

Literatuurstudie naar cryptorchisme: onderzoeksopzet voor de effecten van osteopathie op cryptorchisme



Auteur: Eliesa Lamote
Promotor: Sacha Prins DO
Juni 2024

Thesis voorgedragen met het oog op het afstuderen aan het College voor
Osteopathische Geneeskunde Sutherland te Amsterdam

Inhoudstafel

Lijst met afkortingen	5
Samenvatting	8
Abstract	9
Abstract Engels	10
Inleiding	11
Onderzoeksmethode	13
1. Wat is cryptorchisme?	15
1.1. Definitie en symptomen	15
1.2. Prevalentie	15
1.3. Classificatie	16
1.3.1. Palpabele testikels	16
1.3.2. Niet-palpabele testikels:	17
1.4. Embryologie	19
1.4.1. De ontwikkeling van de testes	19
1.4.2. Het indalen van de testes	22
1.5. Pathogenese en risicofactoren	25
1.5.1. Genetische aanleg	25
1.5.2. Hormonale invloeden	25
1.5.3. Zwangerschapsgerelateerde risicofactoren	25
1.5.4. Moederlijk gezondheidsgedrag	26
1.5.5. Omgevingsfactoren zoals hormoonverstorende chemicaliën	27
1.6. Gevolgen	29
1.6.1. Vruchtbaarheid	29
1.6.2. Testiculaire kanker	30
2. Diagnostiek en reguliere behandeling van cryptorchisme	31
2.1. Diagnostiek in de reguliere gezondheidszorg	31
2.2. Behandeling in de reguliere gezondheidszorg	32
2.2.1. Hormoontherapie	32
2.2.2. Operatieve behandeling	33

3.	Complementaire geneeskunde bij patiënten met cryptorchisme.....	36
4.	Cryptorchisme volgens osteopathie	39
4.1.	Wat is osteopathie	39
4.2.	Literatuur betreft cryptorchisme en osteopathie	39
4.2.1.	Een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (Roch, 2019).....	40
4.2.2.	Een casestudie (Klücken & de Haan, 2004).....	41
4.2.3.	Beoordeling van de gevonden literatuur volgens de Jadad-schaal.....	42
5.	Meetinstrumenten voor behandelingen bij cryptorchisme	43
5.1.	Categorieën meetinstrumenten	43
5.1.1.	Medische evaluatie:	43
5.1.2.	Gestandaardiseerde vragenlijsten en meetschalen	44
5.2.	Evaluatie meetinstrumenten	45
5.2.1.	Primaire uitkomstmaat	46
5.2.2.	Secundaire uitkomstmaten	46
6.	Onderzoeksvoorstel voor het effect van osteopathie bij cryptorchisme	47
6.1.	Onderzoekskoncept.....	47
6.2.	Doel van de pilotstudie en grootschalig onderzoek	47
6.3.	Onderzoeksvraagstelling	48
6.4.	Onderzoeksmodel.....	49
6.4.1.	Randomisatie	49
6.4.2.	Controlegroep	49
6.4.3.	Interventiegroep die de osteopathische behandeling krijgt	50
6.4.4.	Mogelijke osteopathische behandeltechnieken in de interventiegroep	51
6.4.5.	Blinderen	53
6.4.6.	Behandelingsprotocol van de pilotstudie	54
6.5.	Onderzoekspopulatie	54
6.5.1.	Inclusiecriteria	54
6.5.2.	Exclusiecriteria.....	55
6.6.	Uitkomstmaten en meetinstrumenten	55
6.6.1.	Primaire uitkomstmaat	56
6.6.2.	Secundaire uitkomstmaten	56
6.7.	Follow-up	56

6.8.	Uitvoering en organisatie van het onderzoek	57
7.	Conclusie	58
7.1.	Definitie cryptorchisme en reguliere behandeling	58
7.2.	Wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van complementaire geneeswijzen..	59
7.3.	Onderzoek naar het effect van osteopathie.....	59
7.4.	Meetinstrumenten voor de effecten van de osteopathische behandeling	60
7.5.	Onderzoeksopzet om de effecten van osteopathie bij cryptorchisme te meten	61
8.	Discussie en aanbevelingen	62
8.1.	De keuze van meetinstrumenten	62
8.2.	Keuze van de controlegroep	62
8.3.	Het belang van blinding	63
8.4.	Rechtvaardiging van de black-box methode	64
8.5.	De keuze voor een minimum- en maximumleeftijd	64
8.6.	Rekruteringsuitdagingen	65
8.7.	Follow-up	65
	Literatuurlijst	66
	Lijst met figuren	72
	Bijlage 1: Jadad Schaal.....	73
	Bijlage 2: Prader orchidometer	74
	Bijlage 3: FLACC schaal	75
	Bijlage 4: Onderzoeksformulier	76
	Akkoord promotor.....	77

Lijst met afkortingen

Afkorting	Definitie
AMH	Anti-Mülleriaans Hormoon
AUA	American Urological Association
BLT	Balanced Ligamentous Tension technique
BPA	Bisphenol A
BMI	Body Mass Index
CHEOPS	Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale
CHIPPS	Children and Infants Postoperative Pain Scale
CSA	College Sutherland Amsterdam
CSL	Cranial Suspensory Ligament
CUA	Canadian Urological Association
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
CT	Computer Tomografie
DHT	Dihydrotestosteron
EAU	European Association of Urology
FICO	Flanders International College of Osteopathy
FS	Fowler Stephens
FSH	Follikel Stimulerend Hormoon
FSO	Fowler-Stephens Orchiopexy
FLACC	Face Legs Activity Cry Consolability
GnRH	Gonadotroop-Releasing Hormoon
HCG	Humaan Chorion Gonadotrofine
H0	Nulhypothese
H1	Alternatieve hypothese/hypothese 1
IAO	International Academy of Osteopathy
IAT	Intra-Abdominale Testikel
IMC	Integraal Medisch Centrum
INSL3	Insuline-achtig hormoon 3
KU Leuven	Katholieke Universiteit Leuven
LH	Luteïniserend Hormoon
LHRH	Luteïniserend Hormoon Releasing Hormoon
LFSSO	Laparoscopic Fowler Stephens Orchiopexy
MET	Muscle Energy Technique
MFR	Myofasciale Release techniek
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NST	Niet-Scrotale Testis
PedsQL	Pediatric Quality of Life inventory
PCB	Polychloorbifenyyl
PFAS	Per-en polyfluoralkylstoffen

PGC	Primordial Germ Cell
POKIS	Pijn Observatie Schaal voor jonge Kinderen
PRM	Primaire Respiratoire Mechanisme
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatief Risico
SRY	Sex-determining Region Y
SSB	Synchondrosis Spheno-basilaris
TCM	Traditionele Chinese Geneeskunde
VAS	Visuele Analoge Schaal

Voorwoord

Mijn academische reis begon met revalidatiewetenschappen en kinesithérapie aan de KU Leuven. Mijn werk als kinesist deed me beseffen dat ik meer wilde weten over de diepere verbanden binnen het lichaam. De opleiding osteopathie van College Sutherland in Amsterdam bood me de holistische kijk die ik zocht. De osteopathiestudie was voor mij meer dan kennis vergaren; het was een transformatie die me zowel als therapeut en als mens veranderde. De weg naar het osteopathiediploma was er eentje met uitdagingen, maar ook met boeiende lessen, toegewijde docenten en unieke ervaringen van het prille moederschap. Door deze uitdagingen groeide ik niet alleen als professional, maar ook als individu. De osteopathie heeft me geleerd om te luisteren naar mijn intuïtie, om mezelf en mijn patiënten met meer compassie te benaderen.

Na de 6-jarige opleiding tot osteopaat, ben ik klaar om mijn kennis en vaardigheden in te zetten voor wetenschappelijk onderzoek. Osteopathie is een waardevolle behandelmethodede. Door wetenschappelijk onderzoek te doen, wil ik de scepsis tegenover ons vakgebied wegnemen en actief bijdragen aan de erkenning van osteopathie. Met deze thesis hoop ik een steentje bij te dragen aan de erkenning van osteopathie als een waardevolle en effectieve behandelwijze. Mijn onderzoek richt zich op cryptorchisme, een aandoening die veel voorkomt bij jonge kinderen. Met mijn onderzoek belicht ik de rol van osteopathie in de behandeling van cryptorchisme.

Deze verwezenlijking zou niet mogelijk zijn geweest zonder de steun van velen. Mijn dank gaat naar het docententeam van het College Sutherland Amsterdam, die hun passie voor osteopathie deelden en me inspireerden met hun lessen. Met speciale dank aan Sacha De Prins, wiens luisterend oor en geduldige begeleiding mij hielpen tijdens het schrijven van deze thesis. Ik wil mijn man bedanken voor de steun en voor de liefdevolle zorg voor onze kinderen, waardoor ik me kon focussen op het voltooien van de opleiding tot osteopaat. Dank aan mijn mama en schoonmama voor jullie geduld, jullie bereidwilligheid om als proefpersonen te dienen en jullie liefdevolle opvang van onze kinderen. Bedankt Femke en Tanja voor jullie waardevolle inzichten tijdens het schrijfproces van mijn thesis. En tot slot, mijn kinderen Mats en Liv. Wat ben ik dankbaar dat ik jullie mama mag zijn, jullie brachten balans in mijn leven en leerden me de kracht van mildheid en stilstaan.

Samenvatting

Cryptorchisme is een aandoening waarbij de testikels niet in het scrotum aanwezig zijn, wat kan leiden tot onvruchtbaarheid en testiculaire tumoren. De standaardbehandeling is een operatie om de testikels in het scrotum te plaatsen. In de literatuur is er ook informatie te vinden over hormoontherapie als behandeling voor cryptorchisme, maar de resultaten hiervan zijn nog inconsistent. Is er een rol weggelegd voor osteopathie bij deze aandoening? Wetenschappelijk onderzoek is schaars.

Deze thesis richt zich op het ontwerpen van een onderzoeksopzet voor een pilotstudie die de effecten van osteopathie op cryptorchisme belicht met als hoofdvraag: Wat is een gedegen onderzoeksopzet om de effecten van osteopathie bij cryptorchisme te meten?

Door middel van een literatuurstudie worden reguliere (chirurgie, hormoontherapie), complementaire en manuele therapieën voor cryptorchisme in kaart gebracht. De focus ligt op bestaand onderzoek naar osteopathie bij deze aandoening. Tevens worden geschikte meetinstrumenten geselecteerd om de effecten van osteopathie te kunnen evalueren.

De literatuurstudie wijst uit dat chirurgie de standaardbehandeling is voor cryptorchisme. Hormoontherapie wordt weliswaar toegepast, maar de effectiviteit hiervan is nog onduidelijk. Complementaire en manuele therapieën worden nauwelijks beschreven in de literatuur voor deze aandoening. Twee kleinschalige studies tonen een mogelijk positief effect van osteopathie op cryptorchisme, maar er is nood aan grotere, kwalitatief betere studies. De positie van de testikels door palpatie is het meest geschikte meetinstrument om de effecten van osteopathie te beoordelen.

Ondanks dat operatie de standaardbehandeling is en hormoontherapie gepaard gaat met inconsistente resultaten, is meer onderzoek nodig naar de rol van osteopathie als mogelijke therapie. Deze thesis biedt een opzet voor een pilotstudie die de effectiviteit van osteopathie bij cryptorchisme kan evalueren.

Abstract

Achtergrond: Cryptorchisme, oftewel niet-ingedaalde testikels, is een veelvoorkomende aandoening bij pasgeboren jongens met potentiële langetermijneffecten, waaronder verminderde vruchtbaarheid en een verhoogd risico op testiculaire kanker. Hoewel chirurgische ingrepen de standaardbehandeling vormen, groeit de interesse in alternatieve benaderingen, zoals osteopathie.

Doelstelling: Deze thesis heeft als doel een gedegen onderzoeksopzet te ontwerpen voor een pilotstudie die de effecten van osteopathie op cryptorchisme evalueert.

Methode: Een literatuuronderzoek analyseerde wetenschappelijke publicaties over cryptorchisme, met focus op reguliere, complementaire en manuele therapieën voor patiënten met deze aandoening. Daarnaast hebben we de bestaande kennis over de effecten van osteopathische behandelingen onderzocht en bepaald welke meetinstrumenten geschikt zijn voor een toekomstige studie.

Resultaten: Hoewel de literatuurstudie beperkt en laag kwalitatief bewijs toont voor de effectiviteit van osteopathie bij cryptorchisme, zijn er indicaties van een mogelijk positief effect. Meer onderzoek met hogere kwaliteit is nodig om deze bevindingen te bevestigen. Een pilotstudie-opzet met methodologische sterkte werd opgesteld om de effecten van osteopathie te evalueren bij patiënten met cryptorchisme. Palpatie van de testiculaire positie werd geselecteerd als meest geschikte meetinstrument. .

Conclusie: Deze thesis belicht de potentiële waarde van osteopathie als alternatieve behandelingsoptie voor cryptorchisme. De resultaten kunnen leiden tot verbeterde zorg voor pasgeborenen met deze aandoening en bredere inzichten in de rol van osteopathie in de pediatrie.

Abstract Engels

Background: Cryptorchidism, undescended testes, is a common condition in newborn boys with potential long-term consequences, including reduced fertility and increased risk of testicular cancer. While surgical intervention is the standard treatment, interest in alternative approaches, such as osteopathy, is growing.

Objective: This thesis aims to design a robust research plan for a pilot study evaluating the effects of osteopathy on cryptorchidism.

Methods: A literature review analyzed scientific publications on cryptorchidism, focusing on regular, manual, and complementary therapies for patients with this condition. We also investigated existing knowledge on the effects of osteopathic treatments and identified appropriate outcome measures for a future study.

Results: While the literature review shows limited and low-quality evidence for the effectiveness of osteopathy for cryptorchidism, there are indications of a possible positive effect. More high-quality research is needed to confirm these findings. A pilot study design with methodological strength was developed to evaluate the effects of osteopathy in patients with cryptorchidism. Palpation of testicular position was selected as the most appropriate outcome measure.

Conclusion: This thesis highlights the potential value of osteopathy as an alternative treatment option for cryptorchidism. The results can lead to improved care for newborns with this condition and broader insights into the role of osteopathy in pediatrics.

Inleiding

Cryptorchisme, een aangeboren of verworven aandoening die wordt gekenmerkt door de onvolledige indaling van één of beide testikels in het scrotum, vormt een belangrijk probleem op het gebied van de kinderurologie. Hoewel deze aandoening vaak vanzelf gecorrigeerd wordt tijdens de eerste maanden van het leven, kunnen onbehandelde gevallen leiden tot potentiële complicaties, waaronder verminderde vruchtbaarheid en een verhoogd risico op testiculaire kanker op latere leeftijd. Chirurgische ingrepen vormen de gangbare behandeling, maar in de literatuur wordt tevens onderzoek gedaan naar hormonale therapie als een complementaire of alternatieve behandeloptie. Daarnaast overwegen sommige ouders ook andere complementaire of alternatieve behandelmethoden, zoals osteopathie.

Osteopathie, een holistische benadering van gezondheidszorg die zich richt op het herstellen van het evenwicht en de mobiliteit van het lichaam, heeft veelbelovende resultaten laten zien bij de behandeling van diverse aandoeningen. Dit roept de vraag op of osteopathische interventies ook effectief kunnen zijn bij het behandelen van cryptorchisme.

Deze thesis beoogt een literatuurstudie uit te voeren om de bestaande kennis over cryptorchisme te verkennen, de mogelijke oorzaken en behandelingen te onderzoeken en vervolgens een gedegen onderzoeksopzet op te stellen voor het evalueren van de effecten van osteopathie als behandelmethode voor deze aandoening. Er worden aanbevelingen geformuleerd met betrekking tot meetinstrumenten en in- en exclusiecriteria voor toekomstig onderzoek naar de effecten van osteopathie bij patiënten met cryptorchisme.

Hiervoor zijn de volgende hoofd- en deelvragen opgesteld.

Hoofdvraag:

Wat is een gedegen onderzoeksopzet om de effecten van osteopathie bij cryptorchisme te meten?

Deelvragen:

- Wat is cryptorchisme en wat is de reguliere behandeling?
- Is er wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van complementaire geneeswijzen bij cryptorchisme?
- Bestaat er al onderzoek naar het effect van osteopathie op cryptorchisme?
- Welke meetinstrumenten zijn geschikt om uitkomsten van cryptorchisme te meten in het kader van onderzoek naar de effectiviteit van osteopathie?

Deze thesis kan belangrijke inzichten geven in de potentiële voordelen van osteopathie voor de behandeling van deze aandoening, wat kan leiden tot verbeterde behandelingsmogelijkheden voor pasgeboren jongens met cryptorchisme. De studie kan de positie van osteopathie als een effectieve behandelingsvorm versterken, zowel binnen de pediatrie als in de bredere gezondheidszorg.

Onderzoeksmethode

De hoofdvraag en subvragen werden beantwoord middels een literatuurstudie. Voor de literatuurstudie is gebruik gemaakt van de 'bouwsteenmethode' en de 'sneeuwbalmethode' (libguides.studiecentra.han.nl, 2023). Een uitgebreide zoektocht is uitgevoerd in relevante wetenschappelijke databases, waaronder PubMed, Cochrane Library, Google Scholar en Osteopathic Research Web.

Er is contact opgenomen met verschillende scholen om te informeren naar masterscripties over cryptorchisme en osteopathie zoals Belso vzw in Sint-Niklaas, International Academy of Osteopathy (IAO) in Antwerpen, Flanders International College of Osteopathy (FICO) in Antwerpen, European School of Osteopathy en College Sutherland in Amsterdam (CSA).

Verder is er gebruik gemaakt van scripts van de opleiding osteopathie College Sutherland en verschillende boeken over de osteopathische behandeling.

Een aantal internetpagina's zijn geraadpleegd: <https://ostlib.de/search> en <https://www.osteopathie-akademie.de/research/publications/>

De volgende trefwoorden zijn gebruikt:

Engels:

"cryptorchidism", "undescended testis", "maldescensus testis", "definition", "symptoms", "prevalence", "classification", "embryology", "pathogenesis", "risk factors", "complications", "diagnosis", "treatment", "acupuncture", "ayurveda", "herbal medicine", "homeopathy", "osteopathy", "measuring instruments", "orchidometer", "imaging", "testosteron", "inhibine B", "FSH", "LH", "quality of life", "pain"

Nederlands:

"cryptorchisme", "niet-ingedaalde testikels", "definitie", "symptomen", "prevalentie", "classificatie", "embryologie", "pathogenese", "risicofactoren", "gevolgen", "diagnose", "behandeling", "acupunctuur", "ayurveda", "fytotherapie", "homeopathie", "osteopathie", "meetinstrumenten", "orchidometer", "beeldvorming", "testosteron", "inhibine B", "FSH", "LH", "kwaliteit van leven", "pijn"

Inclusiecriteria: Op studies gepubliceerd tussen 2014 en 2024 lag de focus. We includeerden enkel studies die in het Engels of Nederlands waren geschreven, met uitzondering van 1 duitse masterscriptie. Andere inclusiecriteria omvatten peer-reviewed artikelen, randomized controlled trials (RCT's), reviews (narrative, scoping), meta-analyses en systematische reviews die gericht waren op de epidemiologie, pathofysiologie en behandelingsmethoden van cryptorchisme.

Uitsluitingscriteria: Studies van lage kwaliteit zoals een casestudy (met uitzondering van 1 thesis die een casestudy was), niet-peer-reviewed bronnen en artikelen die niet relevant waren voor het onderwerp werden uitgesloten.

Data-extractie: Informatie met betrekking tot de epidemiologie, pathofysiologie en behandelingen van cryptorchisme werden geanalyseerd. De bronnen werden volgordelijk gescand op titel, abstract of inhoudsopgave en daarna inhoudelijk.

1. Wat is cryptorchisme?

Dit hoofdstuk beschrijft de definitie, prevalentie, classificatie, embryologie, pathogenese en gevolgen van cryptorchisme.

1.1. Definitie en symptomen

Cryptorchisme is een aandoening waarbij één of beide teelballen niet in het scrotum (balzak) zijn gedaald. Bij congenitale cryptorchisme zijn één of beide testikels al vanaf de geboorte niet in het scrotum gedaald. Bij verworven cryptorchisme migreert een testikel, die in het verleden in het scrotum daalde, later weer naar boven (Hack, 2012).

De symptomen van cryptorchisme kunnen per persoon verschillen. In veel gevallen zijn er geen merkbare symptomen bij jonge kinderen. De aandoening wordt vaak pas ontdekt tijdens een routinecontrole door een arts (Kinderneurologie.eu, z.d.).

Mogelijke symptomen omvatten:

- Een of beide testikels zijn niet voelbaar in de balzak.
- De balzak aan de aangetaste kant is kleiner dan de andere kant.
- De baby of het kind ervaart pijn of gevoeligheid in de lies of scrotum. Een testikel in het lieskanaal kan verdraaien, ook wel torsio testis genoemd, waardoor de bloedtoevoer naar de testikel wordt bedreigd. Dit kan pijnklachten geven.
- Er kan roodheid of zwelling zijn van het scrotum.

1.2. Prevalentie

Cryptorchisme, niet-scrotale testis (NST), is een van de meest voorkomende aandoeningen in de ontwikkeling van de mannelijke geslachtsorganen. De prevalentie van niet-scrotale testis (NST) varieert afhankelijk van de zwangerschapsduur en het geboortegewicht, zoals te zien is in tabel 1. Van de op tijd geboren baby's en/of geboortegewicht > 2,5 kg wordt 1,0-4,6% getroffen. Van de te vroeg geboren neonaten en/of geboortegewicht <2,5 kg wordt 1,1-45% getroffen (Sijstermans, 2007). Ondanks de kans op een spontane afdaling, vaak gezien in de 1^e 3-6 maanden van het leven, behoudt bijna 1,0% van alle op tijd en/of geboortegewicht > 2,5 kg geboren mannelijke zuigelingen nog steeds niet-ingedaalde testikels op 1-jarige leeftijd (Sijstermans, 2007; Leslie, 2024). Ongeveer 10% van de patiënten met NST ervaart bilaterale cryptorchisme waarbij beide testikels niet in het scrotum zijn gedaald (Leslie, 2024). Verworven cryptorchisme wordt bij ongeveer 1,5% van de jongens voor de puberteit waargenomen, waarbij tot 77% spontane indaling vertoont tijdens de puberteit (Braga, 2017; Hack, 2012). Verworven cryptorchisme, hoewel relevant binnen het bredere kader van cryptorchisme, valt buiten het bereik van deze studie.

Verschillende studies tonen aan dat de prevalentie varieert tussen geografische gebieden, etnische groepen en in de loop van de tijd (Holmboe, 2024).

Tabel 1: Prevalentie van cryptorchisme.

Type cryptorchisme	Leeftijd en/of geboortegewicht	Prevalentie
Aangeboren cryptorchisme (Sijstermans, 2007)	Op tijd geboren en/of geboortegewicht >2.5 kg	1.0 - 4.6%
	Te vroeg geboren neonaten en/of geboortegewicht <2.5 kg	1.1 - 45%
	Op tijd geboren en/of geboortegewicht > 2.5 kg op 1 jaar niet-ingedaalde testikels	1.0%
	Op 6 jaar niet-ingedaalde testikels	0.0 - 2.6%
	Op 11 jaar niet-ingedaalde testikels	0.0 - 6.6%
	Op 15 jaar niet-ingedaalde testikels	1.6 - 2.2%
Verworven cryptorchisme (Braga, 2017)	Voor de puberteit	1.5%
	Tijdens puberteit	77% spontane daling

1.3. Classificatie

De meest gebruikte classificatie van niet-ingedaalde testikels is die in palpabele en niet-palpabele testikels. Ongeveer 80% van alle niet-ingedaalde testikels is palpabel (Komarowska, 2015; Radmayr, 2016). Onder de palpabele testikels vallen zowel ware niet-ingedaalde testikels als ectopische testikels. Niet-palpabele testikels omvatten intra-abdominale, inguinale, afwezige en soms ook enkele ectopische testikels (Komarowska, 2015; Radmayr, 2016; Shin, 2019). Een overzicht van deze classificatie is te zien in figuur 1 (Eigen illustratie, 2024).

1.3.1. Palpabele testikels

- Niet-ingedaalde testikels: Een ware niet-ingedaalde testikel, is een testikel die tijdens zijn normale ontwikkeling niet volledig is afgedaald naar het scrotum. Een ware niet-ingedaalde testikel bevindt zich op zijn normale afdalingstraject maar is ergens op dat pad gestopt, waardoor hij niet in het scrotum terecht is gekomen. Afhankelijk van de locatie kan de testikel palpabel of niet palpabel zijn. De testikel kan vastzitten in het lieskanaal of het bovenste deel van het scrotum (ook wel glijdende testikel genoemd) (Komarowska, 2015; Radmayr, 2016; Shin, 2019).

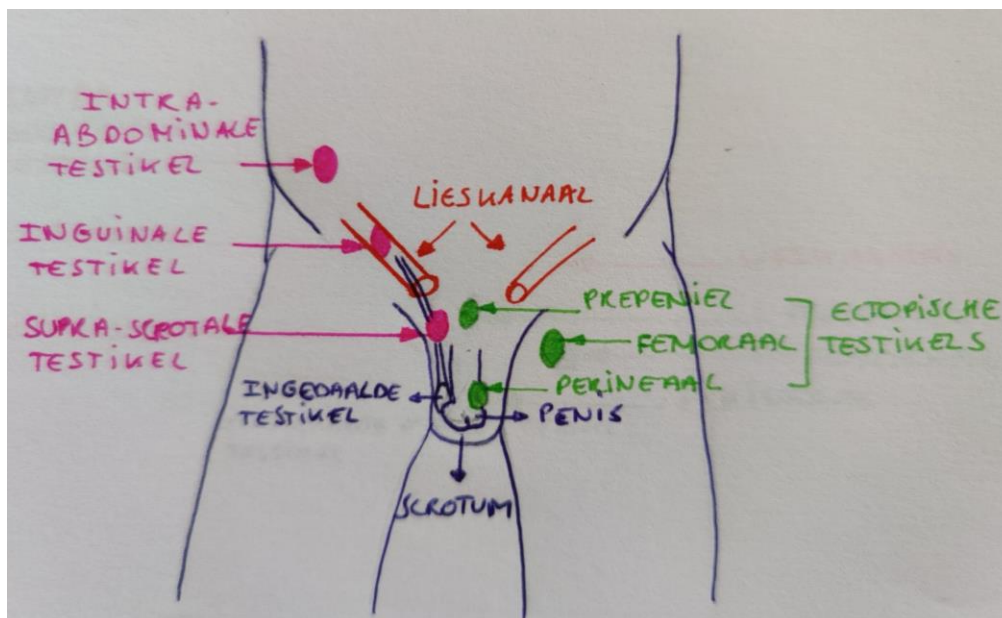
- Ectopische testikels: In tegenstelling tot een ware niet-ingedaalde testikel, is een ectopische testikel tijdens zijn normale afdalingspad naar het scrotum van de juiste route afgeweken. Dit kan leiden tot verschillende locaties, zoals in de liesstreek, femorale regio (dijbeen), perineale regio, peniele regio, boven het schaambeek (suprapubisch) of zelfs aan de andere kant van het scrotum (contralateraal). De moderne terminologie gebruikt de term "ectopisch" specifiek voor deze gevallen, terwijl "niet-ingedaald" gereserveerd is voor testikels die nog wel in de buurt van hun normale locatie zitten. Spontane afdaling naar de juiste positie is zeldzaam voor een ectopische testikel, waardoor chirurgische interventie meestal noodzakelijk is. Bovendien is een ectopische testikel vanwege zijn afwijkende locatie mogelijk niet voelbaar tijdens een lichamelijk onderzoek (Komarowska, 2015; Radmayr, 2016; Shin, 2019).
- Retractie testikels: Retractie testikels zijn testikels die volledig zijn afgedaald in een juiste scrotale positie maar die door een overactieve cremaster spier opnieuw hoger in het lichaam kunnen worden getrokken. Tijdelijke terugtrekking van de testikels uit het scrotum is een fysiologische reflex. Deze terugtrekreflex reguleert de temperatuur van de testikels en beschermt de gonaden tegen mogelijke trauma's. De testikel keert vanzelf weer terug naar het scrotum en ook door lichte druk kunnen ze teruggebracht worden naar het scrotum. De testikels zelf zijn normaal qua grootte en structuur. Retractie testikels verhogen niet het risico op teelbalkanker of een acute torsie van de testikel. Echter, ze moeten zorgvuldig worden opgevolgd tot na de puberteit aangezien tot een derde kan opstijgen en niet-ingedaald raken (Komarowska, 2015; Radmayr, 2016; Shin, 2019).

1.3.2. Niet-palpabele testikels:

Onder de 20% van de niet-palpabele testikels, bevindt zich 50-60% intra-abdominaal, in het lieskanaal of op een andere abnormale plaats, zoals in de dij. De overige 20% is afwezig en 30% is atrofisch of rudimentair (Komarowska, 2015; Radmayr, 2016).

- Intra-abdominale testikels: Intra-abdominale zijn testikels die tijdens hun normale afdaling naar het scrotum niet in het scrotum terecht zijn gekomen maar ergens in de buikholte zijn blijven steken. De meeste bevinden zich dicht bij de interne liesring, net boven de liesopening, maar ze kunnen ook in andere delen van de buikholte terechtkomen zoals bij de nier, in de buikwand en in de retrovesicale ruimte. In zeldzame gevallen, wanneer de liesopening te wijd openstaat, kan een intra-abdominale testikel in het lieskanaal terechtkomen (Komarowska, 2015; Radmayr, 2016).
- Inguinale niet-palpabele testikels: Testikels die in het lieskanaal liggen en niet voelbaar zijn (Komarowska, 2015; Radmayr, 2016).

- Ectopische niet-palpabele testikels: Testikels die buiten het normale afdalingspad liggen en niet voelbaar zijn (Komarowska, 2015; Radmayr, 2016).
- Afwezige testikels: Monorchidisme is een aandoening waarbij een jongen maar één testikel heeft. Dit komt voor bij ongeveer 4% van de jongens met niet-ingedaalde testikels. In nog zeldzamere gevallen (minder dan 1%) is er sprake van anorchidisme, waarbij beide testikels volledig afwezig zijn. Mogelijke pathogenetische mechanismen zijn onder meer testiculaire agenesie of een verdwijnende testikel. Bij testiculaire agenesie is de testikel tijdens de ontwikkeling niet of onvolledig gevormd, vaak door een probleem met de testiculaire bloedtoevoer of abnormale ontwikkeling van de geslachtsorganen. Een verdwijnende testikel is een zeldzame aandoening waarbij een testikel die in eerste instantie aanwezig was, later in de ontwikkeling verdwijnt. De oorzaak is onduidelijk maar men vermoedt dat het te wijten is aan een intra-uterien of perinatalal bloedvatprobleem tijdens de late zwangerschap of kort na de geboorte (Komarowska, 2015; Radmayr, 2016).
- Atrofische testikel: In dit geval is de testikel gevormd maar is deze later afgestorven of verschrompeld. Dit kan gebeuren door een intra-uteriene torsie van de zaadstreng waardoor de bloedtoevoer naar de testikel wordt afgesloten (Komarowska, 2015; Radmayr, 2016).



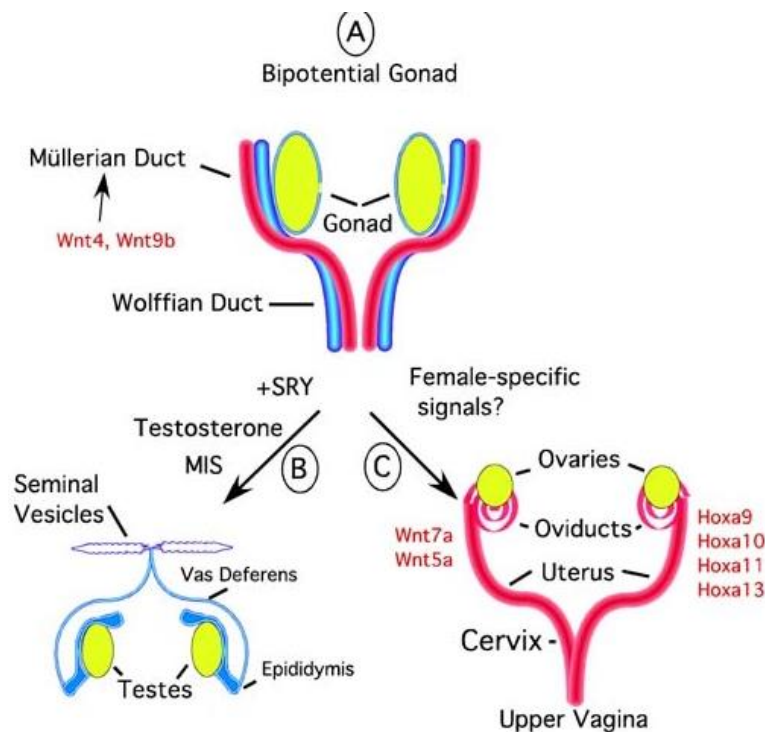
Figuur 1. Tekening van de mogelijke lokaties van niet-ingedaalde testikels. (Eigen illustratie, 2024).

1.4. Embryologie

1.4.1. De ontwikkeling van de testes

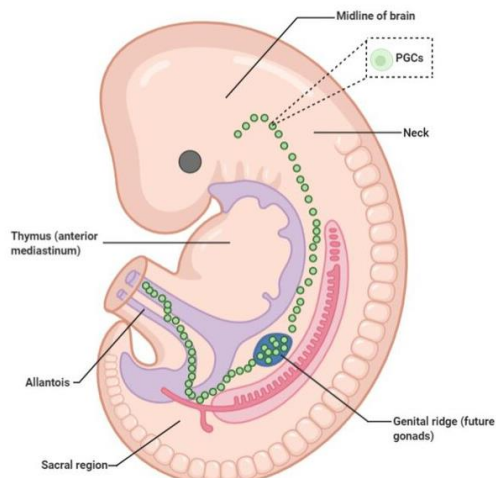
De ontwikkeling van de testikels omvat een reeks complexe, gecoördineerde gebeurtenissen die plaatsvinden tijdens de embryonale ontwikkeling.

In zowel mannelijke als vrouwelijke embryo's begint de ontwikkeling van de ongedifferentieerde geslachtsklier en dus de geslachtsdifferentiatie tijdens de 5^e en 6^e week na de bevruchting. Dit proces begint met de vorming van de bipotentiële gonade, die het potentieel heeft om zich te ontwikkelen tot zowel testikels als ovaria, afhankelijk van genetische en hormonale signalen, zoals geïllustreerd in figuur 2 (Teixeira, 2008). Bij een genetisch mannelijk embryo (XY) wordt het SRY-gen (Sex-determining Region Y) geactiveerd op het Y-chromosoom. De aanwezigheid van het SRY-gen leidt tot de ontwikkeling van de testikels. Bij afwezigheid van het SRY-gen (bij een genetisch vrouwelijk embryo, XX) ontwikkelen de gonaden zich tot ovaria. Zodra de geslachtsdifferentiatie heeft plaatsgevonden, differentiëren de gonaden zich tot testikels. Dit proces begint rond de 6^e week van de zwangerschap (Komarowska, 2015; Mäkela, 2019; Muts, 2019).



Figuur 2: De vorming van de bipotentiële gonade. (Teixeira, 2008).

De geslachtscellen migreren vanuit de dooierzak naar de genitale richel, zoals te zien in figuur 3 (Clark, 2020). De genitale richel is gelegen mediaal ten opzichte van de mesonefros. De mesonefros is craniaal verbonden met het laterale diafragma door het craniale suspensory ligament. Caudaal aan de mesonefros strekt de mesonefrische plooi zich uit tot aan de buikwand op de plaats van de latere interne inguinale ring. Tijdens week 7-8 verdwijnt de strakke verbinding tussen de mesonefros en de testis bijna en krijgt de testis een rondere vorm (Komarowska, 2015; Mäkela, 2019; Muts, 2019).



Figuur 3. Migratie van de geslachtscellen (PGCs). (Clark, 2020).

Tussen de 6^e en 9^e week vergroot en stijgt de metanefros, de definitieve nier, vanuit het sacrale gebied naar een lumbale positie net onder de bijnier. Deze beweging resulteert in een laterale verplaatsing van de geslachtsklier naar beneden, naar de definitieve nier. Het craniale suspensory ligament en de mesonefros regresseren, en vanaf ongeveer de 13^e week is de testis verankerd aan de interne inguinale ring door het gubernaculum testis (Komarowska, 2015; Mäkela, 2019; Muts, 2019).

De primordiale geslachtscellen migreren vanuit de dooierzak naar de genitale richels en differentiëren tot gonocyten. Activering van het SRY-gen en andere factoren leidt tot differentiatie van cellen van het coelomepitheel van de genitale richel tot Sertoli-cellen. Het eerste teken van differentiatie van de geslachtsklier tot testis is de aggregatie van Sertoli-cellen rond de geslachtscellen om de primaire testiculaire snoeren te vormen rond 6-7 weken. Testiculaire snoeren omvatten ook peritubulaire myoïde cellen. Tegen het einde van week 9 ontstaan de interstitiële cellen en differentiëren tot steroïde-afscheidende Leydig-cellen (Komarowska, 2015; Mäkela, 2019; Muts, 2019).

Sertoli-cellen beginnen anti-Mülleriaans hormoon (AMH) uit te scheiden tegen de 8^e week, wat regressie van de Müllerse buizen veroorzaakt die anders zouden ontwikkelen tot vrouwelijke interne voortplantingsorganen zoals de baarmoeder en de eileiders (Komarowska, 2015; Mäkela, 2019; Muts, 2019).

Leydig-cellen produceren testosteron, dat zowel de differentiatie van de Wolffse buizen tot mannelijke interne voortplantingsorganen tussen de 8^e en 12^e week, als de masculinisatie van de uitwendige genitaliën induceert nadat het is omgezet in dihydrotestosteron (DHT). Verder moet tussen de 15^e en 25^e week het centrale en perifere zenuwstelsel, met name de nucleus van de genitofemorale zenuw, mogelijk worden gemasculiniseerd door androgenen (Komarowska, 2015; Mäkela, 2019; Muts, 2019). Naast testosteron scheiden Leydig-cellen Insuline-achtig hormoon 3 (INSL3) af, dat de mannelijke-achtige ontwikkeling van het gubernaculum induceert, althans bij muizen (Komarowska, 2015; Mäkela, 2019).

Normaal gesproken begint de differentiatie van foetale gonocyten tot spermatogonia rond de zwangerschapsweken 13-15. Dit omvat onderdrukking van stamcelmarkers en verschijning van aanvullende specifieke eiwitten van de kiemcellen terwijl ze zich naar de basaalmembraan verplaatsen. Differentiatie van gonocyten wordt morfologisch herkend als het verschijnen van A-donkere spermatogonia tijdens de eerste levensmaanden. De laatst overgebleven gonocyten verdwijnen tijdens de kindertijd (Komarowska, 2015; Mäkela, 2019).

Gedurende de eerste drie maanden na de geboorte neemt het aantal Leydig- en Sertoli-cellen toe, samen met de niveaus van testosteron en inhibine B. Deze hormonale piek staat bekend als de minipuberteit, waarbij ook de gonadotropines tijdens de eerste levensweken stijgen. Na de leeftijd van drie maanden dalen de serumspiegels van gonadotropines en testosteron binnen enkele maanden tot zeer lage niveaus terwijl het niveau van inhibine B pas na 15 maanden leeftijd tot lage niveaus daalt. Het niveau van AMH neemt toe tijdens de eerste levensmaanden, bereikt een piek op de leeftijd van 6 maanden en neemt daarna langzaam af. De postnatale toename van het aantal Leydig-cellen wordt gevolgd door hun regressie tijdens het eerste levensjaar, wat gepaard gaat met een toename van het aantal infantiele Leydig-cellen. Het totale aantal kiemcellen neemt ook tijdelijk toe tot een maximum op 3 maanden leeftijd. De minipubertale activatie van de hypothalamus-hypofyse-gonadale as wordt voorgesteld als essentieel voor de uiteindelijke transformatie van de gonocyten of pre-spermatogonia tot A-donkere spermatogonia. Echter, volgens dierexperimenten is de transformatie mogelijk zonder androgenen (Komarowska, 2015; Mäkela, 2019).

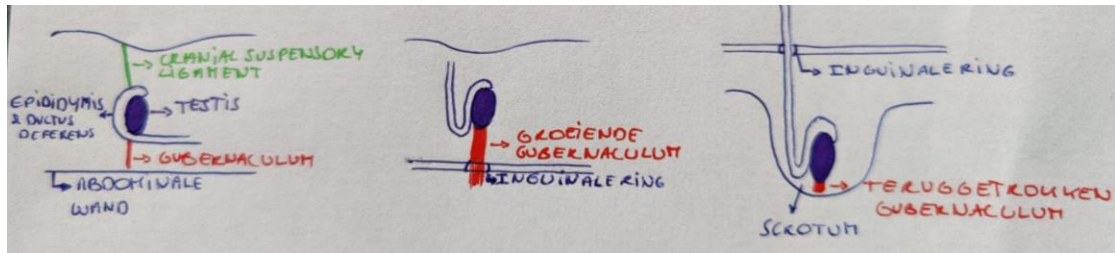
1.4.2. Het indalen van de testes

De afdaling van de testes verloopt in twee fasen; de transabdominale fase en de inguinale-scrotale fase. In de eerste fase blijft de testis verankerd aan het inguinale gebied door het gezwollen gubernaculum, wat voorkomt dat de testis omhoog gaat terwijl het embryo groeit. In de tweede fase wordt de testis vanuit het inguinale gebied naar het scrotum geleid door het gubernaculum (Komarowska, 2015). De indaling wordt geïllustreerd in figuur 4 (Eigen illustratie, 2024) en figuur 5 (Netter, 2003).

De eerste fase van testiculaire afdaling vindt plaats tussen de 8^e en 15^e week van de zwangerschap. In deze transabdominale fase bevinden de mannelijke en vrouwelijke gonaden zich hoog in de buikholte nabij de nieren. Dit proces van afdaling wordt gestuurd door Leydig-cellen, die het hormoon Insulin-achtig 3 (Insl3) produceren. Tijdens deze periode ondergaat het embryo algemene ontwikkelingsveranderingen, zoals een snelle groei van de lumbale wervelkolom en omliggende organen, en verdwijnt het paramesonefrotische kanaal (Müllerse buis). Dit leidt tot een migratie van de vroege testikels vanuit het subdiafragmatische gebied naar het liesgebied (Komarowska, 2015).

De oorspronkelijke positie van de geslachtsklieren, afhankelijk van het geslacht, wordt bepaald door de ontwikkeling van twee ligamenten die de geslachtsklieren verbinden met de buikwand. Aan het einde van de 2^e maand van de zwangerschap zijn de testikels en mesonefros verbonden op het niveau van somieten L1-L3 met de achterste buikwand. Na de degeneratie van de mesonefros dient het oorspronkelijke verbindende band als gonadaal mesenterium, bestaande uit een craniaal ligament, ook bekend als het craniale suspensory ligament (CSL), en een caudaal ligament dat transformeert tot het gubernaculum (Komarowska, 2015).

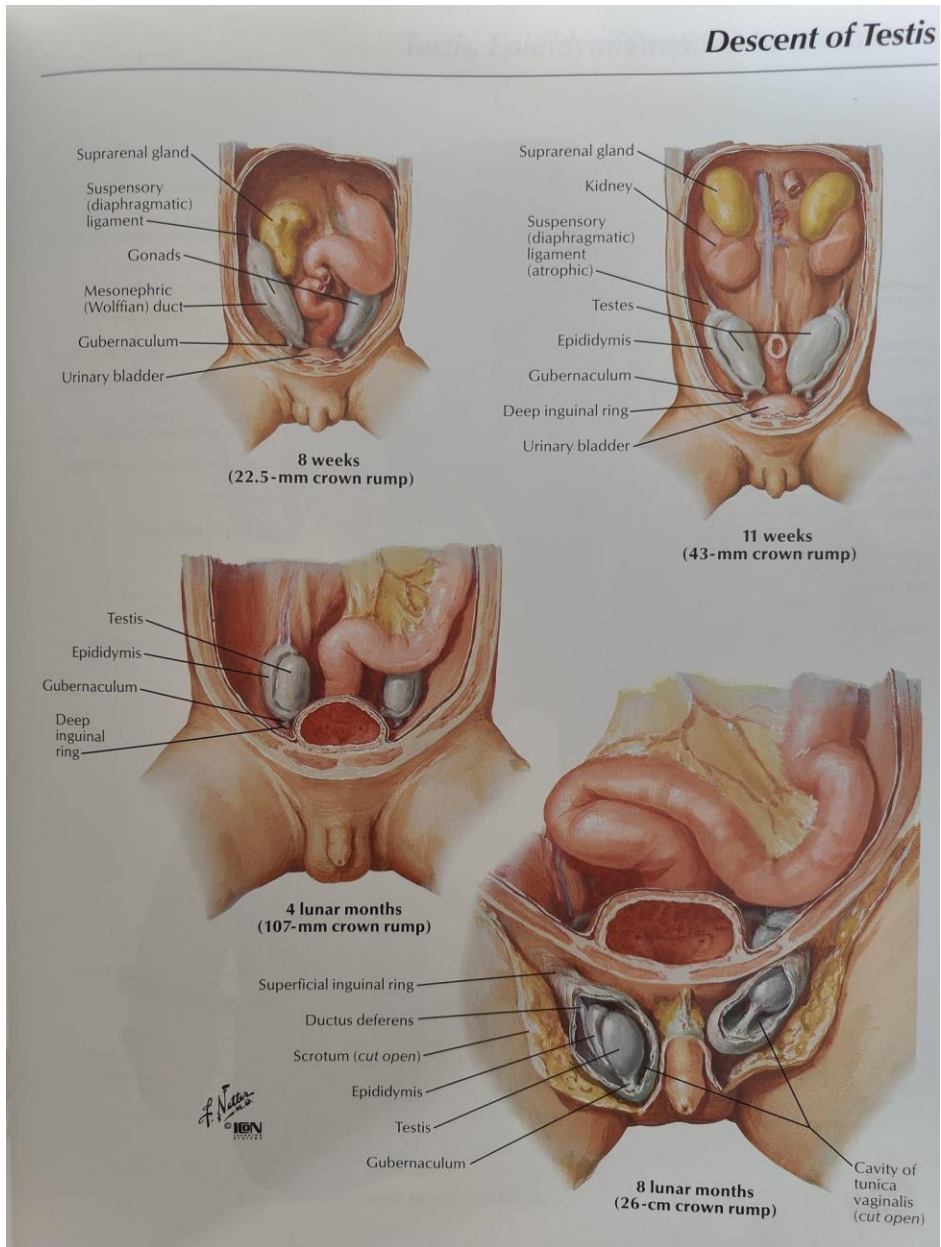
Het proximale deel van het craniale suspensory ligament ondergaat atrofie onder invloed van testosteron. De intra-abdominale fase van testiculaire afdaling vindt plaats als gevolg van de groei (zwellen en versterking) van het gubernaculum en de degeneratie van het proximale deel van het suspensory ligament. Het falen van deze fase is zeldzaam en resulteert in een intra-abdominale testis, wat slechts in 5-10% van de gevallen voorkomt (Holmboe, 2024). In gevallen van androgeentekort doorkruisen de testikels de buikholte naar de interne inguinale ring, zelfs in gevallen van een volledig androgeenon gevoeligheidssyndroom bevindt een aanzienlijk aantal testikels zich in het inguinale kanaal (Komarowska, 2015; Elamo, 2022). Het anti-Mülleriaans hormoon (AMH), afgescheiden door Sertoli-cellen, induceert regressie van de Mülleriaanse buizen, wat essentieel is voor de mannelijke voortplantingsorganen. De testiculaire afdaling wordt vervolgd wanneer de Mülleriaanse buizen zijn geregresseerd en het craniale mesonephrisch ligament is geregresseerd, waardoor de testes in de gezwollen gubernacula glijden (Elamo, 2022).



Figuur 4: Indalen van de testikels. (Eigen illustratie, 2024).

De tweede fase, de inguinale-scrotale fase, vindt plaats tussen de 25^e en 35^e week van de zwangerschap. Tijdens deze fase migreren de testikels van het inguinale gebied naar het scrotum. Deze fase wordt voornamelijk gecontroleerd door androgenen en is meestal voltooid bij de geboorte. De diameter van het gubernaculum stijgt, wat leidt tot verbreding van het lieskanaal. Androgenen hebben invloed op het craniale suspensory ligament en het gubernaculum, wat wordt bemiddeld door de androgeenreceptor. Ze veroorzaken regressie van het CSL en de ontwikkeling van het gubernaculum, en beïnvloeden zo de tweede fase (Komarowska, 2015). Studies suggereren dat androgenen de migratie van het gubernaculum tijdens deze fase indirect beïnvloeden via de genitofemorale zenuw en de neurotransmitter Calcitonin-gene related peptide (CGRP). Verschillen tussen mannen en muizen zijn opgemerkt in de timing en het proces van deze fase (Elamo, 2022). De intra-abdominale druk en de samentrekking van het gubernaculum vergemakkelijken de migratie van de testikels door het inguinale kanaal. Daarna worden het gubernaculum, de testis en de bijbal bedekt door het peritoneumzakje van het verlengde processus vaginalis. Het caudale uiteinde van het gubernaculum komt in het scrotum, maar is noch stevig aan enige structuur bevestigd, noch reikt het tot aan de onderkant van het scrotum. Nadat de testis de onderkant van het scrotum heeft bereikt, wordt het distale deel van de processus vaginalis de tunica vaginalis testis genoemd en involueert de verbinding met het peritoneum. Het gubernaculum krimpt, wordt meer vezelig en blijft bestaan als het scrotale ligament (Komarowska, 2015; Elamo, 2022).

Het gubernaculum is een cruciale structuur in het proces van testiculaire afdaling. Eerder werd gedacht dat het gubernaculum de testis passief in het scrotum trok. Echter, het gubernaculum, dat niet aan het distale uiteinde is bevestigd, fungeert voornamelijk als een geleidingsdraad. Op de omtrek van het gubernaculum ontwikkelt zich een cremasterspier, en ervoor bevindt zich het processus vaginalis van het peritoneum. Bij vrouwen is het gubernaculum lang en dun en zal het het ronde ligament van de baarmoeder vormen, terwijl het bij mannelijke foetussen tijdelijk toeneemt, maar na het bereiken van het scrotum terugvalt tot het scrotale ligament (Komarowska, 2015).



Figuur 5: Indalen van de testikels. (Netter, 2003).

1.5. Pathogenese en risicofactoren

In de meeste gevallen komt cryptorchisme geïsoleerd voor, maar het kan ook een onderdeel zijn van een syndroom.

De precieze oorzaak van cryptorchisme is onduidelijk, maar men vermoedt dat een samenspel van factoren een rol speelt.

1.5.1. Genetische aanleg

Tot op heden hebben studies nog geen definitieve genen of chromosomale gebieden geïdentificeerd die direct verantwoordelijk zijn voor cryptorchisme. Dit komt deels door de complexiteit van de aandoening, die waarschijnlijk het gevolg is van een samenspel van meerdere genen met kleine effecten. Bovendien spelen omgevingsfactoren mogelijk een rol in het beïnvloeden van het risico op cryptorchisme, wat de identificatie van genetische oorzaken complex maakt (Barthold, 2016).

Hoewel er een verhoogd risico is bij familieleden, zijn er geen specifieke genen direct gelinkt aan de aandoening. Recent onderzoek met geavanceerde technieken biedt nieuwe inzichten, met suggestieve associaties tussen cryptorchisme en bepaalde genen en chromosomale gebieden (Barthold, 2016).

1.5.2. Hormonale invloeden

De afdaling van de testikels naar het scrotum is een natuurlijk proces dat plaatsvindt tijdens de embryonale ontwikkeling. Dit proces wordt gecoördineerd door een complex samenspel van hormonen en andere factoren.

Een sleutelrol in dit proces speelt het gonadotroop-releasing hormoon (GnRH), geproduceerd in de hypothalamus, een klein deel van de hersenen. GnRH stimuleert de hypofyse, een nabijgelegen klier, om twee belangrijke hormonen af te geven namelijk FSH en LH. Naast deze hormonen zijn ook andere factoren van belang, zoals de ontwikkeling van het lieskanaal, de structuur van bindweefsels en mechanische signalen van de groeiende testikels. Verstoringen in de productie of werking van deze hormonen of andere factoren kunnen leiden tot cryptorchisme. Onderzoek suggereert dat kleine genetische variaties een rol kunnen spelen in de signaaloverdracht via hormoonreceptoren, die op hun beurt de ontwikkeling van het cytoskelet en de spieren beïnvloeden. Deze processen zijn cruciaal voor de normale daling van de testikels (Barthold, 2016).

1.5.3. Zwangerschapsgelateerde risicofactoren

Het indalen van de testes naar het scrotum tijdens de zwangerschap gebeurt in 2 fasen: de 1^e fase vindt plaats in de vroege foetale ontwikkeling en de 2^e fase in het laatste trimester van de zwangerschap. Bij te vroeg geboren jongens is de kans op

cryptorchisme verhoogd doordat de 2^e fase van de testikeldaling mogelijk nog niet voltooid is bij te vroeggeborenen (Holmboe, 2024).

Naast prematuriteit, worden ook een laag geboortegewicht en intra-uteriene groeivertraging geassocieerd met een verhoogd risico op. Deze factoren kunnen mogelijk leiden tot onvolledige ontwikkeling van de testikel daling waardoor de testikels niet in het scrotum aanwezig zijn bij de geboorte cryptorchisme (Barthold, 2016; Holmboe, 2024).

1.5.4. Moederlijk gezondheidsgedrag

Roken tijdens de zwangerschap

Wetenschappelijke studies tonen aan dat er een verband is tussen roken tijdens de zwangerschap en een verhoogd risico op cryptorchisme bij de nakomelingen (Barthold, 2016; Mitsui, 2021). Volgens Barthold (2016) is de odds ratio (OR) voor cryptorchisme bij jongens van moeders die tijdens de zwangerschap rookten 1,17% ten opzichte van jongens van niet-rokende moeders.

De kans op cryptorchisme bij zonen van rokende moeders is 1,13 tot 1,18 keer groter dan bij zonen van niet-rokende moeders waarbij het risico op cryptorchisme lijkt toe te nemen met het aantal gerookte sigaretten per dag. Te vroeg geboren jongens van moeders die tijdens de zwangerschap rookten, lopen een nog groter risico op cryptorchisme (Holmboe, 2024).

Alcoholgebruik tijdens zwangerschap

Wetenschappelijk onderzoek over de relatie tussen alcoholgebruik door de moeder en het risico op cryptorchisme bij de nakomelingen is inconsistent.

Een meta-analyse van 15 studies vond geen verband tussen alcoholgebruik in het algemeen en cryptorchisme. Echter, bij hoge alcoholconsumptie (≥ 5 glazen per week) was er een mogelijk verhoogd risico, hoewel niet statistisch significant. Matig alcoholgebruik (1-5 glazen per week) leek juist geassocieerd met een lager risico op cryptorchisme (Holmboe, 2024). Ander onderzoek bevestigde dat er geen verband is tussen alcoholconsumptie en cryptorchisme (Barthold, 2016; Holmboe, 2024; Mitsui, 2021).

Pre-zwangerschap Body Mass Index (BMI)

De impact van de pre-zwangerschaps-BMI van de moeder op het risico van cryptorchisme bij het nageslacht is onduidelijk. Terwijl een Deense studie een mogelijk verband tussen een hogere pre-zwangerschaps-BMI en een verhoogd risico op cryptorchisme bij zonen uit eenlingzwangerschappen suggereert, vond een meta-analyse geen algemeen verband tussen de twee (Holmboe, 2024). Deze meta-

analyse toonde wel aan dat zwangerschapsdiabetes, waarvoor een hogere BMI een risicofactor is, geassocieerd is met een verhoogd risico op cryptorchisme.

1.5.5. Omgevingsfactoren zoals hormoonverstorende chemicaliën

Blootstelling aan bepaalde stoffen tijdens de zwangerschap of vroege kinderjaren, zou mogelijk het risico op cryptorchisme kunnen verhogen. Een van de onderzochte omgevingsfactoren zijn hormoonontregelaars, dat zijn stoffen die het hormoonsysteem kunnen verstoren.

Ftalaten

Ftalaten, veelgebruikte weekmakers in plastic, worden mogelijk geassocieerd met een verhoogd risico op cryptorchisme bij mannelijke nakomelingen. Door het gebruik van producten zoals voedselverpakkingen, cosmetica en kinderspeelgoed, kunnen ftalaten via inname, inademing, intraveneuze toediening en opname door de huid in het menselijk lichaam terechtkomen. Na opname worden ftalaten snel afgebroken door het lichaam en via de urine uitgescheiden. Sporen kunnen echter ook in andere lichaamsvloeistoffen, zoals zweet en borstvoeding, terechtkomen (Holmboe, 2024).

Sommige studies, zoals een Franse studie en een onderzoek naar ftalatengehalten in de urine van zwangere vrouwen, vonden een verband tussen ftalatenblootstelling en cryptorchisme. Echter, een recente systematische review en een grootschalig onderzoek uit 2022 vonden geen significant verband tussen prenatale blootstelling aan ftalaten en cryptorchisme (Holmboe, 2024). Hoewel er studies zijn die een mogelijk verband suggereren, is er op dit moment geen sluitend bewijs dat aantoon dat blootstelling aan ftalaten bij ouders leidt tot cryptorchisme bij hun kinderen (Barthold, 2016; Mitsui, 2021).

Bisfenolen

Bisfenolen, veelgebruikte chemicaliën in plastic, komen voor in diverse producten zoals voedselverpakkingen, speelgoed en cosmetica. Mensen worden op verschillende manieren blootgesteld aan bisfenolen namelijk via voeding, huidcontact en de omgeving. Deze stoffen zijn meetbaar in lichaamsvloeistoffen zoals bloed en urine.

Onderzoek suggereert dat blootstelling aan bisfenolen geassocieerd kan zijn met een verhoogd risico op cryptorchisme (Barthold, 2016; Holmboe, 2024). Studies tonen aan dat hogere concentraties van bisfenol A (BPA) in het moederlijk serum of placenta geassocieerd zijn met een toename van cryptorchisme bij hun zonen (Holmboe, 2024). Echter, aangezien BPA niet lang in het lichaam aanwezig blijft, is het moeilijk om oorzakelijke verbanden te bevestigen (Barthold, 2016; Holmboe, 2024; Mitsui, 2021).

Parabenen

Parabenen, veelgebruikte conserveringsmiddelen in cosmetica en voeding, lijken geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op cryptorchisme bij mannelijke baby's. Onderzoek suggereert dat placenta's met hoge gehalten van een specifiek paraben, propylparaben, geassocieerd zijn met een verhoogd risico op deze aandoening bij zonen. Echter, een andere studie vond geen verband tussen cryptorchisme en propylparaben in het moederlijk serum.

Pesticiden

Pesticiden, veelgebruikte chemische stoffen in landbouw en tuinbouw, bestrijden plagen, beschermen gewassen, bewaren voedsel en elimineren ziekten. Deze chemische middelen komen in ons lichaam via de voeding, grondwater of direct contact. Sporen van pesticiden kunnen aangetroffen worden in ons bloed, urine, vetweefsel en vruchtwater.

Blootstelling aan pesticiden tijdens de zwangerschap lijkt een risicofactor te zijn voor cryptorchisme bij mannelijke nakomelingen. Echter, de bevindingen zijn niet consistent en meer onderzoek is nodig om de relatie verder te onderzoeken (Barthold, 2016; Holmboe, 2024; Mitsui, 2021).

Een aantal studies tonen aan dat:

- Vrouwen die beroepsmatig aan pesticiden worden blootgesteld, meer zonen met cryptorchisme hebben.
- Moedermelk van moeders met zonen met cryptorchisme hogere concentraties van bepaalde pesticiden bevat.
- B-hexachlorocyclohexaan, een organochloorpesticide, in verband wordt gebracht met cryptorchisme.
- Pesticiden in placentaweefsel geassocieerd zijn met een verhoogd risico op cryptorchisme.
- Andere studies vonden geen verband tussen prenatale blootstelling aan pesticiden en cryptorchisme.

Poly-en perfluoroalkylstoffen (PFAS)

PFAS, chemicaliën die producten water-, vuil-, olie-, vet- en hittebestendig maken, worden in dagelijkse producten gebruikt zoals bouwmaterialen, textiel en kookgerei. Mensen komen er mee in contact via drinkwater, inaderming en voedsel. PFAS lijken geen verband te hebben met cryptorchisme. Dat leidden we af uit enkele studies die geen associatie tussen PFAS-concentraties in navelstrengbloed of vruchtwater en het risico op cryptorchisme konden vinden (Holmboe, 2024; Mitsui, 2021).

Polychlorineerde bifenylen (PCB's)

PCB's zijn chemische stoffen die toegevoegd worden aan producten zoals bouwmaterialen en koelmiddelen om brandbaarheid te verminderen. Ze komen in ons bloed via de lucht en voeding. PCB's hopen zich op in het lichaam, met name in de hersenen, en kunnen via de placenta worden overgedragen aan het ongeboren kind.

Onderzoek naar de relatie tussen prenatale blootstelling aan PCB's en cryptorchisme levert gemengde resultaten op. PCB's lijken een risicofactor te zijn voor de ontwikkeling van cryptorchisme. Studies tonen aan dat blootstelling aan PCB's via borstvoeding of wonen in vervuilde gebieden geassocieerd is met een verhoogd risico op cryptorchisme. Echter, andere studies vonden geen verband tussen PCB's in de baarmoeder en cryptorchisme (Barthold, 2016; Holmboe, 2024; Mitsui, 2021).

Epidemiologisch onderzoek heeft een mogelijk licht verhoogd risico op cryptorchisme aangetoond bij prenatale en postnatale blootstelling aan bepaalde hormoonontregelaars in het milieu. Echter, dit bewijs is beperkt en toekomstige studies kunnen de interpretatie in beide richtingen beïnvloeden (Bonde, 2016). Verder onderzoek is nodig om de impact van hormoonontregelaars en andere omgevingsfactoren op cryptorchisme te bepalen.

1.6. Gevolgen

Als cryptorchisme niet wordt gecorrigeerd, kan dit zowel de vruchtbaarheid als het risico op testiculaire kanker beïnvloeden (Zhang, 2020).

1.6.1. Vruchtbaarheid

Een belangrijk aandachtspunt bij cryptorchisme is het potentiële effect op de vruchtbaarheid. Recente studies hebben aangetoond dat ongeveer 10% van de mannen met vruchtbaarheidsproblemen een voorgeschiedenis heeft van cryptorchisme en orchidopexie (een operatie om de testikels te laten zakken). Hoewel de gemelde incidentie van azoöspermie bij mannen met cryptorchisme 13% bedraagt, kan dit percentage oplopen tot 89% in onbehandelde gevallen van bilaterale cryptorchisme. Het meest recente onderzoek heeft aangetoond dat zelfs na tijdige orchidopexie tot 25% van de kinderen met cryptorchisme een verhoogd risico op onvruchtbaarheid heeft (Anand, 2021).

Het percentage vaderschap blijft over het algemeen stabiel bij mannen met eenzijdig cryptorchisme in vergelijking met de algemene bevolking (ongeveer 90%), maar is aanzienlijk lager (33–65%) bij mannen met bilateraal cryptorchisme. Dit betekent dat slechts één derde tot twee derde van de mannen met bilateraal cryptorchisme in staat zal zijn om kinderen te verwekken. Wat betreft histologie is er bewijs dat zowel de locatie van de testikel als de leeftijd correleren met het verlies van Leydig- en

kiemcellen. Intra-abdominale/niet-palpabele testikels vertonen ernstig verlies van kiemcellen, evenals testikels die niet zijn ingedaald tegen de leeftijd van 2 jaar (Braga, 2017).

Onderzoekers bestuderen diverse kenmerken, zoals testikelgroei, testikelgrootte, testikelweefsel na orchidopexie en spermakwaliteit bij volwassenen, om het vruchtbaarheidspotentieel van mannen met cryptorchisme in kaart te brengen. Hoewel deze kenmerken vaak als indicatoren voor vruchtbaarheid worden gebruikt, blijven het vaderschapspercentage en de tijd tot conceptie de meest directe maatstaven voor mannelijke vruchtbaarheid. Hoogwaardige studies hebben consequent aangetoond dat orchidopexie vóór de leeftijd van 1 jaar moet worden uitgevoerd om de beste vruchtbaarheidsresultaten te bereiken (Chan, 2014). Over het algemeen wordt aanbevolen om jongens tussen 6 en 18 maanden oud te opereren (Braga, 2017; Zhang, 2020). Om een mogelijke spontane afdaling van de testikels toe te staan, die tot ongeveer 6 maanden leeftijd kan plaatsvinden, wordt orchidopexie na 6 maanden leeftijd aanbevolen (Chan, 2014; Braga, 2017; Zhang, 2020)

1.6.2. Testiculaire kanker

Individen met cryptorchisme lopen ook een verhoogd risico op testiculaire kanker. Het exacte mechanisme dat cryptorchisme verbindt met testiculaire maligniteit is nog onbekend, maar verschillende risicofactoren zijn voorgesteld, waaronder testiculaire atrofie en de verhoogde temperatuur van het lies- of buikgebied waar de cryptorchide testis zich bevindt (Chan, 2014).

Er is een bewezen relatie tussen niet-ingedaalde testikels en teelbalkanker, waarbij 11% van de testiculaire kankers mannen treft met een verleden van cryptorchisme. Recent onderzoek heeft aangetoond dat jongens met cryptorchisme een relatief risico (RR) hebben van 2,75–8,9-11 om testiculaire kanker te ontwikkelen, wat overeenkomt met een absoluut risico van 12–33 per 100.000. Het uitvoeren van orchidopexie vóór de puberteit lijkt het risico op latere testiculaire kanker te verminderen, maar het blijft nog steeds hoger dan bij mannen zonder cryptorchisme (Braga, 2017).

Onderzoek toont aan dat het risico op kanker aanzienlijk toeneemt wanneer orchidopexie wordt uitgesteld tot na 10-11 jaar bij jongens met cryptorchisme. Er bestaat echter tegenstrijdigheid over of orchidopexie voor deze leeftijd het verhoogde risico op testiculaire kanker, geassocieerd met cryptorchisme, kan verminderen. Desondanks suggereerde het hoogst gekwalificeerde onderzoek dat zelfs bij patiënten met vroege orchidopexie (vóór 10 jaar) het risico op testiculaire kanker 2,6 keer groter was dan bij mannen zonder cryptorchisme (Chan, 2014). Daarom wordt aanbevolen om orchidopexie zo vroeg mogelijk uit te voeren, idealiter tussen 6 en 12 maanden leeftijd, om het verhoogde risico op testiculaire kanker te verminderen, terwijl ook het potentieel voor vruchtbaarheidsoptimalisatie wordt benut.

2. Diagnostiek en reguliere behandeling van cryptorchisme

In dit hoofdstuk wordt uiteengezet hoe cryptorchisme wordt vastgesteld en welke behandelingen binnen de reguliere geneeskunde gebruikelijk zijn.

2.1. Diagnostiek in de reguliere gezondheidszorg

Het belangrijkste onderdeel van de beoordeling van kinderen met vermoedelijk cryptorchisme is de evaluatie door een ervaren zorgverlener. De positie van de testikels kan veranderen tijdens de kindertijd. Een spontane indaling kan optreden in de eerste 6 maanden van het leven of testikels kunnen opstijgen uit het scrotum (verworven cryptorchisme)). Om die reden is het belangrijk om bij elke geplande welzijnscontrole van het kind een genitaal onderzoek uit te voeren (Chan, 2014; Braga, 2017; Zhang, 2020; Wiersma 2014).

Het lichamelijk onderzoek stelt hen in staat om onderscheid te maken tussen een normaal gelegen testikel, een retractiele testikel, een voelbare niet-ingedaalde/ectopische testikel en een niet-voelbare testikel. Tegelijkertijd worden ook geassocieerde aandoeningen, zoals hypospadië en liesbreuk, beoordeeld (Braga, 2017).

Ondanks dat echografie of andere diagnostische beeldvorming niet-invasief is, raden richtlijnen van organisaties zoals de AUA, CUA en EAU en andere onderzoekers het niet aan vanwege het gebrek aan diagnostische toegevoegde waarde (Komarowska, 2015; Braga, 2017; Shin, 2020). Exploratieve laparoscopie blijft de voorkeursmethode voor het lokaliseren en nauwkeurig diagnosticeren van niet-palpabele niet-ingedaalde testikels (Penson, 2013; Komarowska, 2015; Shin, 2020; Yu, 2018).

Het wordt niet aanbevolen om routinematig een karyotype of genetisch onderzoek uit te voeren bij patiënten met niet-ingedaalde testikels gezien de lage incidentie van een afwijkend karyotype of andere genetische afwijkingen bij jongens met cryptorchisme (ongeveer 5% bij aanhoudend cryptorchisme na zes maanden en 8% bij jongens met bilateraal niet-ingedaalde testikels) (Braga, 2017). Echter, patiënten met bilateraal cryptorchisme hebben een precieze diagnose nodig, samen met een evaluatie van endocriene stoornissen en bevestiging van het karyotype van het mannelijk geslacht (Komarowska, 2015; Braga, 2017; Shin, 2020).

2.2. Behandeling in de reguliere gezondheidszorg

Het primaire doel van de behandelingen voor cryptorchisme op korte termijn is om de niet-ingedaalde testikel(s) te herpositioneren naar een normale positie in het scrotum, op een zo minimaal invasieve manier mogelijk. Op de lange termijn streven de doelen naar het behoud van vruchtbaarheid en de preventie van testiculaire maligniteit.

Wanneer cryptorchisme wordt vastgesteld, zijn er diverse behandelopties mogelijk. Het niet behandelen en afwachten kan worden overwogen bij jongens jonger dan 6 maanden met een laaggelegen testikel waarbij er een reële kans is op spontane indaling (Chan, 2014; Braga, 2017; Zhang, 2020). Daarnaast kunnen hormonale therapie of chirurgische ingrepen worden overwogen. De keuze van de therapie wordt vaak bepaald op basis van de leeftijd waarop de diagnose van cryptorchisme is gesteld en de locatie van de niet-ingedaalde testikel (Penson, 2013).

In Nederland worden door Wiersma et al. (2014) volgende richtlijnen voor niet-scrotale testes aanbevolen:

- Bij congenitale, bilaterale, niet-palpabele niet-scrotale testes (NST) is het essentieel om direct na de geboorte door te verwijzen naar een kinderarts voor verdere genetische of endocrinologische diagnostiek.
- Voor congenitale, unilaterale NST en bilaterale palpabele NST is een afwachtend beleid aanbevolen tot 6 maand. Indien er geen sprake is van een spontane afdaling in de 1^e 6 maanden, wordt het aangeraden om op de leeftijd van 6 maanden door te verwijzen naar een (kinder)uroloog of (kinder)chirurg. Een operatie wordt geadviseerd tussen 6 en 12 maanden.
- Bij verworven unilaterale en bilaterale NST wordt met ouders en patiënt besproken of er direct geopereerd moet worden of dat er gecontroleerd afgewacht kan worden tot aan de puberteit. Als spontane indaling tijdens de puberteit uitblijft, wordt alsnog een operatie overwogen, bij voorkeur vóór de 13e verjaardag. Voor kinderen met verworven NST en liespijn moet gedacht worden aan een torsie van de testis, en is nader onderzoek door een (kinder)uroloog of (kinder)chirurg noodzakelijk.

2.2.1. Hormoontherapie

Hormonale therapie kan bij kinderen met cryptorchisme worden gebruikt om de testikels te helpen afdalen naar het scrotum. Het werkt door het stimuleren van de productie van hormonen die de ontwikkeling van de testikels en de groei van de gubernaculum testis regelen. De twee meest gebruikte hormonen voor hormonale therapie bij cryptorchisme zijn HCG (humaan choriongonadotrofine) en LHRH (luteïniserend hormoon-releasing hormoon), ook bekend als GnRH (gonadotropinevrijmakend hormoon) (Penson, 2013; Zhang, 2020). De hypothese is

dat deze hormonen androgenen stimuleren die een testiculaire indaling kunnen bevorderen (Penson, 2013). HCG stimuleert de productie van testosteron. Testosteron is het belangrijkste mannelijke geslachtshormoon en is essentieel voor de ontwikkeling van mannelijke geslachtskenmerken, de spermaproductie en andere lichaamsfuncties. In de hypofyse stimuleert LHRH de productie van LH (luteïniserend hormoon) en FSH (follikelstimulerend hormoon), die op hun beurt de productie van geslachtshormonen reguleren, waardoor het een belangrijke rol speelt in de voortplantingsfunctie en seksuele ontwikkeling bij zowel mannen als vrouwen. Bij mannen stimuleert LH de productie van testosteron in de testikels (Muts, 2019).

In een systematische review van Penson et al. (2013) onderzochten veertien studies, gepubliceerd tussen 1982 en 2008, de doeltreffendheid van hormonale behandelingen. Hoewel hormonale behandeling geassocieerd is met testiculaire afdaling bij bepaalde kinderen, is het verschil met een placebo klein (minder dan 10%). Er is matig bewijs dat wijst op een toename van testiculaire afdaling bij gebruik van LHRH in vergelijking met placebo en laag bewijs voor een toename van testiculaire afdaling bij gebruik van hCG vergeleken met placebo. Vier studies verstrekten gegevens over LHRH in vergelijking met hCG, zonder duidelijke aanwijzingen dat één van beide beter was dan de andere. De studies die doses en toedieningsschema's vergeleken binnen hetzelfde type hormoon waren van lage kwaliteit en te divers om zinvolle conclusies te trekken. De gerapporteerde nadelige effecten van hormonale behandelingen waren mild en tijdelijk (<6 maand) zoals een toename in penislengte, erecties, en vergroting van de testikels.

Een meta-analyse van hormonale behandeling bij cryptorchisme van Zhang et al. (2020), gebaseerd op de analyse van 27 artikelen tussen 1977 en 2018, laat een significant stijgend aantal volledige testiculaire afdalingen zien, met een succespercentage van 22,43%.

Een lagere initiële locatie van de niet-ingedaalde testikel correleerde met een hoger succespercentage van 55-60% bij hormonale therapie (Penson, 2013; Zhang, 2020).

Hormonale therapie lijkt mogelijk effectiever te zijn bij testiculaire afdaling in geval van bilaterale cryptorchisme dan bij unilaterale cryptorchisme (Penson, 2013; Zhang 2020).

2.2.2. Operatieve behandeling

Chirurgische opties omvatten verschillende vormen van orchiopexie of orchidectomie. Bij palpabele niet-ingedaalde testikels die een relatief normale grootte hebben, gelocaliseerd zijn in het inguinale kanaal en waarvan de gonadale vezels voldoende lengte hebben, wordt een primaire orchiopexie uitgevoerd. De testikels worden operatief gemobiliseerd en vervolgens in het scrotum geplaatst en gefixeerd (Penson, 2013).

Bij niet-palpabele testikels gelokaliseerd binnenin de interne inguinale ring of in het abdomen, wordt de operatie complexer en afhankelijk van de locatie in het abdomen en de lengte van de gonadale vezels. Als de gonadale vezels voldoende lengte hebben, wordt een primaire orchioepexie uitgevoerd. Indien de vezels te kort zijn voor een spanningsvrije plaatsing in het scrotum, en de testiculaire vaten de distale plaatsing van de testis in het scrotum beperken, wordt een Fowler Stephens (FS) orchioepexie toegepast. Deze procedure omvat het afbinden van de testiculaire vezels, waardoor de testiculaire bloedvoorziening afhankelijk wordt van collaterale circulatie van de deferentiële arterie en het cremastersysteem. Bij een 1-fase procedure worden de vezels afgebonden en wordt de testikel direct geplaatst in de juiste positie in het scrotum. In een 2-fasen procedure gebeurt de operatie in 2 fasen. In een 1^e operatie worden de vezels afgebonden waardoor de testikel zich verder kan ontwikkelen in zijn abdominale positie en wordt bevoeid door collaterale circulatie. Door het stimuleren van de collaterale circulatie van de testikels vóór plaatsing in het scrotum, wordt de kans op overleving van de testikels vergroot. In een 2^e operatie vindt de verplaatsing van de testikel naar de juiste positie in het scrotum plaats (Penson, 2013). In de literatuur is er geen consensus over de timing van het 2^e deel van de operatie. Sommige artikelen vermelden dat deze plaatsvindt na 3-6 maanden, terwijl andere bronnen een periode van 6-9 maanden vermelden (Penson, 2013; Yu, 2018). Zowel de primaire orchioepexie als de FS-procedures kunnen uitgevoerd worden met behulp van laparoscopische of open operatietechnieken (Penson, 2013; Yu, 2018)

Orchidectomie wordt uitgevoerd in gevallen waarin de testikel atrofisch is en er weinig tot geen gezond kiemcelweefsel overblijft (Penson, 2013).

Chirurgische opties voor cryptorchisme lijken over het algemeen effectief te zijn, met meer dan 75% van de gevallen die na de operatie een normale scrotale positie bereiken. Primaire orchioepexie wordt geassocieerd met hogere succespercentages dan de FS-benadering. De keuze van procedure in studies is primair gebaseerd op de initiële locatie van de testikel, wat het vergelijken van resultaten van studies bemoeilijkt. In de literatuur wordt geconstateerd dat primaire orchioepexie doorgaans vaker wordt toegepast bij niet-ingedaalde testikels die zich in lagere posities bevinden, dicht bij het scrotum, wat resulteert in een grotere kans op succes. Aan de andere kant worden 1- of 2-fasen FS-orchioepexie (FSO) voornamelijk uitgevoerd bij testikels die hoger gelokaliseerd zijn en daardoor moeilijker te behandelen zijn, met een grotere neiging om terug te keren naar een abnormale positie na de operatie (Penson, 2013).

Voor laag gelegen intra-abdominale testikels (IATs) hebben laparoscopische eenfasige orchidopexie of primaire orchidopexie lage complicatiecijfers en acceptabel succes aangetoond, waardoor ze een ideale keuze zijn (Yu, 2018). Om de beste behandelmethode voor hooggelegen intra-abdominale testikels (IATs) te bepalen, evalueerde een systematische literatuuronderzoek en meta-analyse van Yu et al.

(2018) laparoscopische FSO ten opzichte van open FSO, elk uitgevoerd als een 1- of 2-fasen procedure. Algehele succespercentages voor 1- en 2-fasen FSO's bedroegen respectievelijk 85% en 87%, met een atrofiepercentage van 10% voor beide. Voor 1-fase FSO's, zowel open als laparoscopisch, waren de succespercentages respectievelijk 83% en 87%, met atrofiepercentages van 12% en 8%. Voor 2-fasen FSO's waren de overeenkomstige succespercentages 81% en 89%, met atrofiepercentages van 17% en 8%. Tweefasen-FSO was significant superieur aan eenfase, en laparoscopische FSO (LFSO) superieur aan open FSO. In de loop der tijd zijn de succespercentages van LFSO stabiel gebleven, maar de atrofiepercentages zijn gedaald van 15% (vóór het jaar 2000) naar 6% (sinds 2010). Tweefasen-LFSO is de voorkeursbehandeling voor hooggelegen IATs (Yu, 2018).

Laparoscopische orchioepexie biedt verschillende voordelen, waaronder verbeterde visualisatie, exploratie van de volledige abdominale holte en vergroting van alle structuren. Het maakt een inspectie mogelijk van de contralaterale zijde, terwijl de cruciale dissectie boven de diepe ring of nabij de nier plaatsvindt onder direct zicht, wat een voordeel is ten opzichte van blindelings uitgevoerde procedures. Daarnaast maakt laparoscopische orchioepexie een breder scala aan testiculaire dissectie mogelijk, inclusief de zaadstrengen, wat resulteert in een optimale plaatsing van de testikels in het scrotum zonder enige spanning, in tegenstelling tot conventionele open orchioepexie. Het potentiële nadeel van laparoscopische orchioepexie omvat de leercurve, mogelijk interferentie met buikorganen of de vorming van verklevingen op een later tijdstip, evenals de noodzaak van tracheale intubatie. Uit de huidige meta-analyse blijkt dat laparoscopische orchioepexie een veilig en haalbaar alternatief is voor conventionele open orchioepexie bij voelbare niet-ingedaalde testikels (Anand, 2021).

3. Complementaire geneeskunde bij patiënten met cryptorchisme

In dit hoofdstuk bespreken we de complementaire behandelingen voor cryptorchisme en evalueren of deze volgens wetenschappelijk onderzoek effectief zijn.

Complementaire geneeskunde, ook wel aanvullende geneeskunde genoemd, is een breed begrip dat allerlei behandelingen en therapieën omvat die naast de reguliere geneeskunde worden aangeboden. Het doel van complementaire geneeskunde is om het welzijn en de kwaliteit van leven te verbeteren, klachten te verminderen en het zelfhelend vermogen van het lichaam te stimuleren. Alternatieve geneeskunde streeft naar genezing zonder de reguliere zorg, terwijl complementaire geneeskunde de reguliere zorg versterkt om de gezondheid te verbeteren.

Complementaire geneeswijzen gaan vaak uit van een holistische benadering, waarbij de mens als geheel wordt bekeken, met aandacht voor lichamelijke, mentale, emotionele en spirituele aspecten. Er is een grote diversiteit aan complementaire geneeswijzen, met elk hun eigen filosofie en behandelmethoden. Hoewel directe bewijsvoering voor complementaire geneeskunde bij cryptorchisme ontbreekt, is het mogelijk dat deze therapieën een rol kunnen spelen bij het verbeteren van de gevolgen van de aandoening, met name infertiliteit. Ook kunnen ze invasievere behandelingen, zoals een operatie, helpen vermijden. Echter, meer onderzoek is vereist om de waarde van deze behandelingen voor cryptorchisme vast te stellen.

Enkele voorbeelden van complementaire geneeswijzen zijn:

- **Acupunctuur:** een traditionele Chinese geneeswijze die dunne naalden op specifieke punten op het lichaam plaatst. Traditionele Chinese geneeskunde (TCM) wordt al honderden jaren toegepast voor de behandeling van onvruchtbaarheid. Het hoofddoel van de therapie is het bereiken van een evenwicht tussen reproductieve energie (qi), bloed, en de yin en yang van de interne organen. Vooral de nieren en milt worden beschouwd als essentiële organen voor mannelijke vruchtbaarheid. De nieren reguleren de kwaliteit van het sperma, terwijl de milt voedingsstoffen transporteert die nodig zijn voor de productie en rijping van sperma (Yao, 2016). De theorie achter acupunctuur is dat het de hormoonregulatie en doorbloeding kan beïnvloeden, wat op zijn beurt de spermatogenese (zaadcelproductie) kan verbeteren. De manier waarop acupunctuur de kwaliteit van het sperma kan beïnvloeden, is momenteel onduidelijk. Onderzoek wijst uit dat acupunctuur het aantal beweeglijke zaadcellen en de concentratie van zaadcellen kan verhogen (Smith, 2016). Hoewel acupunctuur mogelijk een gunstig effect heeft op deze processen, is er onvoldoende bewijs om te bevestigen dat het daadwerkelijk de fertiliteit bij

mannen met cryptorchisme verbetert. De onderzoeken naar acupunctuur en mannelijke vruchtbaarheid waren van lage kwaliteit en hadden vaak een gebrekkige methodologische en diagnostische rapportage, wat de bruikbaarheid van dit bewijs beperkt (Smith, 2016; Yao, 2016).

- Ayurveda: een traditioneel Indiaas geneeskundig systeem, dat al eeuwenlang wordt gebruikt om verschillende gezondheidsproblemen, waaronder onvruchtbaarheid, aan te pakken. De filosofie achter Ayurveda is gebaseerd op het bereiken van evenwicht tussen de drie dosha's (vata, pitta en kapha) in het lichaam. Onvruchtbaarheid wordt in Ayurveda gezien als een gevolg van een disbalans in deze dosha's. Fenegriekzaadjes worden gebruikt bij erectiestoornissen, het verhogen van het mannelijk libido en verbeteren van de seksuele functie. Ashwagandha-wortels worden ingezet bij lage testosteron- en LH-niveaus, en verbeteren sperma-eigenschappen. Andere Indiase kruiden zoals *Asparagus racemosus* en *Mucuna pruriens* kunnen ook helpen in het verbeteren van het mannelijk voortplantingssysteem en vergroten de hoeveelheid sperma (Roychoudhury, 2021).
- Fytotherapie/kruidengeneeskunde: een vorm van geneeskunde die gebruikmaakt van actieve bestanddelen in planten en plantaardige extracten om gezondheidsproblemen te behandelen en te voorkomen. Deze kunnen worden gebruikt in verschillende vormen, zoals tincturen, theeën, capsules, en zalven. Het is een van de oudste vormen van geneeskunde en wordt wereldwijd al duizenden jaren gebruikt in verschillende culturen. Er is weinig onderzoek naar de effecten van kruidengeneeskunde op zwangerschap en bij mannelijke onvruchtbaarheid. Sommige kleine studies suggereren dat bepaalde kruiden, zoals *Withania somnifera* (ashwagandha) en *Bu zhong yi qi tang*, de kwaliteit van het sperma kunnen verbeteren. Ashwagandha (*Withania somnifera*) verhoogde de spermacentratie, het volume en de motiliteit in een kleine studie bij mannen met oligospermie (Smith, 2016). *Bu zhong yi qi tang* verhoogde de spermacentratie en motiliteit in een kleine studie bij mannen met abnormale spermaparameters (Smith, 2016). Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) en standaardisatie van kruidenbereidingen zijn nodig om de klinische relevantie van deze behandeling te beoordelen (Smith, 2016; Yao, 2016). De werking van deze kruiden op de kwaliteit van het sperma is nog niet helemaal begrepen.
- Homeopathie: een geneeswijze die gebaseerd is op het principe "similia similibus curantur" (gelijke geneest gelijke). Dit betekent dat een stof die bij een gezond persoon bepaalde symptomen veroorzaakt, diezelfde symptomen kan genezen bij een zieke persoon. Homeopathische middelen worden gemaakt van een breed scala aan stoffen, waaronder planten, mineralen en dieren. Ze worden meestal ingenomen in de vorm van kleine pilletjes, druppels of verdunningen die in water worden opgelost. Het exacte werkingsmechanisme

van homeopathie is niet wetenschappelijk bewezen. Er zijn verschillende theorieën over hoe het zou kunnen werken, maar er is geen consensus over de juiste theorie. Er werd slechts één artikel gevonden dat het gebruik van homeopathie evalueerde en onderzocht de vruchtbaarheidsresultaten bij vrouwen (Miner, 2018).

Op dit moment is er onvoldoende bewijs om de effectiviteit van deze therapieën te bevestigen. Nauwkeurig onderzoek is nodig om hun rol bij de behandeling van cryptorchisme te bepalen.

4. Cryptorchisme volgens osteopathie

In dit hoofdstuk bespreken we de bevindingen van studies naar de effectiviteit van osteopathie bij patiënten met cryptorchisme.

4.1. Wat is osteopathie

Osteopathie is een manuele geneeswijze die zich richt op het verlichten of wegnemen van lichamelijke klachten. De osteopaat gebruikt hiervoor zijn handen, zowel voor de diagnostiek als voor de behandeling. De osteopathie gaat uit van 3 principes (Bordoni, 2021):

- Vorm en functie beïnvloeden elkaar wederzijds. Veranderingen van de structuur veroorzaken veranderingen in de functie en omgekeerd.
- Een belangrijk principe van osteopathie is dat de mens en het lichaam wordt gezien als één geheel en alle afzonderlijke delen beïnvloeden elkaar. Dit betekent dat de osteopaat niet alleen naar de plaats van de klacht kijkt, maar ook naar de rest van het lichaam.
- Osteopaten gaan ervan uit dat het lichaam over een zelfgenezend vermogen beschikt. De osteopaat helpt het zelfreguleringsmechanisme te stimuleren door bewegingsblokkades in het lichaam op te sporen en deze te verhelpen.

4.2. Literatuur betreft cryptorchisme en osteopathie

In de osteopathie worden niet-ingedaalde testikels niet beschouwd als een geïsoleerde aandoening van de testikels, maar worden ze gezien als onderdeel van een complexer geheel. De mens wordt hierbij bekeken als een eenheid, waarbij alle structuren en functies met elkaar in verbinding staan. De osteopaat richt zich op een uitgebreid onderzoek, waarbij zowel het pariëtale (bewegingssysteem), viscerale (organen) als craniale (schedel) systeem worden onderzocht. Binnen deze systemen evalueert de osteopaat de mobiliteit. Een dysfunctie uit zich vaak in een verminderde mobiliteit. De osteopaat richt zijn behandeling op het herstellen van de normale functie van de dysfunctionele structuren, door middel van mobilisatietechnieken (Muts, 2019).

Onderzoek naar osteopathie en cryptorchisme bevindt zich nog in een vroeg stadium. Er zijn slechts 2 studies die de effectiviteit van osteopathie bij de behandeling van cryptorchisme hebben onderzocht en deze hebben een laag evidence-niveau. Op de website Osteopathic Research stond de masterscriptie van Roch (2019) en in de database van College Sutherland was de thesis van Klücken & de Haan (2004) te vinden.

4.2.1. Een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (Roch, 2019)

Effectiviteit van osteopathische behandeling bij maldescensus testis bij kinderen van 9 maanden tot 6 jaar.

Respondenten

Roch (2019) heeft een gerandomiseerde, gecontroleerde studie uitgevoerd met een steekproefgrootte van n=26 kinderen tussen 9 maanden en 6 jaar. De deelnemende kinderen komen uit verschillende nationaliteiten en sociale lagen en wonen binnen een straal van ~35 km van de behandelende kinderchirurgen, kinderartsen, verloskundigen of werden door ouders op de hoogte gebracht van de studie en geselecteerd op basis van de in- en uitsluitingscriteria.

In-en uitsluitingscriteria

Inclusiecriteria:

- Peuters in de leeftijd van negen maanden tot zes jaar met één niet-ingedaalde testikel.
- De niet-ingedaalde testikel moet worden gediagnosticeerd door middel van palpatie.
- Het criterium van maldescensus testis is een tastbare testikel die zich niet in het scrotum bevindt.
- Inclusie-diagnoses zijn slingertestikels, glijdende testikels en inguinale testikels.

Uitsluitingscriteria:

- Uitsluitingscriteria omvatten afwijkingen van het urogenitale systeem zoals het Prune-Belly-syndroom of liggingsafwijkingen, d.w.z. de testikel bevindt zich buiten zijn normale afdalingsplaats (ectopische testikel).
- Alle niet-ingedaalde testikels die niet palpabel zijn, worden uitgesloten, omdat het bestaan van de testikel niet kan worden bevestigd.

Type onderzoek

Er werd een gerandomiseerde, gecontroleerde studie uitgevoerd met een steekproefgrootte van n=26. De nulhypothese (H0) was de volgende: "De osteopathische behandeling vertoont geen significante veranderingen in het beloop van testismisvormingen bij kleine kinderen, dat wilt zeggen dat er bij het eindonderzoek geen verschil is tussen de behandelgroep en de controlegroep". De 2^e nulhypothese (H0) is de volgende: "Osteopathische behandeling leidt niet tot significant betere resultaten dan hormoonbehandeling bij een misvorming van de testis (succespercentage 41%)". De hypothesen werden getoetst met behulp van een binominale toets.

Behandeling

De deelnemers werden geselecteerd door kinderartsen op basis van specifieke bevindingen (leeftijd, type niet-ingedaalde testikel). De behandelingsgroep kreeg na een medisch intakegesprek drie osteopathische behandelingen (met een tussenpoos van een week). Na afloop van deze drie behandelingen volgde een vervolgspraak bij de kinderartsen, die een eindbeoordeling uitvoerden. De controlegroep moest na het medische intakegesprek en een wachttijd van drie weken naar een vervolgspraak in de praktijk komen, waar een eindbeoordeling werd opgesteld. De controlegroep kreeg na de eindbeoordeling drie osteopathische behandelingen. De tastbaarheid van de testikel in het scrotum gold als doelparameter van de medische bevinding.

Onderzoeksresultaat: De uitkomst van de exacte Fisher-toets ($p = 0,000$) toont een sterke significantie bij vergelijking van de eindresultaten van de twee groepen. De binominale toets toont een significante verbetering ten opzichte van hormoontherapie met een p-waarde van 2,1%.

Conclusie en discussie: De uitkomst van de exacte Fisher-toets leidt tot de aanname dat er een verschil is in de eindresultaten tussen de twee groepen. De binominale toets kon aantonen dat er significante veranderingen waren in het verloop van een maldescensus testis in de behandelingsgroep. Hoewel de validiteit beperkt is vanwege het kleine aantal deelnemers, suggereren de huidige bevindingen dat osteopathische behandeling een effectieve behandelingsoptie kan bieden voor maldescensus testis bij kinderen van 9 maanden tot 6 jaar.

4.2.2. Een casestudie (Klücken & de Haan, 2004)

Casestudie naar cryptorchisme.

Respondenten: Vier jongens met cryptorchisme werden behandeld in het Integraal Medisch Centrum (IMC) te Amsterdam. De jongens werden behandeld in de leeftijd 0 tot en met 2,5 jaar.

In-en uitsluitingscriteria

Inclusiecriteria: Inclusie-diagnoses zijn retentio testis abdominalis (intra-abdominale testikel), retentio testis inguinalis (testikel tastbaar in het lieskanaal), ectopia testis (testikel die zich subcutaan, perineaal, ter hoogte van het bovenbeen of de penisschacht kan bevinden), glijtestis (ligt in ingang scrotum, laat zich naar beneden trekken en keert snel terug).

Uitsluitingscriteria: Pendeltestis (ligt in scrotum, bij cremasterreflex terugtrekking maar keert daarna terug in scrotum) wordt niet behandeld.

Type onderzoek: Er werd een casestudie uitgevoerd met 4 patiënten (n=4) met als doel de volgende nulhypothese te weerleggen: “De osteopathische interventie heeft geen invloed op cryptorchisme”.

Behandeling: De frequentie van de behandeling is 1 keer om de 3 weken. Voor de eerste behandeling wordt de positie van de testis bepaald. De behandeling stopt als de testis is ingedaald, of indien er na 3 behandelingen geen verandering in de positie heeft plaatsgevonden. Het doel is de mobiliteit te herstellen, zodat de testis in het scrotum kan dalen.

Onderzoeksresultaat: Bij alle patiënten is een indaling geconstateerd. Bij patiënt 2 en 3 was er onenigheid over het wel of niet ingedaald zijn van de testis.

Conclusie en discussie: Bij alle patiënten is een indaling geconstateerd. Het aantal patiënten in deze casestudie is te gering (n=4) om bindende conclusies te trekken. De hypothesestelling kan niet bevestigd, noch ontkend worden. Deze casestudie laat een tendens zien dat de osteopathische interventie waardevol kan zijn bij de behandeling van cryptorchisme.

4.2.3. Beoordeling van de gevonden literatuur volgens de Jadad-schaal

Om de studies te beoordelen, hebben we gebruik gemaakt van de Jadad-schaal (Oxford Quality Scoring System). De Jadad-schaal is een objectief en gestandaardiseerd instrument, ontwikkeld door Jadad et al. in 1996, om de methodologische kwaliteit van gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) te beoordelen. De Jadad-schaal presenteerde het beste bewijs van geldigheid en betrouwbaarheid voor het beoordelen van de methodologische kwaliteit van studies (Olivo et al., 2008).

Alleen de masterscriptie van Roch (2019) konden we beoordelen met de Jadad-schaal aangezien de masterscriptie van Klücken & de Haan (2004) een casestudie betreft en geen RCT. De Jadad-score kan zich situeren tussen 0 (slechtste kwaliteit) en 5 (beste kwaliteit). Een score lager dan 3 wijst op onvoldoende methodologische kwaliteit. Met een score van 3 op 5 is de methodologische kwaliteit van de studie van Roch (2019) matig. De studie maakt gebruik van randomisatie, wat een belangrijke factor is voor het minimaliseren van bias. Echter, het ontbreken van blinding is een significante beperking, aangezien dit kan leiden tot bias in de uitkomsten. De beschrijving van uitvallers en de methodologische details zijn sterktes van de studie.

De bevindingen van de 2 studies die we hebben besproken, suggereren dat osteopathie mogelijk een effectieve behandeling kan zijn voor cryptorchisme. Echter, kwalitatief hoogwaardig bewijs is nodig om de potentiële waarde van osteopathie voor de behandeling van cryptorchisme aan te tonen.

5. Meetinstrumenten voor behandelingen bij cryptorchisme

In dit hoofdstuk bespreken we de verschillende meetinstrumenten die we kunnen gebruiken in het onderzoek naar de behandeling van cryptorchisme, met aandacht voor hun wetenschappelijke onderbouwing.

We benadrukken het belang van het gebruik van betrouwbare en gevalideerde instrumenten om te bepalen of een behandeling voor een patiënt daadwerkelijk verbetering biedt. We evalueren de geschiktheid van deze instrumenten voor het beoordelen van de effectiviteit van behandelingen van cryptorchisme. Daarnaast bespreken we de beperkingen en aandachtspunten die hierbij in acht genomen dienen te worden.

5.1. Categorieën meetinstrumenten

5.1.1. Medische evaluatie:

Testiculaire afdaling en grootte beoordeeld door palpatie

De positie van de testikels kan manueel gepalpeerd worden voor en na behandeling. Hoewel palpatie van de testes voor en na behandeling een subjectieve meetmethode is, blijft het de gouden standaard voor het stellen van de diagnose van cryptorchisme bij kinderen, zoals beschreven in internationale richtlijnen (Braga, 2017; Kolon, 2014; Radmayr, 2016).

De Prader orchidometer (zie bijlage 2), een instrument dat door artsen routinematig wordt gebruikt, biedt een betrouwbare methode voor het meten van het testiculaire volume en daarmee de groei van de testikels te monitoren (Goede, 2011). Echter, een onderzoek van Sakamoto (2007) wijst uit dat ultrasone echografie (US) een nauwkeurigere methode kan zijn voor het meten van het testiculaire volume dan de orchidometer.

Testiculaire afdaling beoordeeld door beeldvormende technieken

Beeldvormende technieken, zoals echografie, MRI of CT-scans, kunnen gebruikt worden om de grootte en positie van de niet-ingedaalde testikel te meten voor en na osteopathische behandeling. Met behulp van beeldvormende technieken kunnen eventuele structurele veranderingen objectief gemeten worden.

Echter, beeldvormende technieken worden door richtlijnen van organisaties als de AUA, CUA en EAU, en door verschillende onderzoekers, afgeraden vanwege hun beperkte diagnostische waarde (Braga, 2017; Kolon, 2014; Komarowska, 2015;

Radmayr, 2016; Shin, 2020). Naast de beperkte diagnostische waarde, is het belangrijk om ook rekening te houden met de hoge kosten en mogelijk nadelige effecten van straling op kinderen.

Hormoonniveaus

Verscheidende hormoonniveaus, zoals testosteron- en inhibine B-niveau's, kunnen worden gemeten om de hormonale functie van de testes te evalueren. Hormonale veranderingen die verband houden met cryptorchisme worden gecontroleerd en eventuele wijzigingen na osteopathische behandeling worden geëvalueerd.

De interpretatie van hormoonniveaus bij cryptorchisme is complex. Andere factoren, zoals de leeftijd van de patiënt, kunnen ook de hormoonniveaus beïnvloeden. Meer onderzoek is nodig om de rol van hormoonniveaus bij de diagnose, prognose en behandeling van cryptorchisme volledig te begrijpen (Cortes, 2016). Daarnaast brengt het bepalen van hormoonniveaus bij deelnemers kosten met zich mee. De hoogte van deze kosten is afhankelijk van diverse factoren, zoals de te meten hormonen, het aantal metingen, de steekproefgrootte en de gebruikte methode.

5.1.2. Gestandaardiseerde vragenlijsten en meetschalen

Beoordelen van levenskwaliteit: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

De PedsQL is een gevalideerde vragenlijst om de kwaliteit van leven van kinderen en adolescenten te meten, met specifieke subschalen voor fysiek, emotioneel, sociaal en school functioneren. Op dit moment is er geen specifieke module of subschaal binnen de PedsQL die gericht is op cryptorchisme. Door de PedsQL te gebruiken als een meetinstrument, kan de subjectieve perceptie van de patiënten en hun ouders over de impact van cryptorchisme en de effecten van osteopathische behandeling op verschillende aspecten van het dagelijks leven vastgelegd worden. Dit kan waardevolle informatie opleveren over hoe de behandeling de algehele kwaliteit van leven van de patiënten beïnvloedt.

Het gebruik van de PedsQL is onderworpen aan auteursrecht en vereist een licentie. De kosten hiervoor variëren afhankelijk van diverse factoren, zoals de aard van het onderzoek, de financieringsbron en de omvang van de steekproef.

Beoordelen van pijn

Het is mogelijk dat een baby of kind met cryptorchisme pijn of gevoeligheid ervaart in de lies of scrotum. Een testikel in het lieskanaal kan verdraaien, ook wel torsio testis genoemd, waardoor de bloedtoevoer naar de testikel wordt bedreigd en pijnklachten kan geven.

Voor het beoordelen van pijn bij kinderen bestaan verschillende instrumenten. De keuze van het meest geschikte instrument hangt af van de leeftijd van het kind en het type pijn. De richtlijn "Pijnmeting en behandeling bij kinderen" van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde biedt informatie over pijnmeting bij kinderen (Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 2007).

Onder de 7 jaar:

- COMFORT-schaal: Deze schaal observeert acht aspecten van het gedrag van een kind om een algeheel beeld van stress te krijgen. Pijn is één van de factoren die hierbij wordt meegenomen.
- FLACC: Deze schaal richt zich specifiek op de beoordeling van pijn bij kinderen van 0 tot 7 jaar door middel van vijf observaties.
- CHEOPS: De CHEOPS is een observatieschaal die pijn, agitatie en sedatie meet bij jonge kinderen in de intensive care.
- POKis: Deze observatieschaal is ontworpen om pijn te meten bij zuigelingen en jonge kinderen tot 2 jaar oud.
- CHIPPS: Deze schaal is ontworpen om postoperatieve pijn te meten bij kinderen van 2 tot 18 jaar oud.

7 jaar en ouder:

- VAS: Kinderen die 7 jaar of ouder zijn, kunnen zelf hun pijnniveau aangeven op een visuele schaal met schuifbalk of gezichtsafbeeldingen.
- Numerieke schalen: Nummers worden gebruikt om het pijnniveau te representeren, bijvoorbeeld van 0 (geen pijn) tot 10 (ergste pijn).

Zowel de COMFORT-schaal als de FLACC-schaal zijn betrouwbare en valide meetinstrumenten voor pijnbeoordeling bij jonge kinderen (Merkel, 1997; van Dijk, 2000). Echter, vanwege het gebruiksgemak, geven we de voorkeur aan de FLACC-schaal. De FLACC staat voor Face, Legs, Activity, Cry, Consolability en observeert 5 aspecten: gelaatsuitdrukking, beenbewegingen, activiteitsniveau, huilen en troostbaarheid. Elke categorie krijgt een score van 0 tot 2, met een totaalscore van 10. Hogere scores indiceren meer pijn.

5.2. Evaluatie meetinstrumenten

De keuze van geschikte meetinstrumenten in het onderzoek naar osteopathie bij patiënten met cryptorchisme is een uitdaging. Elk instrument heeft zijn voor- en nadelen, en bij de interpretatie van de resultaten moet rekening gehouden worden met de beperkingen van de gekozen methoden. Een combinatie van meetinstrumenten is belangrijk om een completer beeld te krijgen van de effectiviteit van osteopathie als een behandelingsoptie voor cryptorchisme.

Gezien de hierboven genoemde beperkingen, selecteren we de volgende uitkomstmaten:

5.2.1. Primaire uitkomstmaat

De primaire uitkomstmaat is het meten van de testikelpositie in het scrotum. Dit dient klinisch onderzocht en genoteerd te worden door een kinderarts/kinderuroloog.

5.2.2. Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire uitkomstmaten wordt er gekozen voor:

- Kwaliteit van leven: PedsQL
- Pijnklachten: FLACC schaal (bijlage 3)
- Gevonden osteopathische dysfuncties: Osteopathische dysfuncties die tijdens het onderzoek gevonden worden, kunnen vermeld worden op een onderzoeksformulier. Een mogelijk voorbeeld van een onderzoeksformulier is te vinden in bijlage 4.

6. Onderzoeksvoorstel voor het effect van osteopathie bij cryptorchisme

Dit hoofdstuk beschrijft een onderzoeksopzet voor een pilotstudie naar het effect van osteopathie op cryptorchisme. Het onderzoek van Roch, U.(2019) uit een vorig hoofdstuk zal als leidraad dienen. De keuzes die we gemaakt hebben voor deze opzet zullen we zo goed mogelijk motiveren en onderbouwen.

6.1. Onderzoekconcept

Een pilotstudie dient uitgevoerd te worden voordat men overgaat tot grootschaliger onderzoek. Er is 1 recente thesis geschreven over het effect van osteopathie op patiënten met cryptorchisme, namelijk een RCT van Roch (2019). Binnen College Sutherland is er 1 casestudie verschenen van Klücken & de Haan (2004).

Een pilotstudie gebaseerd op dit onderzoeksvoorstel is cruciaal om de haalbaarheid van het groter onderzoek te evalueren. Dit verhoogt de betrouwbaarheid en validiteit van de bevindingen, wat essentieel is voor grootschaliger onderzoek in de toekomst. Het uitvoeren van een pilotstudie sluit aan bij het Researchplan van College Sutherland (2024).

6.2. Doel van de pilotstudie en grootschalig onderzoek

Beoordelen of osteopathische behandeling een effectieve therapiemogelijkheid is bij cryptorchisme vormt het primaire doel van de pilotstudie. De bevindingen van deze pilotstudie zullen vervolgens worden gebruikt om een grootschalig onderzoek op te zetten om de bevindingen definitief te bevestigen. De pilotstudie en het grootschalig onderzoek zullen bijdragen aan het genereren van meer data over de effectiviteit van osteopathie op cryptorchisme en een aanvulling zijn op de resultaten van de onderzoeken besproken in hoofdstuk 4.

De secundaire doelstelling is om bij te dragen aan de wetenschappelijke onderbouwing van het vak osteopathie en zo bij te dragen aan de osteopathische legitimatie. Osteopathie is een steeds populairdere behandelvorm, maar de effectiviteit ervan bij verschillende aandoeningen, waaronder cryptorchisme, is nog onvoldoende bewezen. Onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek is cruciaal om de werking en effectiviteit van osteopathie te beoordelen, los van subjectieve meningen of belangenconflicten. Ondanks de toenemende interesse in osteopathie, ontbreekt er nog steeds robuust wetenschappelijk bewijs om de effectiviteit ervan te bevestigen. Dit leidt tot scepsis en terughoudendheid binnen de reguliere geneeskunde.

Door grootschalig wetenschappelijk onderzoek met een sterke methodologie uit te voeren, kan de betrouwbaarheid en validiteit van osteopathische behandelingen worden vergroot, wat kan leiden tot bredere erkenning en integratie binnen de reguliere zorg. De meeste studies naar osteopathie zijn kleinschalig en beperkt in

reikwijdte. Dit maakt het moeilijk om algemene conclusies te trekken over de effectiviteit van osteopathie en om de bevindingen te generaliseren naar een bredere populatie. Grootschalige studies met een hogere statistische power zijn nodig om definitieve uitspraken te kunnen doen over de waarde van osteopathische behandelingen. De reguliere geneeskunde baseert haar behandelingen op gedegen wetenschappelijk bewijs. Door grootschalig onderzoek uit te voeren met methoden die voldoen aan de strenge normen van de reguliere geneeskunde, kan het vertrouwen en de acceptatie van osteopathie binnen dit gebied worden vergroot. Dit kan leiden tot een betere samenwerking tussen osteopaten en reguliere artsen, ten behoeve van de patiënten. Wetenschappelijk onderzoek draagt niet alleen bij aan de bewijsvoering van osteopathie, maar kan ook leiden tot een verdere ontwikkeling en verfijning van de behandelmethodes.

Door de effectiviteit en werking van osteopathie beter te begrijpen, kunnen osteopaten hun behandelingen optimaliseren en gericht toepassen. Uiteindelijk is het doel van wetenschappelijk onderzoek naar osteopathie het verbeteren van de patiëntenzorg. Door de effectiviteit van osteopathische behandelingen te bevestigen, kunnen patiënten met cryptorchisme en andere aandoeningen meer keuzevrijheid en toegang krijgen tot evidence-based zorg.

6.3. Onderzoeksvraagstelling

In het onderzoek kan worden uitgegaan van de volgende stelling die als nulhypothese (H0) op waarheid getoetst kan worden:

“De osteopathische behandeling bij cryptorchisme heeft geen significant effect op het verloop van een niet-ingedaalde testikel bij jonge kinderen.” Dit betekent dat er geen verschil is in de resultaten bij de eindmeting tussen de interventiegroep en de controlegroep.

De nulhypothese is de hypothese die we aanvankelijk aannemen en die we statistisch toetsen. We verwerpen de nulhypothese alleen als er statistisch bewijs is dat de alternatieve hypothese waarschijnlijker is. In dit geval zou het verwerpen van de nulhypothese betekenen dat osteopathische behandeling een significant effect heeft op de niet-ingedaalde testikel bij kinderen met cryptorchisme.

Alternatieve hypothese (H1):

“De osteopathische behandeling bij cryptorchisme heeft een significant effect op het verloop van een niet-ingedaalde testikel bij jonge kinderen.” Dit betekent dat er een verschil is in de resultaten bij de eindmeting tussen de interventiegroep en de controlegroep.

De alternatieve hypothese is de hypothese die we hopen te bewijzen en is gericht op het effect van de interventie.

6.4. Onderzoeksmodel

Deze pilotstudie zal de principes van een RCT volgen om de haalbaarheid van een toekomstig grootschalig onderzoek naar de effectiviteit van osteopathische behandeling voor cryptorchisme bij jonge kinderen te evalueren. Een randomized controlled trial (RCT) is een type onderzoek in de klinische of medische wetenschap dat wordt gebruikt om de effectiviteit van een nieuwe interventie (bijvoorbeeld een medicijn of behandeling) te evalueren door deze te vergelijken met een placebomiddel of een standaardbehandeling. Het belang van een controlegroep is om de resultaten beter te kunnen beargumenteren ten opzichte van de interventiegroep en om de interne validiteit te waarborgen. Een RCT wordt nog steeds gezien als het krachtigste instrument om de werkzaamheid van een behandeling te toetsen in de geneeskunde en wordt geadviseerd in medische (Röhring et al., 2009) literatuur, osteopathische literatuur (Hoste, 2000) en in het Research Plan van College Sutherland (2024).

6.4.1. Randomisatie

De deelnemers aan de studie worden willekeurig toegewezen aan de interventiegroep of de controlegroep. De patiënten beslissen niet zelf in welke groep zij worden ingedeeld. Dit helpt om ervoor te zorgen dat er geen systematische verschillen zijn tussen de groepen die de resultaten van de studie kunnen beïnvloeden.

6.4.2. Controlegroep

Er wordt gebruik gemaakt van een interventiegroep die een osteopathische behandeling krijgt en een controlegroep. In een RCT is een controlegroep een groep proefpersonen die geen interventie of behandeling ontvangt die wordt onderzocht. De controlegroep dient als vergelijkingsgroep om de effecten van de interventie in de behandelingsgroep te beoordelen. De controlegroep dient vergelijkbaar te zijn met de behandelingsgroep. Zoals net aangehaald in de alinea hierboven dienen demografische kenmerken, medische voorgeschiedenis en andere relevante factoren zo gelijkwaardig mogelijk zijn aan de behandelingsgroep. Dit is van belang om te garanderen dat eventuele verschillen in uitkomsten tussen de groepen te wijten zijn aan de interventie en niet aan andere factoren.

Verskillende types controlegroepen die in RCT's kunnen gebruikt worden

- Placebo-gecontroleerde groep: De controlegroep ontvangt een placebo, een nepmiddel dat geen enkel actief ingrediënt bevat. Dit type controlegroep is vooral geschikt voor studies die de effecten van medicijnen onderzoeken.
- Actieve-controle groep: De controlegroep ontvangt een standaardbehandeling die al gebruikelijk is voor de onderzochte aandoening. Dit type controlegroep kan worden gebruikt om te bepalen of de nieuwe interventie effectiever is dan de standaardbehandeling.

- **Geen-interventiegroep:** De controlegroep ontvangt geen interventie of behandeling. Dit type controlegroep kan worden gebruikt voor studies die de effecten van een nieuwe interventie vergelijken met geen interventie. In deze studie hebben we gekozen voor een wachtlijstgroep als controlegroep om ethische redenen en om de haalbaarheid van de studie te waarborgen. De controlegroep ontvangt de osteopathische behandeling niet onmiddellijk, maar wordt in plaats daarvan op een wachtlijst geplaatst. Ze ontvangen de behandeling op een later tijdstip nadat de behandelingsgroep hun behandelingsfase heeft voltooid en de onderzoeksperiode is afgelopen.

Verloop van de behandelingen

De testikelpositie wordt onderzocht en genoteerd door een kinderarts/kinderuroloog. Na een periode van 6 weken, gelijk met de interventie periode bij de interventie groep, wordt de testikelpositie opnieuw onderzocht en genoteerd door een kinderarts/kinderuroloog. De wachttijd tussen de twee metingen moet voor de interventiegroep en de controlegroep gelijk zijn. Dit minimaliseert de kans op veranderingen in de testikelpositie door natuurlijke oorzaken die de resultaten kunnen beïnvloeden.

Na het 2^e onderzoek van de testikelpositie krijgen ook de deelnemers in de controlegroep 3 osteopathische behandelingen met een interval van 3 weken tussen elke behandeling.

6.4.3. Interventiegroep die de osteopathische behandeling krijgt

De interventiegroep bestaat uit 10 deelnemers die 3 keer behandeld worden met een interval van 3 weken.

Verloop van de behandelingen

Voorafgaand aan de eerste behandeling wordt de testikelpositie onderzocht en genoteerd door een kinderarts/kinderuroloog.

Het 1^e consult bij de osteopaat start met een uitgebreid gesprek om de klachten en medische achtergrond in kaart te brengen, bij het 2^e en 3^e consult is het vraaggesprek beknopter.

Vervolgens voert de osteopaat een grondig lichamenlijk onderzoek uit, waarbij er op zoek gegaan wordt naar bewegingsbeperkingen en spanningen in het lichaam. Op basis van deze bevindingen stelt de osteopaat een op maat gemaakt behandelplan op met manuele technieken die gericht zijn op het optimaliseren van de mobiliteit en lichamenlijke functies. Bij elke behandeling noteert de osteopaat de bevindingen op een onderzoeksformulier (zie bijlage 4).

Na de derde behandeling wordt de testikelpositie opnieuw onderzocht en genoteerd door een kinderarts/kinderuroloog.

6.4.4. Mogelijke osteopathische behandeltechnieken in de interventiegroep

Onderzoek in de osteopathie vereist een andere methodologie dan klassieke onderzoeksmethoden. Om de kernprincipes van osteopathie te respecteren, is het belangrijk om onderzoek te baseren op flexibele en individueel gerichte behandeltechnieken in plaats van (semi)gestandaardiseerde protocollen. Osteopathie richt zich op de unieke patiënt en diens individuele klachtenpatroon, wat moeilijk te vatten is in gestandaardiseerde protocollen. In plaats van te focussen op het effect van een specifieke techniek, ligt de nadruk op het bestuderen van osteopathie als geheel. Gestandaardiseerde technieken kunnen deze holistische benadering beperken.

Voor deze vorm van studie adviseren Hoste (2000) en het Researchplan 2020-2030 (2024) de black-box-methode. In de context van medisch onderzoek verwijst de term "black-box methode" naar een benadering waarbij de interne werking van de behandeling of het mechanisme achter de effecten niet expliciet wordt onderzocht. In plaats daarvan ligt de focus op het observeren en meten van de uitkomsten of veranderingen bij de patiënt na de behandeling. De black-box methode is geschikt voor deze studie vanwege de complexiteit van de mogelijke mechanismen achter osteopathie.

Osteopathische behandeling van het viscerale systeem

Osteopathische behandeling van organen richt zich op het herstellen van de normale functie en beweeglijkheid van organen die door disfunctie of compensatiemechanismen in het lichaam zijn aangetast. Een orgaan kan gemobiliseerd worden met behulp van het diafragma, indirect en directe technieken (Helsmoortel et al., 2002, p.93).

Indien een orgaan door andere delen van het lichaam, bijvoorbeeld het pariëtale systeem, wordt gecompenseerd, moet het orgaan eerst zijn autonomie herwinnen. Fixaties in het pariëtale systeem die door langdurige compensatie zijn ontstaan, moeten ook worden behandeld (Helsmoortel et al., 2002, p. 110). Als een orgaan niet meer kan worden gecompenseerd, zal het zijn positie verliezen door spanningsverlies en kan er sprake zijn van ptose. In dat geval richt de behandeling zich op het herstellen van de intrinsieke en extrinsieke motiliteit (Helsmoortel et al., 2002, p. 60).

Osteopathische behandeling van het pariëtale systeem

Osteopathische behandeling van het pariëtale systeem omvat diverse technieken gericht op het oplossen van een somatische dysfunctie, gericht op het herstellen van normale functie en beweeglijkheid van gewrichten, spieren, bindweefsel en zenuwen. De uitvoering van de technieken varieert afhankelijk van de specifieke techniek en de te behandelen regio. De therapeut selecteert de meest geschikte technieken op basis van de individuele klachten en bevindingen van de patiënt.

Toegepaste technieken:

- **Spier-Energie-Techniek (MET):** De patiënt spant actief een spier aan terwijl de therapeut weerstand biedt. Op die manier wordt de mobiliteit van gewrichten en de spanning in spieren en bindweefsel verbeterd (Greenman, 2000, p. 116). De MET-techniek is gebaseerd op het principe van reciproque inhibitie. Dit betekent dat activatie van een spier de spanning in de antagonistische spier kan verminderen.
- **Balanced Ligamentous Tension-Techniek (BLT):** Deze techniek richt zich op het herstellen van de balans in ligamenten. De therapeut beweegt het lichaam van de patiënt totdat een punt van optimale spanning en comfort wordt bereikt. De therapeut houdt deze positie vast totdat de spanning in de ligamenten vermindert (Mitha et al., 2006, pp. 200-201). De BLT-techniek is gebaseerd op het concept van fasciale continuïteit. Dit betekent dat alle structuren in het lichaam met elkaar verbonden zijn via bindweefsel.
- **Myofasciale Release-Techniek (MFR):** De therapeut oefent druk en rekking uit op bindweefsel (fascia). De druk en rekking worden in verschillende richtingen toegepast om alle lagen van het bindweefsel te bereiken om verklevingen en spanning in bindweefsel te verminderen (Chila, 2010, pp. 710-711). De MFR-techniek is gebaseerd op het principe van visco-elasticiteit. Dit betekent dat bindweefsel langzaam kan vervormen en terugkeren naar zijn oorspronkelijke vorm.
- **Zenuwmobilisatie:** Pijn, tintelingen en andere zenuwklachten kunnen verminderd worden door de beweeglijkheid van zenuwen te verbeteren.
- **Mobiliserende gewrichtstechnieken:** Deze technieken vergroten de bewegingsvrijheid van gewrichten (Greenman, 2000, p.111). De therapeut beweegt het gewricht herhaaldelijk tot aan de rand van de bewegingsvrijheid. Mobiliserende gewrichtstechnieken dienen altijd binnen de grenzen van de fysiologische bewegingsvrijheid te worden uitgevoerd om overbelasting of beschadiging van het gewricht te voorkomen. De bewegingen kunnen passief of met actieve participatie van de patiënt worden uitgevoerd.
- **Behandeling van de lies:** De therapeut brengt een vinger voorzichtig in het lieskanaal en mobiliseert tegelijkertijd de teelbal met de andere hand (Altmeyer et al., 2012, p. 821).

Osteopathische behandeling van het craniosacrale systeem

Het primaire respiratoire mechanisme (PRM) speelt een cruciale rol in de craniale biomechanica en beïnvloedt diverse fysiologische processen. Om verandering in het PRM te bewerkstelligen, kan er worden gewerkt met verschillende factoren die dit mechanisme beïnvloeden.

Belangrijke factoren die het P.R.M. beïnvloeden:

- Liquorfluctuatie: De stroming van cerebrospinale vloeistof (liquor) in het craniale systeem is van essentieel belang voor het PRM. De CV4-techniek, beschreven door Liem (2001, pp. 357-360), kan een homeostatische invloed op de liquorfluctuatie uitoefenen en zo het PRM beïnvloeden. Deze techniek kan zowel op het cranium als op het sacrum worden toegepast.
- Mobiliteit van de schedelbeenderen: De beweeglijkheid van de afzonderlijke schedelbeenderen, die met elkaar verbonden zijn via intraspinale en intracranieële membranen, is nodig voor een optimaal functioneren van het PRM. Technieken zoals de spread- en lifttechnieken, uitgevoerd op het os frontale, os parietale of os temporale, kunnen de mobiliteit van de membranen en de naden verbeteren en zo het PRM beïnvloeden (Liem, 2001, p. 457). De V-Spread-techniek, beschreven door Liem (2001, pp. 536-538), kan eveneens worden toegepast om de naden te mobiliseren. Hierbij wordt een fluctuatiegolf in de liquor opgewekt, die het weefsel in het gebied van de naad ontspant en de beweeglijkheid verbetert.
- Synchronodrosis spheo-basilaris (SSB): Een verstoorde balans in de synchronodrosis spheo-basilaris (SSB) kan het PRM negatief beïnvloeden. Het principe van het Point of Balance, beschreven door Altmeyer et al. (2012, p. 376), richt zich op het herstellen van de optimale positie van het SSB. In de positie waarin membraneuze spanningen in het best mogelijke evenwicht ten opzichte van elkaar staan, wordt de SSB vastgehouden totdat er een verbetering van de beweeglijkheid en een vermindering van spanningen waarneembaar is.

6.4.5. Blinderen

Blinding is een methode om de objectiviteit van de resultaten te waarborgen en de invloed van subjectieve factoren, zoals bias en placebo-effecten, te minimaliseren, wat leidt tot betrouwbaardere en meer valide resultaten. In een dubbelblind onderzoek zijn noch de onderzoekers, noch de deelnemers op de hoogte van wie in de interventiegroep en wie in de controlegroep zit. In een enkele blinding kunnen osteopaten geblindeerd worden, terwijl deelnemers op de hoogte zijn van hun groepsindeling of omgekeerd, dat deelnemers geblindeerd worden terwijl behandelaars op de hoogte zijn. In deze studie kiezen we voor een enkelblind onderzoek met enkel geblindeerde behandelaars.

6.4.6. Behandelingsprotocol van de pilotstudie

De pilotstudie zal 20 deelnemers omvatten, gelijk verdeeld over de interventie- en controle groep, conform de richtlijnen van het Research Plan (2024).

De interventiegroep bestaat uit 10 deelnemers die 3 osteopathische behandelingen krijgen met een interval van 3 weken. Elke behandeling duurt 45 minuten-1 uur. De behandelingen worden uitgevoerd door een nog nader te bepalen aantal gekwalificeerde osteopaten (al dan niet in opleiding en onder supervisie van een ervaren osteopaat).

De controlegroep bestaat uit 10 deelnemers die tijdens de interventieperiode geen behandeling krijgen.

Voor- en nabehandelingsmetingen van testikelpositie, kwaliteit van leven en pijnklachten worden verzameld. Ook de gevonden dysfuncties en bijwerkingen en complicaties worden bijgehouden.

De bevindingen van de pilotstudie zullen worden gebruikt om het ontwerp en de methodologie van een toekomstige grootschalige studie te verfijnen.

6.5. Onderzoekspopulatie

Om een relevant en betrouwbaar onderzoek naar het effect van osteopathische behandeling op cryptorchisme uit te voeren, is het belangrijk om duidelijke in- en exclusiecriteria te definiëren. Deze criteria bepalen welke deelnemers wel of niet aan het onderzoek mogen deelnemen.

6.5.1. Inclusiecriteria

- Leeftijd: jongens tussen 6 maanden en 6 jaar. Uit studies blijkt dat de meeste patiënten met een niet-ingedaalde testikel pas na de leeftijd van 12 tot 18 maanden worden gediagnosticeerd (O'Kelly, 2022).
- Diagnose: Gediagnosticeerd met unilateraal cryptorchisme, gebaseerd op klinisch onderzoek door middel van palpatie door een arts
- Testikelpositie: palpabele, niet-ingedaalde testikels
- Het is belangrijk voor het invullen van vragenlijsten en informatieverstrekking dat de wettelijke voogd van de patiënt en de patiënt zelf (afhankelijk van de leeftijd) Nederlands kan spreken, lezen, schrijven en begrijpen
- Informed consent: schriftelijke informed consent van de wettelijke voogd na volledige uitleg van het onderzoeksprotocol

6.5.2. Exclusiecriteria

Bij één of meer van de volgende criteria mag de patiënt niet deelnemen:

- Leeftijd: jongens jonger dan 6 maanden of ouder dan 6 jaar
- Niet-tastbare teelballen: alle testikelposities met niet-tastbare teelballen worden uitgesloten omdat de aanwezigheid van een teelbal niet kan worden bevestigd
- Geen eerdere operaties: geen eerdere operaties voor cryptorchisme aan de te behandelen testikel. Een laparoscopie voor deelname om te zien of er sprake is van cryptorchisme is wel toegestaan gezien dit de gouden standaard is voor het stellen van een diagnose bij niet-palpabele NST (Penson, 2013; Komarowska, 2015; Shin, 2020; Yu, 2018).
- Andere aandoeningen:
 - Aangeboren afwijkingen van het urogenitale systeem zoals het Prune-Belly syndroom
 - Hormonale aandoeningen, zoals hypogonadisme of hypergonadotrope hypogonadisme
 - Genetische aandoeningen; het syndroom van Down of het syndroom van Klinefelter
 - Infecties of ontstekingen van de testikel(s) of het scrotum
 - Trauma aan de testikel(s) of het scrotum
 - Maligniteiten van de testikel(s)
 - Systemische aandoeningen die de testikel(s) of het hormonale systeem kunnen beïnvloeden, zoals nierfalen, chronische leveraandoeningen of diabetes mellitus
- Medicatie: gebruik van medicatie die de testikel of het hormonale systeem kan beïnvloeden, zoals corticosteroïden, chemotherapie of anti-androgenen
- Neurologische aandoeningen (die behandeld worden met steroïden of opiaten)
- Deelname aan andere onderzoeken: deelname aan andere klinische trials die de resultaten van het huidige onderzoek kunnen beïnvloeden.
- Geen psychische aandoeningen van de wettelijke voogd: geen significante psychische aandoeningen die de therapietrouw kunnen beïnvloeden
- Om goed te kunnen beoordelen wat het effect kan zijn van osteopathie op cryptorchisme, is het belangrijk dat de patiënt geen andere alternatieve of complementaire therapieën volgt zoals acupunctuur of hormonale therapie

6.6. Uitkomstmaten en meetinstrumenten

Om de nulhypothese te testen, die stelt dat osteopathische behandeling bij cryptorchisme geen significant effect heeft op het verloop van een niet-ingedaalde testikel bij jonge kinderen, zijn meetinstrumenten nodig.

Het is belangrijk om te bepalen of osteopathische behandelingen de daling van de testikels kunnen bevorderen en resulteren in de terugkeer van de niet-ingedaalde testis naar het scrotum.

6.6.1. Primaire uitkomstmaat

De primaire uitkomstmaat is het meten van de testikelpositie in het scrotum. Dit dient klinisch onderzocht en genoteerd te worden door een kinderarts/kinderuroloog.

6.6.2. Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire uitkomstmaten wordt er gekozen voor:

- Kwaliteit van leven: PedsQL
- Pijnklachten: FLACC
- Gevonden osteopathische dysfuncties: Osteopathische dysfuncties die tijdens het onderzoek gevonden worden, kunnen vermeld worden op een onderzoeksformulier. Een mogelijk voorbeeld van een onderzoeksformulier is te vinden in bijlage 4.

6.7. Follow-up

In medisch onderzoek verwijst een follow-up naar het proces waarbij onderzoekers deelnemers van een studie na de initiële interventie volgen en evalueren na verloop van tijd. Een follow-up kan worden uitgevoerd omwille van controle van de behandelingseffectiviteit, om na te gaan hoe goed een behandeling op lange termijn werkt. Follow-up kan helpen bij het identificeren van latere complicaties van cryptorchisme, zoals onvruchtbaarheid. Het volgen van patiënten na een behandeling kan ook helpen bij het identificeren van eventuele bijwerkingen die zich kunnen voordoen nadat de behandeling is gestart.

Om zuivere resultaten te bekomen, wordt de follow-up enkel uitgevoerd bij deelnemers die geen andere behandelingen voor cryptorchisme hebben gehad tussen de laatste osteopathische sessie en de follow-up momenten. De follow-up momenten kunnen plaatsvinden op 3, 6 en 12 maanden na de laatste osteopathische behandeling. Dit schema biedt ook de mogelijkheid om te monitoren voor re-ascensie (het opnieuw opstijgen van de testikel) na de behandeling. Een vervolgonderzoek op de leeftijd voor de puberteit en na de puberteit zou eveneens een meerwaarde bieden doch brengt dit extra kosten en tijd met zich mee. Het is belangrijk om deze factoren af te wegen tegen de potentiële voordelen van de lange termijn follow-up.

Volgende data kan verzameld worden op de follow-up momenten:

- Testikelpositie: klinisch onderzocht en genoteerd door een kinderarts/kinderuroloog
- Kwaliteit van leven: PedsQL vragenlijst om de kwaliteit van leven te beoordelen na de osteopathische behandelingen
- Pijnklachten: FLACC schaal en VAS
- Bijwerkingen: vragenlijst om eventuele bijwerkingen van de osteopathische behandelingen te registreren

6.8. Uitvoering en organisatie van het onderzoek

Het is mijn ambitie om dit onderzoeksprotocol te laten dienen als springplank voor toekomstig onderzoek naar de effectiviteit van osteopathie bij patiënten met cryptorchisme. Ik hoop dat andere onderzoekers deze opzet zullen gebruiken als leidraad voor vervolgstudies, waarmee we een waardevolle bijdrage kunnen leveren aan de osteopathische praktijk.

Het creëren van een netwerk van professionals is cruciaal voor de succesvolle organisatie en uitvoering van dit onderzoek. Dit netwerk zal kinderartsen en kinderurologen omvatten voor de rekrutering van deelnemers met cryptorchisme, en osteopaten die bereid zijn om als behandelaars binnen het onderzoek op te treden. Mogelijke partners voor de rekrutering van osteopaten zijn postgraduaatopleidingen zoals osteopathie bij baby's (FICO, Antwerpen), osteopathie bij kinderen (IAO, Antwerpen) en postgraduate osteopathie bij kinderen (Pantha Rhei, Rijen)

7. Conclusie

Het centrale thema van deze thesis is het ontwerpen van een degelijk onderzoeksopzet om de effecten van osteopathie bij patiënten met cryptorchisme te evalueren. Dit doel wordt bereikt door beantwoording van de hoofdvraag: "Wat is een gedegen onderzoeksopzet om de effecten van osteopathie bij patiënten met cryptorchisme te meten?". We benaderen deze hoofdvraag via deelvragen.

7.1. Definitie cryptorchisme en reguliere behandeling

Cryptorchisme is een medische aandoening waarbij een of beide testikels van een mannelijke baby niet in het scrotum zijn ingedaald bij de geboorte en is een veelvoorkomend probleem bij jonge kinderen. De exacte oorzaak van cryptorchisme is onbekend, maar verschillende factoren kunnen het risico verhogen, zoals vroeggeboorte (prematuuriteit), laag geboortegewicht, intra-uteriene groeivertraging, familiegeschiedenis van cryptorchisme en roken tijdens de zwangerschap. Het primaire symptoom van cryptorchisme is het niet kunnen voelen van één of beide testikels in het scrotum en wordt meestal ontdekt door middel van palpatie tijdens een routineonderzoek bij de geboorte of kort daarna.

De behandeling van cryptorchisme hangt af van de leeftijd van het kind en de ernst van de aandoening. In sommige gevallen dalen niet-ingedaalde testikels vanzelf af in het eerste levensjaar en kan een arts adviseren om tot die tijd af te wachten vooraleer er ingrijpende behandelingen worden overwogen. Hormoonbehandelingen, zoals het toedienen van humaan choriongonadotrofine (hCG) of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), kunnen worden gebruikt om de testikel te helpen afdalen maar de effectiviteit is beperkt en controversieel. Het kan in sommige gevallen worden overwogen, vooral als een tijdelijke oplossing gewenst is of als de ouders of artsen liever eerst een minder invasieve behandeling proberen. Orchidopexie is de meest gebruikelijke en effectieve behandeling voor cryptorchisme en wordt idealiter uitgevoerd wanneer het kind tussen de 6 maanden en 18 maanden oud is. Het heeft een hoog slagingspercentage en wordt beschouwd als de gouden standaard voor de behandeling van niet-ingedaalde testikels. De operatie vermindert het risico op toekomstige complicaties, zoals vruchtbaarheidsproblemen en testiculaire kanker. Na de behandeling is regelmatige follow-up nodig om ervoor te zorgen dat de testikel goed functioneert en om eventuele complicaties tijdig op te sporen.

7.2. Wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van complementaire geneeswijzen

Er bestaat een breed scala aan complementaire geneeswijzen, elk met eigen filosofieën en behandelmethoden. Er is geen wetenschappelijke literatuur die het gebruik van complementaire geneeswijzen voor de behandeling van cryptorchisme ondersteunt.

Hoewel complementaire geneeswijzen, zoals acupunctuur en kruidentherapie, vaak worden toegepast bij fertiliteitsproblemen in het algemeen, is er op dit moment geen wetenschappelijk bewijs om te concluderen dat ze de fertiliteit bij mannen met cryptorchisme verbeteren. Ondanks dit gebrek aan direct bewijs, is het mogelijk dat deze therapieën een rol kunnen spelen bij het verbeteren van de spermakwaliteit- en kwantiteit, en daarmee de impact van cryptorchisme op de vruchtbaarheid kunnen verminderen.

Meer onderzoek is nodig om de effectiviteit van complementaire geneeswijzen bij de behandeling van cryptorchisme te bepalen.

7.3. Onderzoek naar het effect van osteopathie

Er zijn 2 masterscripties geschreven die wijzen op mogelijke voordelen van osteopathie bij cryptorchisme.

De gerandomiseerde, gecontroleerde studie van Roch (2019) hebben we beoordeeld met behulp van de Jadad-schaal en biedt matig bewijs over de effectiviteit van osteopathie bij cryptorchisme.

Er zijn enkele zwakke punten in de studie:

- Kleine steekproefgrootte van 26 deelnemers. Een kleine steekproef is niet betrouwbaar om algemene uitspraken te doen over de populatie.
- Er waren geen follow-up momenten waarop langetermijn effecten van osteopathie onderzocht werden.
- De studie was niet geblindeerd. Dit betekent dat de deelnemers en de onderzoekers wisten wie osteopathie kreeg en wie niet. Dit kan leiden tot bias in de resultaten.

De casestudie van Klücken en de Haan (2004) biedt waardevolle inzichten maar is niet generaliseerbaar naar een grotere populatie en vereist meer onderzoek om definitieve conclusies te trekken.

7.4. Meetinstrumenten voor de effecten van de osteopathische behandeling

De keuze van meetinstrumenten in het onderzoek naar de effecten van osteopathie bij cryptorchisme is een uitdaging. Op basis van de analyse van de voor – en nadelen van meetinstrumenten die kunnen gebruikt worden bij cryptorchisme, beschreven in hoofdstuk 5, worden de volgende primaire – en secundaire uitkomstmaten gehanteerd:

Primaire uitkomstmaat

De primaire uitkomstmaat is de meting van de testikelpositie in het scrotum. Deze meting dient klinisch te worden uitgevoerd en genoteerd door een kinderarts of kinderuroloog.

Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire uitkomstmaten zijn de volgende meetinstrumenten aan te bevelen:

- Kwaliteit van leven: PedsQL
- Pijnklachten: FLACC-schaal
- Gevonden osteopathische dysfuncties: deze worden gedocumenteerd op een gestandaardiseerd onderzoeksformulier. Een mogelijk voorbeeld van een dergelijk onderzoeksformulier is te vinden in bijlage 4.

Toepassing van de meetinstrumenten

De meetinstrumenten worden op verschillende manieren ingezet om de effectiviteit van osteopathische behandeling te evalueren:

- Pre- en postbehandeling metingen: De scores van de patiënt worden vóór en na de behandeling gemeten om verandering te bepalen.
- Vergelijking met controlegroep: De resultaten van de behandelgroep worden vergeleken met die van de controlegroep die geen behandeling ontvangt.
- Longitudinale studies: Patiënten worden gedurende een langere periode gevolgd om de langetermijneffecten van de osteopathie behandeling te beoordelen. De scores van de patiënt worden gemeten op follow-up momenten.

7.5. Onderzoeksofzet om de effecten van osteopathie bij cryptorchisme te meten

In dit onderzoek gaan we uit van de volgende nulhypothese (H0): “De osteopathische behandeling bij cryptorchisme heeft geen significant effect op het verloop van een niet-ingedaalde testikel bij jonge kinderen.” Dit betekent dat we ervan uitgaan dat osteopathische behandeling geen invloed heeft op de resultaten van de niet-ingedaalde testikel bij kinderen met cryptorchisme.

Als alternatieve hypothese (H1) hanteren we de stelling: “De osteopathische behandeling bij cryptorchisme heeft een significant effect op het verloop van een niet-ingedaalde testikel bij jonge kinderen.” We verwachten dat osteopathische behandeling een positief effect heeft op de niet-ingedaalde testikel, wat wijst op een verbetering van de afdaling bij kinderen met cryptorchisme.

Om de haalbaarheid, praktische aspecten en datakwaliteit van een toekomstige grootschalige studie te evalueren, wordt een pilotstudie voorgesteld met als kenmerken:

- Steekproefgrootte van ten minste 20 deelnemers, gelijk verdeeld over de interventie-en controlegroep.
- Insluitings- en uitsluitingscriteria zijn vastgelegd (zie hoofdstuk 6).
- Gerandomiseerde indeling van de patiënten in 2 groepen
- Onderzoekers zijn geblindeerd.
- 10 patiënten in de interventiegroep die 3 keer osteopathisch behandeld worden met een interval van 3 weken (black-box methode).
- 10 patiënten in de controlegroep die geen behandeling krijgen (waiting-list design).
- Testikelpositie, kwaliteit van leven, pijnklachten worden gebruikt als meetinstrumenten.
- De follow-up momenten vinden plaats op 3, 6 en 12 maanden na de laatste osteopathische behandeling. Op de follow-up momenten worden, naast de bovengenoemde uitkomstmaten, ook eventuele bijwerkingen en complicaties genoteerd.

De bevindingen van de pilotstudie zullen worden gebruikt om het ontwerp en de methodologie van een toekomstige grootschalige studie te verfijnen.

8. Discussie en aanbevelingen

8.1. De keuze van meetinstrumenten

De keuze van meetinstrumenten in onderzoek naar osteopathie bij cryptorchisme is een uitdaging. Elk instrument heeft zijn voor- en nadelen, en de interpretatie van de resultaten moet rekening houden met de beperkingen van de gekozen methoden. Palpatie is de meest directe manier om de positie en afdaling van de testikels te beoordelen. Echter, deze methode is subjectief en kan beïnvloed worden door de ervaring van de onderzoeker, wat kan leiden tot inconsistente metingen en variabiliteit in de resultaten. Enerzijds kunnen echografie en MRI gedetailleerde beelden van de testikels en omliggende structuren weergeven, anderzijds is beeldvorming kostbaar en brengt stralingsblootstelling met zich mee, wat ethische bezwaren kan oproepen, vooral bij jonge kinderen. Het meten van hormoonspiegels, zoals testosteron, kan nuttig zijn om de endocriene functie van de testikels te evalueren gezien het vermoedelijk ontstaansmechanisme van cryptorchisme. Echter, meer onderzoek is nodig om de rol van hormonen volledig te doorgronden. Daarnaast zijn hormoonbepalingen kostbaar, wat grootschalig onderzoek belemmert. Vragenlijsten over de kwaliteit van leven kunnen inzichten geven in de impact van cryptorchisme en het effect van de osteopathie behandeling op het dagelijks leven van het kind en diens familie. Echter, er is geen specifieke vragenlijst voor patiënten met cryptorchisme. Pijn kan geëvalueerd worden maar is wellicht geen prominent symptoom bij cryptorchisme, waardoor pijn scores mogelijk niet de meest gevoelige indicator van verandering zijn.

8.2. Keuze van de controlegroep

In deze studie kiezen we voor een controlegroep die geen interventie of behandeling ontvangt en werken we met een wachtlijstgroep. In een wachtlijstgroep als controlegroep staan deelnemers op de wachtlijst voor een behandeling te ontvangen nadat de onderzoeksperiode afgelopen is. We kiezen voor dit design omwille van ethische redenen en om de haalbaarheid van de studie te waarborgen. Te lang wachten met de behandeling van cryptorchisme kan leiden tot complicaties zoals onvruchtbaarheid en testiculaire kanker. Onze keuze van een wachtlijstgroep erkent de voordelen van tijdige interventie en minimaliseert de financiële lasten van het onderzoek. Een nadeel aan een wachtlijstgroep als controlegroep in dit geval, is dat het kan leiden tot een grotere kans op spontane afdaling van de testikels, waardoor de effectgrootte van de interventiegroep wordt onderschat.

Het geven van een placebogroep, in dit geval een fictieve manuele therapie, is niet gemakkelijk uit te voeren. Een placebobehandeling moet realistisch lijken en qua tijdsduur en intensiteit vergelijkbaar zijn met de echte behandeling, terwijl het geen therapeutisch effect heeft. Men kan niet met zekerheid stellen dat een andere manuele

therapie geen invloed zal hebben op de afdaling van testikels. Een placebogroep is ook onethisch. Deelnemers in de controlegroep zouden onterecht geloven dat ze een effectieve behandeling ontvangen, wat ongewenste psychologische effecten kan hebben bij de oudere kinderen en de ouders.

Operatieve ingrepen, de standaardbehandeling voor cryptorchisme, zijn te kostbaar om te implementeren als controlegroep behandeling. Dit zou de haalbaarheid van het onderzoek beperken.

Een combinatie van controlegroepen kan nuttig zijn maar dat is in dit geval niet opportuun.

8.3. Het belang van blinding

Blinding is een belangrijk aspect van het onderzoek om bias te minimaliseren en de betrouwbaarheid van de resultaten te verhogen. In deze studie is het echter complex vanwege de aard van de interventie en de subjectieve metingen.

In een dubbelblind onderzoek weten noch de deelnemers, noch de behandelaars wie tot de interventiegroep en wie tot de controlegroep behoort. Om dit te bekomen kunnen de behandelaars, in dit geval de osteopaten, geblindeerd worden door ze niet te informeren over de groepsindeling van de deelnemers. Dit kan worden bereikt door een gecodeerd systeem te gebruiken voor patiënttoewijzing en door te zorgen dat de behandelaars geen toegang hebben tot de groepslabels van de patiënten. Deelnemers kunnen geblindeerd worden door hen niet te informeren over hun groepsindeling. Dit kan worden bereikt door gebruik te maken van placebobehandelingen voor de controlegroep, echter, zoals reeds vermeld is een placebobehandeling niet ethisch en praktisch niet mogelijk in deze studie. Een andere optie is beknopte informatie meegeven aan de deelnemers maar dan is de vraag of dit wel ethisch is. Is het ethisch aanvaardbaar om deelnemers niet de keuze te geven voor een directe behandeling of een uitgestelde behandeling na 6 weken, rekening houdend met de complicaties van cryptorchisme.

In een enkele blinding kunnen osteopaten geblindeerd worden, terwijl deelnemers op de hoogte zijn van hun groepsindeling of omgekeerd, dat deelnemers geblindeerd worden terwijl behandelaars op de hoogte zijn. Er kan sprake zijn van selectie bias waarbij deelnemers ervoor kiezen om deel te nemen of zich terug te trekken uit de studie op basis van hun groepsindeling, wat leidt tot een onevenwichtige steekproef. Omgekeerd, deelnemers onwetend houden over hun groepsindeling, kan onethisch worden beschouwd.

We raden aan om een enkelblind onderzoek met geblindeerde behandelaars uit te voeren. Dit beperkt de impact van behandelaarsbias op de resultaten. Dit is

praktischer te implementeren dan dubbelblind onderzoek, gezien de ethische en praktische bezwaren van een placebobehandeling voor cryptorchisme. Dit houdt rekening met het recht van deelnemers om op de hoogte te zijn van hun behandeling en de mogelijke voordelen ervan.

8.4. Rechtvaardiging van de black-box methode

De filosofie van osteopathie benadrukt de uniciteit van elke patiënt en vereist een gepersonaliseerde behandelingsbenadering. Dit maakt het opstellen van een gestandaardiseerd behandelingsprotocol, zoals in een 'white-box' methode, onmogelijk. De complexe aard van osteopathische behandelingen maakt het moeilijk om de exacte mechanismen te onderzoeken die leiden tot verbetering bij cryptorchisme.

De black-box methode onthult niet de precieze werking van osteopathie waardoor het moeilijk is om de therapeutische effecten te verklaren. Placebo-effecten kunnen een rol spelen in de resultaten, vooral bij subjectieve uitkomstmaten zoals palpatie, kwaliteit van leven en symptomen. Externe factoren, zoals spontane afdaling van de testikels, kunnen de resultaten beïnvloeden.

Ondanks de beperkingen van de black-box methode, kan deze methode informatie opleveren over de effectiviteit van osteopathie, ongeacht de onderliggende mechanismen. De interpretatie van de onderzoeksresultaten moet rekening houden met de beperkingen van deze methode en de mogelijkheid van placebo-effecten en externe factoren.

8.5. De keuze voor een minimum- en maximumleeftijd

De keuze om kinderen jonger dan 6 maanden uit te sluiten van de studie was om vertekening van de resultaten door spontane afdaling te voorkomen. In de meeste gevallen dalen niet-ingedaalde testikels vanzelf in tijdens het eerste levensjaar, met name in de eerste 3 maanden (Braga, 2017; Leslie, 2024; Penson, 2013; Radmayr, 2016; Yu, 2018). De kans dat dit na 6 maanden nog gebeurt is klein (Komarowska, 2015; Shin, 2019). Door kinderen jonger dan 6 maanden uit te sluiten, kunnen we met meer zekerheid stellen dat de observaties in deze studie te wijten zijn aan de osteopathische behandeling en niet aan een natuurlijk beloop.

De inclusie van kinderen tot zes jaar in de studie gaat in tegen de aanbeveling van de urologische richtlijnen om een operatie van cryptorchisme uit te voeren vóór het eerste levensjaar of anderhalf jaar (Brage, 2017; Chan, 2013; Zhang, 2020). Echter, uit diverse studies blijkt dat slechts een klein percentage van de jongens vóór de leeftijd van 12 maanden wordt behandeld (O'Kelly, 2022). Een latere maximale leeftijd biedt de mogelijkheid voor een grotere steekproefgrootte. Deelname aan de studie kan dan

plaatsvinden tijdens de wachttijd voor een operatie, waardoor kinderen die al voor een operatie gepland stonden, toch kunnen worden gerecruteerd. Dit zorgt voor een meer representatieve steekproef van kinderen met cryptorchisme, ondanks dat het afwijkt van de behandelingsrichtlijnen. Op te merken is dat de follow-up van deze kinderen na de operatie niet mogelijk is, wat een beperking is van de studie.

8.6. Rekruteringsuitdagingen

Een belangrijk punt uit de studie van Roch (2019) was de uitdaging om voldoende patiënten te vinden. De studie werd uitgevoerd in een landelijk gebied, wat het werven van proefpersonen bemoeilijkte. In Nederland is de acceptatie van osteopathische behandeling onder artsen nog niet erg wijdverspreid. Het is belangrijk om kinderartsen en kinderurologen te vinden die de voordelen van osteopathie erkennen en openstaan voor nieuwe inzichten.

8.7. Follow-up

Follow-up maakt het mogelijk om te evalueren of de initiële verbeteringen na osteopathische behandeling behouden blijven op lange termijn. Een minimum follow-up duur van 6 maanden is nodig om te controleren of de testikel in het scrotum blijft. Een langere follow-up van 12 maanden of langer kan waardevol zijn om de langetermijntuitkomsten verder te bestuderen en de relatie met de puberteitsontwikkeling te evalueren. De keuze van follow-up duur hangt af van de onderzoeksdoelstellingen, beschikbare middelen en afweging van voordelen en uitdagingen. Een uitdaging is de financiering van de follow-up periode. Extra follow-up bezoeken vereisen meer middelen voor dataverzameling, analyse en reiskosten voor deelnemers. Onderzoekers en deelnemers moeten ook extra tijd investeren in de follow-up bezoeken. Te veel follow-up bezoeken kunnen een te grote belasting vormen voor deelnemers, waardoor de kans op uitval toeneemt. Het is belangrijk om deze factoren af te wegen tegen de potentiële voordelen van de langetermijn follow-up. Om kosten te drukken kan gedacht worden aan een selectieve follow-up, waarbij een subgroep van deelnemers wordt geselecteerd voor de langetermijn follow-up, of een verkorting van follow-up bezoeken waarbij de bezoeken minder uitgebreid zijn en er minder data wordt verzameld.

Literatuurlijst

Wetenschappelijke artikelen

Anand, S., Krishnan, N., & Pogorelić, Z. (2021). Utility of laparoscopic approach of orchiopexy for palpable cryptorchidism: A systematic review and meta-analysis. *Children*, 8(8), 677.

<https://doi.org/10.3390/children8080677>

Barthold, J. S., Reinhardt, S., & Thorup, J. (2016). Genetic, maternal, and environmental risk factors for cryptorchidism: An update. *European Journal of Pediatric Surgery*, 26(5), 399-408.

<https://doi.org/10.1055/s-0036-1592416>

Bonde, J. P., Flachs, E. M., Rimborg, S., Glazer, C. H., Giwercman, A., Ramlau-Hansen, C. H., Hougaard, K. S., Høyer, B. B., Hærvig, K. K., Petersen, S. B., Rylander, L., Specht, I. O., Toft, G., & Bräuner, E. V. (2016). The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 23(1), 104–125.

<https://doi.org/10.1093/humupd/dmw036>

Bordoni, B., & Escher, A. R., Jr. (2021). Osteopathic principles: The inspiration of every science is its change. *Cureus*, 13(1), e12478.

<https://doi.org/10.7759/cureus.12478>

Braga, L. H., Lorenzo, A. J., & Romao, R. L. P. (2017). Canadian Urological Association-Pediatric Urologists of Canada (CUA-PUC) guideline for the diagnosis, management, and followup of cryptorchidism. *Canadian Urological Association Journal*, 11(7), E251-E260. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4585>

Chan, E., Wayne, C., & Nasr, A. (2014). Ideal timing of orchiopexy: a systematic review. *Pediatric Surgery International*, 30, 87–97.

<https://doi.org/10.1007/s00383-013-3429-y>

Cortes, D., Holt, R., & de Knecht, V. E. (2016). Hormonal aspects of the pathogenesis and treatment of cryptorchidism. *European Journal of Pediatric Surgery*, 26(5), 409-417.

<https://doi.org/10.1055/s-0036-1592415>

Elamo, H. P., Virtanen, H. E., & Toppari, J. (2022). Genetics of cryptorchidism and testicular regression. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 36(1), 101619.

<https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101619>

- Hack, W. W. M., Goede, J., van der Voort-Doedens, L. M., & Meijer, R. W. (2012). Acquired undescended testis: putting the pieces together. *The International Journal of Andrology*, 35(1), 41-5.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01155.x>
- Jadad, A.R., Moore, R.A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D.J., Gavaghan, D.J. & McQuay, H.J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 17(1), 1-12.
[https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
- Goede, J., Hack, W. W. M., Sijstermans, K., van der Voort-Doedens, L. M., Van der Ploeg, T., Meij-de Vries, A., & Delemarre-van de Waal, H. A. (2011). Normative values for testicular volume measured by ultrasonography in a normal population from infancy to adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*, 76(1), 56-64.
<https://doi.org/10.1159/000326057>
- Holmboe, S. A., Beck, A. L., Andersson, A.-M., Main, K. M., Jørgensen, N., Skakkebaek, N. E., & Priskorn, L. (2024). The epidemiology of cryptorchidism and potential risk factors, including endocrine disrupting chemicals. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1343887.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1343887>
- Kolon, T. F., Herndon, C. D. A., Baker, L. A., Baskin, L. S., Baxter, C. G., Cheng, E. Y., Diaz, M., Lee, P. A., Seashore, C. J., Tasian, G. E., & Barthold, J. S. (2014). Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *The Journal of Urology*, 192(2), 337-45.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.005>
- Komarowska, M. D., Hermanowicz, A., & Debek, W. (2015). Putting the pieces together: Cryptorchidism – do we know everything? *J Pediatr Endocrinol Metab*,
<https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0098>
- Mäkelä, J.-A., Koskenniemi, J. J., Virtanen, H. E., & Toppari, J. (2019). Testis development. *Endocrine Reviews*, 40(4), 857-905.
<https://doi.org/10.1210/er.2018-00140>
- Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. (1997). The FLACC: A behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatric Nursing*, 23(3), 293-297.
https://www.researchgate.net/publication/13998379_The_FLACC_A_Behavioral_Scale_for_Scoring_Postoperative_Pain_in_Young_Children
- Miner, S. A., Robins, S., Zhu, Y. J., Keeren, K., Gu, V., Read, S. C., & Zelkowitz, P. (2018). Evidence for the use of complementary and alternative medicines during

fertility treatment: a scoping review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18, 158.

<https://doi.org/10.1186/s12906-018-2224-7>

Mitsui, T. (2021). Effects of the prenatal environment on cryptorchidism: A narrative review. *International Journal of Urology*, 28(9), 882-889.

<https://doi.org/10.1111/iju.14600>

Olivo, S. A., Macedo, L. G., Gadotti, I. C., Fuentes, J., Stanton, T., & Magee, D. J. (2008). Scales to Assess the Quality of Randomized Controlled Trials: A Systematic Review. *Physical Therapy*, 88(2), 156-175.

<https://doi.org/10.2522/ptj.20070147>

O'Kelly, J. A., Breen, K. J., Amoateng, R., Scanlon, L., Redmond, E. J., & Kiely, E. A. (2022). Assessment of referral patterns for boys with suspected undescended testes and identification of risk factors to aid diagnosis. *Journal of Pediatric Surgery*, 20(4), e100-e104.

<https://doi.org/10.1016/j.surge.2021.05.002>

Scales to Assess the Quality of Randomized Controlled Trials: A Systematic Review. *Physical Therapy*, 88(2), 156-175.

<https://doi.org/10.2522/ptj.20070147>

Penson, D, Krishnaswami, S, Jules, A, & McPheeters, ML. (2013). Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. *Pediatrics*, 131(6), e1897–e1907.

<https://doi.org/10.1542/peds.2013-0072>

Radmayr, C., Dogan, H. S., Hoebeke, P., Kocvara, R., Nijman, R., Silay, S., Stein, R., Undre, S., & Tekgül, S. (2016). Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *Journal of Pediatric Urology*, 12(6), 335-343.

<https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.07.014>

Röhrig, B., Prel, J.-B. D., & Blettner, M. (2009). Study Design in Medical Research. *Deutsches Ärzteblatt International*.

<https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0184>

Roychoudhury, S., Chakraborty, S., Choudhury, A. P., Das, A., Jha, N. K., Slama, P., Nath, M., Massanyi, P., Ruokolainen, J. & Kesari, K. K. (2021). Environmental factors-induced oxidative stress: Hormonal and molecular pathway disruptions in hypogonadism and erectile dysfunction. *Antioxidants*, 10(6), 837.

<https://doi.org/10.3390/antiox10060837>

Sakamoto, H., Saito, K., Oohta, M., Inoue, K., Ogawa, Y., & Yoshida, H. (2007). Testicular volume measurement: Comparison of ultrasonography, orchidometry, and water displacement. *Adult Urology*, 69(1), 152-157.

<https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.012>

Sijstermans, K., Hack, W. W. M., Meijer, R. W., & van der Voort-Doedens, L. M. (2007). The frequency of undescended testis from birth to adulthood: A review. *International Journal of Andrology*, 31(1), 1–11.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00770.x>

Smith, C. A., Armour, M., & Ee, C. (2016). Complementary therapies and medicines and reproductive medicine. *Seminars in Reproductive Medicine*, 34(2), 67–73.

<https://doi.org/10.1055/s-0035-1571194>

van Dijk, M., de Boer, J. B., Koot, H. M., Tibboel, D., Passchier, J., & Duivenvoorden, H. J. (2000). The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain*, 84(2-3), 367-377.

[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00239-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00239-0)

Yao, D. F., & Mills, J. N. (2016). Male infertility: Lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian Journal of Andrology*, 18(3), 410–418.

<https://doi.org/10.4103/1008-682X.175779>

Yu, C., Long, C., Wei, Y., Tang, X., Liu, B., Shen, L., Dong, X., Lin, T., He, D., Wu, S., & Wei, G. (2018). Evaluation of Fowler-Stephens orchiopexy for high-level intra-abdominal cryptorchidism: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 60, 74-87.

<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.10.046>

Zhang, K., Zhang, Y., & Chao, M. (2020). Effect of adjunctive hormonal therapy on testicular descent and spermatogenic function among children with cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Hormones*, 20(1), 119-129.

<https://doi.org/10.1007/s42000-020-00244-4>

Theses

Klücken, A., & de Haan, M. (2004). Casestudie naar cryptorchisme.

<https://thesis.college-sutherland.nl>

Roch, U. (2019). Effektivität der osteopathischen Behandlung eines Maldescensus testis bei Kindern zwischen dem 9. Lebensmonat und dem 6. Lebensjahr.

<https://www.osteopathicresearch.com/s/orw/page/welcome>

Hoste, R. (2000). Osteopathie en wetenschappelijk onderzoek. College Sutherland.

Materiaal College Sutherland

Muts, R. (2019). Embryologie: urogenitalis. Syllabus Osteopathie College Sutherland. College Sutherland

Muts, R. (2019). Visceraal: Pelvis Minor Man. Syllabus Osteopathie College Sutherland. College Sutherland

Muts, R. (2022). Visceraal: Ren. Syllabus Osteopathie College Sutherland. College Sutherland.

Researchplan 2020-2030. (2024). Samen sterk naar dynamisch werk. College voor Integrative Geneeswijzen. College Sutherland.

Zwaan, J. (2023). Evolutieleer. Syllabus Osteopathie College Sutherland. College Sutherland.

Boeken

Altmeyer, P., Liem, T., Schleupen, A., & Zweedijk, R. (Hrsg.). (2012). *Osteopathische Behandlung von Kindern* (2nd ed.). Stuttgart: Haug Verlag.

Chila, A. G. (Hrsg.). (2010). *Foundations of Osteopathic Medicine* (3. Auflage). Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Greenman, P. E. (2000). *Lehrbuch der Osteopathischen Medizin* (2. Auflage). Stuttgart: Haug Verlag.

Helsmoortel, J., Hirth, T., & Wühl, P. (2002). *Lehrbuch der viszeralen Osteopathie: peritoneale Organe; 13 Tabellen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Liem, T. (2001). *Kraniosakrale Osteopathie: Ein praktisches Lehrbuch* (3. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Mitha, N. & Moeckel, E. (Hrsg.). (2006). *Handbuch der pädiatrischen Osteopathie*. München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag.

Websites

College Sutherland Amsterdam. (z.d.). [Database Osteopathie]. Geraadpleegd januari tot en met mei 2024, van <https://thesis.college-sutherland.nl/s/database-collegesutherland-amsterdam/page/welkom>

HAN University of Applied Sciences. (z.d.). Libguides: Informatievaardigheden - algemeen: 4: Zoekmethoden. Geraadpleegd december 2023, van <https://libguides.studiecentra.han.nl/informatievaardigheden/zoekmethoden>

Integraal Medisch Centrum. (2022). Cryptorchisme (indalen testis) - Osteopathie, Mesologie, Psychotherapie. Geraadpleegd januari 2024, van <https://integraalmedischcentrum.nl/kennisbank-imc/cryptorchisme/>

Kinderneurologie.eu. (z.d). Geraadpleegd januari 2024, van <https://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/symptomen/niet%20ingedaalde%20zaadbal.php>

Leslie, S. W., Sajjad, H., & Villanueva, C. A. (2024, 5 mei). Cryptorchidism. StatPearls - NCBI Bookshelf. Geraadpleegd maart 2024, van <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470270/>

NWO-Strategie 2023-2026 | NWO. (z.d). NWO. <https://www.nwo.nl/nwo-strategie-2023-2026>

Nieuwe richtlijn niet-scrotale testis. (z.d). Huisarts & Wetenschap. Geraadpleegd februari 2024, van <https://www.henw.org/artikelen/nieuwe-richtlijn-niet-scrotale-testis>

Pijnmeetinstrumenten voor kinderen - Richtlijn - Richtlijndatabase. (z.d.). Geraadpleegd april 2024, van https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/pijnmeting_en_behandeling_bij_kinderen/pijnmeetinstrumenten_voor_kinderen.html

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) | Nederlands Jeugdinstituut. (z.d.). Geraadpleegd april 2024, van <https://www.nji.nl/instrumenten/pediatric-quality-of-life-inventory-pedsql>

Pilot Studies: Common Uses and Misuses. (z.d.). NCCIH. Geraadpleegd april 2024, van <https://www.nccih.nih.gov/grants/pilot-studies-common-uses-and-misuses>

Testis - Osteopathie, Mesologie, Psychotherapie - Integraal Medisch Centrum. (2022, 27 september). Osteopathie, Mesologie, Psychotherapie - Integraal Medisch Centrum. Geraadpleegd januari 2024, van <https://integraalmedischcentrum.nl/kennisbank-imc/testis/>

Lijst met figuren

Figuur voorpagina. Eigen illustratie (2024).

Figuur 1. Eigen illustratie (2024).

Figuur 2: Teixeira, J., Rueda, B. R., & Pru, J. K. (2008). *Uterine stem cells*. In *StemBook* (ed. The Stem Cell Research Community). *StemBook*.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_uterus_differentiates_from_the_fetal_M%C3%BCllerian_ducts..jpg

Figuur 3. Clark, L. (2020).

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GermCellMigration.jpg>

Figuur 4: Eigen illustratie (2024).

Figuur 5: Netter, F.H. (2003). *Atlas of human anatomy* (3rd ed.). East Norwalk, CT: Icon Learning Systems. pagina 369.

Bijlage 1: Jadad Schaal

Item	Description	Roch, U (2019)
Randomization	1 point if randomization is mentioned	1, de beschreven methode is duidelijk en gedetailleerd, met vermelding van de gebruikte instrumenten en procedures.
	1 additional point if the method of randomization is appropriate	1, de beschreven method maakt gebruik van randomisatie dmv enveloppes met groepsattributie. De randomisatiemethode is gepast en voorkomt voorspelling van groepsattributie.
	Deduct 1 point if the method of randomization is inappropriate	
Blinding	1 point if blinding is mentioned	0, de methode is niet beschreven.
	1 additional point if the method of blinding is appropriate	
	Deduct 1 point if the method of blinding is inappropriate	-1, de studie is niet geblindeerd, noch enkelvoudig, noch dubbelblind.
Withdrawals	1 point if the number and the reasons of withdrawal in each group are stated	1, de methode beschrijft uitval van deelnemers in beide groepen.
Points		3

De punten worden opgeteld. Onderzoeken met minder dan drie punten zijn volgens Jadad van slechte kwaliteit.

Bijlage 2: Prader orchidometer



Bijlage 3: FLACC schaal

FLACC Pain Scale (Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability)

Name:		Date:	
Rater:			
<p>Instructions</p> <p>For assessing patients who are awake</p> <ul style="list-style-type: none"> - Begin by observing the patient for at least 2-5 minutes. - Make sure to observe with their legs and body uncovered, if possible. - Reposition the patient or observe their activity. This will help to assess the body for tenseness and tone. - Touch the patient's body to assess for tenseness or tone. - Use the scale below to score each category from 0-2. <p>For assessing patients who are asleep</p> <ul style="list-style-type: none"> - Start by observing the patient for at least 5 minutes or longer. - Make sure to observe their body and legs uncovered. - Reposition the patient if possible. - Touch the patient's body and assess for tenseness and tone. - Use the scale below to score each category from 0-2. 			
FLACC Pain Scale			
Behavior	0	1	2
Face	No particular expression or smile	Occasional grimace or frown, withdrawn, disinterested	Frequent to constant quivering chin, clenched jaw
Legs	Normal position or relaxed	Uneasy, restless, tense	Kicking or legs drawn up
Activity	Lying quietly, normal position, moves easily	Squirming, shifting, back and forth, tense	Arched, rigid or jerking
Cry	No cry (awake or asleep)	Moans or whimpers; occasional complaint	Crying steadily, screams, sobs, frequent complaints
Consolability	Content, relaxed	Reassured by touching, hugging or being talked to, distractible	Difficult to console or comfort
Total score:			4

Bijlage 4: Onderzoeksformulier

Onderzoek: Osteopathie College Sutherland- Co-Therapy

Therapist: _____ **Datum:** _____

Patient: _____ **Sex:** M F

DOB: _____

Notities: _____

SSB:
 Compressie
 Vert Strain- Hoog/Laag
 Lat Strain- Li Re
 Torsie- Li Re
 SB Rot- Li Re
 SB- Li Re

TMG: Li Re
 Condyle Ant/Post
 Compression

Temp. Bones:
 Li Endo/Exo
 Re Endo/Exo

FTS: _____
Rücklauf: _____
FTZ: _____

Globale Tensie:
 Ant/Post Ketting


Ilium: Li: Ant/Post
 Inflair/Outflair
 Re: Ant/Post
 Inflair/Outflair

Sacrum: Bilat: Ant/Post
 Unilat: Ant/Post
 Depressed
 L/L
 R/R
 R/L
 L/R

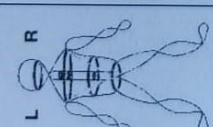
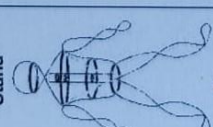
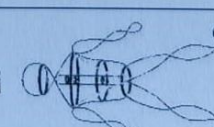
Pubis: Li Re- Sup/Inf Coap.
 Coccyx: Flex/Ext _____

Inhibitie: _____

Wk: C0 _____ **Extrem:** _____ **Thorax:** _____
 C1 _____ **Bov:** _____
 C2 _____ **Ond:** _____
 C3 _____
 C4 _____
 C5 _____
 C6 _____
 C7 _____

Ribs: T1 _____ **Visceral:** 
 T2 _____
 T3 _____
 T4 _____
 T5 _____
 T6 _____
 T7 _____
 T8 _____
 T9 _____
 T10 _____
 T11 _____
 T12 _____

L1 _____
L2 _____
L3 _____
L4 _____
L5 _____

Stand  **Zit**  **Ruglig** 

Akkoord promotor



Auteur: Eliesa Lamote

Promotor: Sacha Prins DO

Titel van de afstudeeropdracht: Literatuurstudie naar cryptorchisme: onderzoeksopzet voor de effecten van osteopathie op de behandeling van cryptorchisme.

Afstudeeropdracht voorgedragen met het oog op het afstuderen aan het Nederlands Academisch College voor Osteopathie (NACO)

Ondergetekende is als promotor/begeleider van bovengenoemde auteur op de hoogte van de opzet, structuur en inhoud van de case/thesis, die ter beoordeling aan het NACO wordt aangeboden ter afsluiting van de opleiding Osteopathie en het behalen van de titel D.O.

Ondergetekende: Sacha Prins DO

Plaats en datum:

30/05/2024

Bornem

Handtekening:

