx, is verantwoordelijk voor het tweede deel van de naam: syringomyelie (SM) (15). Het is vast komen te staan dat de afwijking begint met een occipitale hypoplasie (10). Dit zorgt voor een abnormaal groot foramen magnum. Uit het onderzoek blijkt dat ruim 95 procent van de CKCS deze afwijking

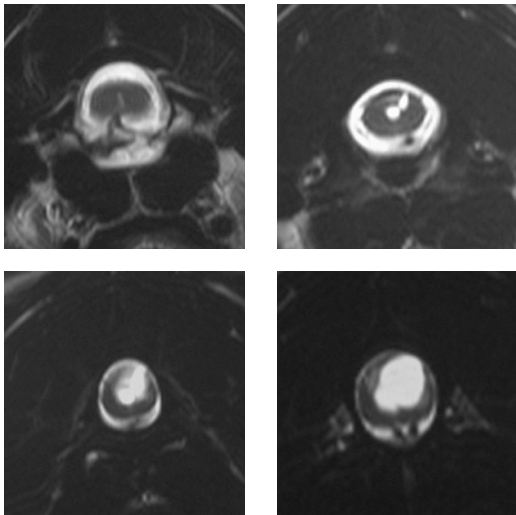
I Dit artikel is gebaseerd op het proefschrift van dr. Clare Rusbridge. Paul Mandigers was als co-promotor bij dit onderzoek betrokken.

II Dr. P.J.J. Mandigers, DVM, PhD, DECVN. Dierenartspecialist Interne Geneeskunde van Gezelschapsdieren. Europees specialist Veterinaire Neurologie. Veterinair Specialistisch Centrum 'De Wagenrenk' te Wageningen. Toegevoegd onderzoeker hoofdafdeling Geneeskunde voor Gezelschapsdieren, Universiteit Utrecht.

III Dr. Clare Rusbridge. MRCVS, DVM, Specialist RVC, PhD, DECVN. Europees Specialist Veterinaire Neurologie. Stone Lion Veterinary Centre, 41 High Street, Wimbledon, London, SW19 5AU. Engeland. Email: neuro.vet@btinternet.com.

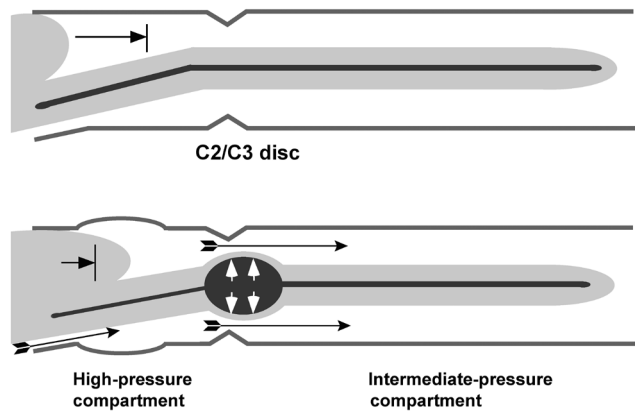


Figuur 1. Voorbeeld van een MRI-scan waarop een duidelijke syrinx te zien is (*). De pijl geeft aan waar de kleine hersenen onder het achterhoofdsbeen uitkomen en tegen de hersenstam aandrukken. Het betreft hier een 21 maanden oude cKCS met een ziektegeschiedenis van af en toe gillen en krabben in de richting van het rechter schoudergebied.



Figuur 2 a t/m d. Vier beelden van een transversaal genomen T2-gewogen beeld van het ruggenmerg (van links naar rechts). Het betreft hier een zestien maanden oude cKCS met als probleem pijn. De eerste opname is genomen ter hoogte van het einde van C2. Dit is een normaal beeld. Het centraal kanaal is zichtbaar als een witte stip. In figuur 2b is te zien dat het centraal kanaal iets gedilateerd is en los hiervan is een kleine syrinx zichtbaar. Opname 2c en 2d geven een grote syrinx weer in het dorsolaterale kwadrant. De syrinx en het centraal kanaal komen uiteindelijk samen bij C4 (2d).

heeft (7). In het begin werd de aandoening een Chiari-malformatiesyndroom genoemd. Dat is niet geheel juist. Bij een Chiarisyndroom treedt hernatie van het cerebellum op. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen twee vormen (10). Type I kenmerkt zich door een abnormaal klein volume van de fossa caudalis met verder een normaal cerebellum. Type II kenmerkt zich door een abnormaal volume van het neurale weefsel (bijvoorbeeld ten gevolge van een hydrocephalus) met een verder normale fossa caudalis (2). De hypothese is dat bij de cKCS het volume van de fossa caudalis te klein is. Dit zou weer worden veroorzaakt door een te kort basioccipitaal beenstuk. Hierdoor is de schedelbasis te kort met als gevolg een te klein volume van de fossa caudalis. Daarnaast bestaat er een occipitale hypoplasie waardoor het verder normale cerebellum hernieert door het abnormale foramen magnum. Hierbij is de beschrijving anders dan het oorspronkelijke Chiarisyndroom type I. Bij een type I is er immers sprake van occipitale dysplasie in combinatie



Figuur 3. Syringomyelie secundair aan een Chiari-malformatie. Het cerebellum is zichtbaar in het vertebrale kanaal. Het cerebellum veroorzaakt door deze beweging direct hierachter een hoge druk-compartiment. De schokgolf die hierdoor ontstaat, veroorzaakt caudaal van de fysiologische indeuking (bij de tussenwervelschijf van C2-C3) een venturi-effect. Hierdoor kan de syrinx in het ruggenmerg ontstaan.

met hernatie van cerebellum en medulla. Bij de cKCS is er juist een occipitale hypoplasie en hernieert het myelum niet. Vandaar dat naar de aandoening ‘op Chiari lijkende malformatie’ wordt genoemd (7).

De hernatie van het cerebellum veroorzaakt een abnormale stroom van de cerebrospinale vloeistof (CSF) (10). Naar analogie van wat bij de mens gezien wordt, is de gedachte dat hierdoor de systolische CSF-druk distaal van het foramen toeneemt. Bij C2-C3 is een fysiologische indeuking van de subarchnoidale ruimte aanwezig en ten gevolge van de abnormale CSF-stroom treedt direct na deze indeuking een venturi-effect op. De theorie wordt ook wel de intramedullaire puls druk-theorie genoemd. De relatief hoge intrathecale druk en de verlaagde subarchnoidale druk veroorzaken een herhaalde mechanische verwijding van het ruggenmerg. Dit resulteert op haar beurt in een verwijding van het centraal kanaal en een ophoping van extracellulaire vloeistof, die uiteindelijk uitmondt in het ontstaan van holtes (syrinx) (figuur 3) (10). De syrinx ontstaat in de regel in de witte stof van het ruggenmerg en breidt zich uit in de richting van de dorsale hoorn. De syrinx is waarschijnlijk niet gevuld met CSF maar met extracellulair vocht dat zich verzamelt binnen het centraal kanaal en het ruggenmerg. Het vocht treedt uit door het abnormale drukverschil tussen het ruggenmerg en de subarchnoidale ruimte.

Niet alle honden krijgen een syringomyelie. Blijkens het onderzoek lijkt er een relatie te zijn tussen de grootte van de fossa caudalis en het optreden van syringomyelie (7). Hoe kleiner de fossa caudalis, hoe hoger de intrathecale druk en hoe groter het risico op het ontwikkelen van de syringomyelie.

INCIDENTIE

Naar schatting heeft 95 procent van de cKCS-populatie cm en heeft 50 procent van de cKCS het volledige beeld van

cm/sm. Hierbij moet worden aangetekend dat naar mate de honden ouder worden, de fractie van lijders stijgt (13;14). Er is geen kleur- of geslachtsprevalentie. Een verkorte schedel is een risicofactor. Elk ras met een zekere mate van brachycephalie en/of dwerggroei is potentieel gepredisposeerd voor cm/sm. Zoals beschreven, komt de aandoening ook voor bij de King Charles spaniël, Brusselse griffon, Yorkshire terriër, Malteser leeuwje, chihuahua en dwergteckel. Incidenteel is ze ook gezien bij de Staffordshire bullterriër, een Boston terriër, een Jack Russel terriër, een Mopshond en een Franse bulldog (7).

Niet alle dieren met een sm vertonen symptomen. Blijkens het onderzoek krijgt ongeveer 35 procent van de honden met sm ook daadwerkelijk symptomen (9). De aandoening kan op iedere leeftijd voorkomen, hoewel de meerderheid van de honden (ongeveer 45 procent) de eerste klinische beelden laat zien gedurende het eerste levensjaar. Ongeveer 40 procent van de honden heeft de eerste klinische beelden tussen één en vier jaar. Ongeveer 15 procent van de honden vertoont pas verschijnselen tijdens de volwassenheid. De jongst beschreven hond met sm was een puppy van twaalf weken oud. De oudst beschreven hond was 6,8 jaar oud (8, 11). De gemiddelde duur tussen het opmerken van de symptomen en het stellen van de diagnose is gemiddeld 1,6 jaar.

KLINISCHE BEELD

Het meest belangrijke en steeds terugkomende symptoom van cm/sm is pijn (9). Doordat de pijn vaak aanvalsgewijs optreedt, kunnen de honden zich volledig normaal presenteren bij een klinisch onderzoek. Eigenaren kunnen hierbij een aan de houding van de hond gerelateerde pijn beschrijven. Voorbeelden daarvan zijn het plotseling schreeuwen na een beweging of springen. Hierbij kunnen de honden met hun hoofd tussen de beide voorpoten op de grond gaan liggen. Vaak gaan de honden slapen met hun hoofd in een opgeheven positie, bijvoorbeeld met hun hoofd op de rand van de mand of ze zoeken een kussen op. De symptomen worden vaker 's avonds of in de vroege ochtend gezien en zijn duidelijker als de honden opgewonden zijn, zich moeten ontlasten of wanneer het weer plotseling omslaat. Sommige van deze symptomen, zoals de aan een houding gerelateerde pijn, kan mogelijk worden verklaard door de blokkade van de csf-stroom. Maar deze pijn, waar naar verwezen wordt als een neurogeen pijnsyndroom, wordt waarschijnlijk veroorzaakt door beschadiging van de spinale dorsale hoorn (11). Lijders kunnen zich gedragen alsof ze allodynie ervaren. Dit is het als pijnlijk ervaren van een niet pijnlijke stimulus. Een voorbeeld is dat deze honden het niet fijn vinden te worden aangeraakt op bepaalde plaatsen van hun lichaam (oor, nek, voorbeen of borstbeen) en soms het borstelen of bijvoorbeeld een halsband niet toelaten. De pijn is positief gecorreleerd met de breedte van de syrinx. Honden met een bredere syrinx ervaren meestal meer ongemak en honden met een nauwe syrinx kunnen asymptomatisch zijn. Dit zien we met name indien de syrinx symmetrisch is en zich niet uitbreidt in de dorsale

hoorn. Honden met een bredere syrinx kunnen ook krabben. Typisch is krabben aan één zijde terwijl de hond loopt. Hierbij wordt vaak geen contact met de huid gemaakt. Naar dit gedrag wordt vaak verwezen onder de noemers 'luchtgitaar'- of 'fantom'-krabben. Dit symptoom is suggestief voor een dysaesthesie. Dit betekent dat er een verminderde of juist sterkere prikkelwaarneming plaatsvindt. Mensen met aan syringomyelie geassocieerde dysaesthesie beschrijven een pijnlijk brandende jeuk en/of een intens gevoel alsof er insecten op de huid kruipen. Honden met een bredere syrinx hebben vaak ook een scoliose. Deze is waarschijnlijk gerelateerd aan beschadiging van de grijze dorsale kolom en het unilaterale verlies van proprioceptische informatie. Scoliose is meer gewoon bij honden jonger dan een jaar en kan het eerste klinische beeld zijn van sm. Het kan zelfs worden gezien voordat de neurogene pijn zich ontwikkelt. In veel gevallen verdwijnt de scoliose langzaam ondanks het aanwezig blijven van de syrinx (11).

sm kan zich ontwikkelen tot andere neurologische afwijkingen, zoals een krachtsvermindering in de voorpoten en spieratrofie. Dit kan worden verklaard uit de beschadiging van de ventrale hoorn. Daarnaast kan ataxie en parese van de achterhand optreden ten gevolge van beschadiging van de witte stof ventrolateraal in het ruggenmerg. Een enkele keer worden bij de lijders epileptiforme aanvallen, nervus facialis paralyse en doofheid gezien. Daar dit niet verklaard kan worden door de hernatie van het cerebellum dan wel de sm, berust dit hoogstwaarschijnlijk op het incidenteel voorkomen van epilepsie, de neuropathie van de facialis en de otitis media binnen de ckcs-populatie (5, 6).

Uit de beschrijving van de eigenaren blijkt soms dat de honden een aangezichtspijn (neuralgie) ervaren. Suggestief hiervoor is het wrijven of krabben aan oor of aangezicht. Dit kan worden verklaard door de directe compressie van de medulla, wat kan resulteren in een afwijking van het verwerken van sensibele prikkels en een pijnsyndroom (9, 11).

KLINISCH VERLOOP

Het verloop van de ziekte varieert. Sommige honden blijven stabiel of verslechteren beetje bij beetje in de loop van de jaren. Sommige honden zijn echter binnen een tijdsbestek van zes maanden sterk gehandicapt door de pijn en de neurologische uitval.

DIAGNOSE

De diagnose kan worden vermoed op basis van de anamnese en het klinische beeld. MRI is echter essentieel voor het stellen van de diagnose en voor het vaststellen van de oorzaak. Bij cm/sm gaan zowel het cerebellum als de medulla in of door het foramen magnum, wat hierdoor geblokkeerd raakt. De mate van cerebellaire hernatie is niet gecorreleerd met de ernst van de klinische beelden. Bij sm zien we de met vocht gevulde holtes binnen het ruggenmerg. Het eerste deel van het cervicale en thoracale deel van het ruggenmerg is het meest afwijkend. De vorm

van de holte kan complex zijn, met bijvoorbeeld septa. In de regel is een deel van het centraal kanaal er in zekere mate bij betrokken. Maximale syrinxwijdte is de beste voorspeller van pijn, het krabben en de scoliose; 95 procent van de CKCS met een maximale syrinxwijdte van 0,64 centimeter of meer zullen de geassocieerde klinische beelden hebben (9).

Hematologie, klinische chemie en urinediagnostiek zijn alleen behulpzaam voor het uitsluiten van andere differentiële diagnoses of om vast te stellen dat er geen uitsluitende reden is voor de chirurgie of medicamenteuze behandeling. Röntgenonderzoek heeft een beperkte waarde, tenzij het wordt gebruikt voor het uitsluiten van andere afwijkingen zoals een atlantoaxiale subluxatie en eventuele diskproblematiek. Echografie via de cisterna magnum kan een cerebellaire hernatie bevestigen. Omdat dit echter voorkomt bij 95 procent van de CKCS, heeft dit slechts beperkte waarde. Wanneer MRI wordt toegepast, is het belangrijk te beseffen dat wanneer er in het cervicale deel geen syrinx wordt gevonden, deze toch nog kan optreden elders in het ruggenmerg.

CSF-analyse kan behulpzaam zijn bij het uitsluiten van inflammatoire ziekten. Het verzamelen van deze monsters vraagt om ervaring in verband met het risico op verkeerde plaatsing van de naald. Dit risico is in dit geval zelfs nog wat groter, doordat deze honden CM hebben. Myelografie is gecontraïndiceerd voor dezelfde reden. CM/SM lijkt echter geen verhoogd anesthesierisico te introduceren (7).

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

De meest belangrijke differentiële diagnoses zijn andere oorzaken van pijn en spinale problemen zoals diskproblemen. Andere voorbeelden zijn inflammatoire ziekten van het centraal zenuwstelsel, een atlantoaxiale subluxatie, neoplasmie en discospondylitis (6). Wanneer krabben of het wrijven over de grond met oor of aangezicht een predominant klinisch beeld is, moet huidziekte worden uitgesloten. Het krabgedrag beperkt zich klassiek tot een specifieke gebied. Niet zelden wordt op de MRI bij CKCS een met vocht gevulde bulla tympanica gezien. Dit is een veelvoorkomende afwijking waarbij er mucoïde materiaal aanwezig is in een of beide bullae. De meerderheid van deze honden heeft geen symptomen (5). Wanneer men de scoliose die bij sommige honden optreedt, verwart met een scheve kophouding, kan dit ten onrechte leiden tot de diagnose perifeer vestibulair – otitis media. Indien er twijfel bestaat, kunnen juist cervicale röntgenopnames de scoliose bewijzen (6).

BEHANDELING EN PROGNOSE

Het belangrijkste behandelingsdoel is het opheffen van de pijn. Dit kan naar analogie van de mens of medicamenteus worden geprobeerd of via een chirurgische benadering. De meest voorkomende chirurgische ingreep is een craniale cervicale decompressie (ook beschreven als een foramen magnum of suboccipitale decompressie) door het verwijderen van een deel van het supraoccipitale been en het dorsale deel van C1, waardoor de CSF weer kan stromen

(8). Dit kan men combineren met een duratomie (incisie van de dura met of zonder incisie van het subarachnoidale vlies) met of zonder hechten met een geschikt 'graft'-materiaal zoals een matrix van biocompatibel collageen (Vet Biosist™, Cook/Global Veterinary Products, SurgiVet, Smiths Medical Pm inc N7 W22025 Johnson Road, Waukesha, WI USA 53186).

Craniale cervicale decompressie is in ongeveer 80 procent van de gevallen succesvol in het reduceren van de pijn en het verbeteren van de neurologische afwijkingen. Ongeveer 45 procent van de behandelde dieren heeft twee jaar na de operatie nog steeds een redelijke levenskwaliteit. Hierbij moet worden aangetekend dat de ingreep niet de oorzaak van de syringomyelie aanpakt. Bovendien is de syrinx ook na de chirurgie nog steeds aanwezig. De klinische verbetering is waarschijnlijk toe te schrijven aan de verbetering van de CSF-stroom door het foramen magnum. In 50 procent van de gevallen zal de vorming van littekenweefsel en fibreuze adhesies over het foramen magnum opnieuw resulteren in herhaalde blokkade van de CSF-stroom. Soms kan dit al twee maanden postoperatief optreden.

Bij de behandeling van SM heeft men gewerkt met drie medicaties. Opnieuw is dit gedaan naar analogie van de mens. Er kan worden geprobeerd de CSF-productie te remmen of men kan NSAID's of corticosteroiden geven (11). Indien de anamnese suggestief is voor een aan de houding gerelateerde pijn of de pijn lijkt gerelateerd te zijn aan de obstructie van de CSF-stroom, kan furosemide soms effectief zijn. Meestal was naast furosemide ook een NSAID nodig. En opnieuw moet hierbij worden aangetekend dat hoe wijder de syrinx is, hoe duidelijker de klachten zijn en de wens voor medicatie. De klassieke NSAID's kunnen onvoldoende effectief zijn.

Daar de pijn die de patiënten ervaren voor een belangrijk deel een neurogene pijn is, zijn veel CKCS behandeld met gabapentine (tweemaal daags 100 milligram). Andere mogelijkheden zijn amitriptyline of pregabalin. Als de pijn blijft bestaan of wanneer de mogelijkheden financieel beperkt zijn, kan deze medicatie worden aangevuld met corticosteroiden.

De neurogene pijn die deze honden ontwikkelen, is mogelijk multifactorieel. Dit kan betekenen dat monotherapie nooit effectief zal zijn en dat juist polyfarmacie noodzakelijk is (11). Andere behandelingswijzen die zijn beschreven, zijn accupunctuur en alphasonische behandeling.

De hond hoeft niet beperkt te worden in activiteit, hoewel de eigenaar moet begrijpen dat de hond sommige activiteiten moet vermijden en dat borstelen niet altijd wordt getolereerd. Simpele maatregelen zoals het verwijderen van de riem of het plaatsen van de voerbak op een verhoging kunnen al helpen.

De prognose is slechter naarmate de syrinx wijder is. Ook het optreden van klinische beelden voor de leeftijd van vier jaar lijkt geassocieerd met een slechtere prognose. In een 'pilot study' met 28 honden waarvan er 17 uitsluitend medicamenteus werden behandeld, werden uiteinde-

lijk 6 van deze 17 honden geëuthanaseerd omdat geen van de beschreven medicaties effectief was. Slechts zeven van de zeventien dieren reageerden goed en behaalden een leeftijd van boven de negen jaar. Indien neurologische beelden zoals ataxie of (tetra)parese aanwezig zijn, blijven deze bestaan, ook als de pijnstatus van de hond redelijk onder controle kan worden gehouden.

GENETICA EN AANBEVELINGEN VOOR DE FOKKERIJ
 CM/SM kan bij de CKCS worden teruggebracht tot twee vrouwelijke voorouders van direct na de tweede wereldoorlog (12, 14). Deze twee honden komen uit een groep van honden die is gebruikt om uit de kortsnuitige King Charles spaniël de 'modernere' CKCS te creëren. Over de vererving kan op dit moment nog weinig worden geschreven. Een simpele enkelvoudige autosomale vererving is het in ieder geval niet. Op basis van gegevens van vijfhonderd DNA-monsters (van dieren waarvan ook de MRI-status bekend was) konden met behulp van een genoomscan zes interessante regionen en zes geassocieerde chromosomen worden geïdentificeerd (12). Juist het veel voorkomen van CM/SM binnen deze populatie bemoeilijkt het identificeren van de afwijkende genen. Momenteel kijken onderzoekers met name naar lijders binnen andere populaties, in de hoop dat dit het identificeren van de betrokken genen vergemakkelijkt. De huidige fokadviezen voor de CKCS concentreren zich op het voor de fokkerij uitsluiten van honden die vroeg SM krijgen (dit wil zeggen voor de leeftijd van 2,5 jaar). Hierbij moeten eventuele potentiële fokdieren dus vooraf worden gescreend met behulp van een MRI-scan. De huidige fokadviezen hebben met name als doel te voorkomen dat er ernstige lijders worden geboren en niet zo zeer de ziekte te elimineren. De CKCS kent enkele mogelijk erfelijke ziekten met als belangrijkste myxomateuze mitraalklep-dysplasie. De prevalentie daarvan is naar schatting minimaal 50 procent (3, 16). Wanneer al deze ziekten tegelijkertijd in dezelfde vorm zouden worden bestreden, is het voorzetten van de populatie waarschijnlijk onmogelijk.

CONCLUSIE EN LOPEND TOEKOMSTIG ONDERZOEK
 CM/SM is een relatief nieuwe ziekte. Het klinisch beeld, het verloop, de diagnostiek en de behandeling zijn in een eerste aanzet in kaart gebracht. Momenteel probeert men met name bij andere rassen met een vergelijkbare pathologie de theorie van de occipitale hypoplasie/te kleine fossa caudalis te onderzoeken. Voor wat betreft de behandeling zijn er nu twee prospectieve studies gaande: een

voor wat betreft de chirurgie (dr. Nick Jeffrey – Universiteit van Cambridge) en een voor de medicamenteuze behandeling (dr. Clare Rusbridge – London). Het moleculair onderzoek wordt voorgezet door het Canadese centrum voor hersenziekten Notre Dame Hospital en de Universiteit van Cambridge.

DANKZEGGING

Dit proefschrift kwam onder andere tot stand dankzij de inzet van diverse hondeneigenaren en fokkers.

LITERATUUR

1. Cappello R and Rusbridge C. Report from the Chiari-Like Malformation and Syringomyelia Working Group round table. *Vet Surg* 2007; 36 (5):509-512.
2. Chiari H. Ueber Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. *Dtsch Med Wochenschrift* 1891; 42: 1171-1175.
3. Malik R, Hunt GB and Allan GS. Prevalence of mitral valve insufficiency in cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec* 1992; 4; 130 (14): 302-303.
4. Rusbridge C. Persistent scratching in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec* 1997; 141(7): 179.
5. Rusbridge C. Primary secretory otitis media in Cavalier King Charles spaniels. *J Small Anim Pract* 2004; 45 (4): 222.
6. Rusbridge C. Neurological diseases of the Cavalier King Charles spaniel. *J Small Anim Pract* 2005; 46 (6): 265-272.
7. Rusbridge C. Chiari-like malformation and Syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel. Proefschrift Universiteit Utrecht 2007.
8. Rusbridge C. Chiari-like malformation with syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel: long-term outcome after surgical management. *Vet Surg* 2007; 36 (5): 396-405.
9. Rusbridge C, Carruthers H, Dube MP, Holmes M and Jeffery ND. Syringomyelia in cavalier King Charles spaniels: the relationship between syrinx dimensions and pain. *J Small Anim Pract* 2007; 48 (8): 432-436.
10. Rusbridge C, Greitz D, Iskandar BJ. Syringomyelia: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med* 2006; 20 (3): 469-479.
11. Rusbridge C, Jeffery ND. Pathophysiology and treatment of neuropathic pain associated with syringomyelia. *Vet J* 2008 Feb; 175(2): 164-72.
12. Rusbridge C, Knowler P, Rouleau GA, Minassian BA and Rothuizen J. Inherited occipital hypoplasia/syringomyelia in the cavalier King Charles spaniel: experiences in setting up a worldwide DNA collection. *J Hered* 2005; 96 (7): 745-749.
13. Rusbridge C and Knowler SP. Hereditary aspects of occipital bone hypoplasia and syringomyelia (Chiari type I malformation) in cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec* 2003; 153 (4): 107-112.
14. Rusbridge C and Knowler SP. Inheritance of occipital bone hypoplasia (Chiari type I malformation) in Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Intern Med* 2004; 18 (5): 673-678.
15. Rusbridge C, MacSweeney JE, Davies JV, Chandler K, Fitzmaurice SN, Dennis R, et al. Syringohydromyelia in Cavalier King Charles spaniels. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000; 36 (1): 34-41.
16. Swift S. The problem of inherited diseases. 5. Valvular disease in Cavalier King Charles spaniels. *J Small Anim Pract* 1996; 37 (10): 505-506.