

Behandelingsmogelijkheden voor de ziekte van Parkinson



Samenvatting. De ziekte van Parkinson is een langzaam progressieve neurodegeneratieve ziekte die zich manifesteert met karakteristieke motorische, maar ook met niet-motorische symptomen. De behandelingsmogelijkheden voor de ziekte van Parkinson bestaan uit medicamenten voor de motorische symptomen alsmede voor de niet-motorische symptomen als cognitieve achteruitgang, depressie, hallucinaties, wanen, obstipatie en kwijlen. Een aantal van deze medicamenten verkeren in de experimentele fase. Daarnaast kunnen lichaamsbeweging en fysieke oefeningen een gunstig effect hebben op zowel de motorische als de niet-motorische symptomen. Logopedisch zijn spraak- en sliktherapie mogelijk, terwijl cognitieve gedragstherapie depressie en angst onder controle kunnen brengen. Stimulering van diepgelegen hersengebieden is de enige chirurgische behandeling die actueel plaatsvindt. Toekomstige chirurgische mogelijkheden zijn genterapie, (stam)celtherapie en toediening van groeifactoren. Wereldwijd wordt onderzoek verricht om de ziekte onder controle te krijgen. Soms worden verrassende ontdekkingen gedaan. Het blijft afwachten of genezing en/of preventie op termijn mogelijk worden.

Baat C de, Stiphout MAE van, Dijk KD van, Berendse HW, Verhoeff MC, Lobbezoo F. Behandelingsmogelijkheden voor de ziekte van Parkinson

Ned Tijdschr Tandheelkd 2019; 126: 127-132

doi: <https://doi.org/10.5177/ntvt.2019.03.18245>

LEERDOELEN

Na het lezen van dit artikel hebt u inzicht in:

- de behandelingsmogelijkheden van de motorische en niet-motorische symptomen
- de farmacologische, therapeutische en chirurgische behandelingsmogelijkheden
- de toekomstige behandelingsmogelijkheden.

INLEIDING

De ziekte van Parkinson is een langzaam progressieve neurodegeneratieve ziekte die zich manifesteert met karakteristieke motorische, maar ook met niet-motorische symptomen. Een vorig artikel, in de oktobereditie van 2018, ging over de pathogenese, de etiologie, de symptomen, de diagnostiek en het beloop van de ziekte (De Baat et al, 2018). Mede gezien de toename van het aantal patiënten met de ziekte van Par-

kinson in de algemene praktijk, is kennis en inzicht in de diverse (typen) behandelingsmogelijkheden belangrijk (tab.1).

Genezing van de ziekte is nog niet mogelijk. Daarom bestaat de behandeling vooral uit bestrijding of onderdrukking van de motorische en de niet-motorische symptomen. Behandeling van de motorische symptomen bestaat primair uit suppletie of substitutie van dopamine. In gevorderde stadia, als de farmacotherapie tekortschiet, kan in sommige gevallen worden gekozen voor een chirurgische behandeling. Daarnaast is er ondersteuning mogelijk door middel van fysiotherapie en logopedie (Fox et al, 2018). De behandelingsmogelijkheden van de niet-motorische symptomen zijn vooralsnog beperkt. Gepoogd wordt deze symptomen farmacologisch te bestrijden of te onderdrukken (Seppi et al, 2011). In het kader van pogingen om het ziekteproces te vertragen of de ziekte te genezen, wordt de laatste jaren veel onderzoek verricht naar gen- en (stam) celtherapie (Man et al, 2018).

Farmacotherapie		
(Type) symptomen	Groep medicamenten	Medicament
Motorisch	Levodopa (combinaties)	Levodopa Levodopa/benserazide Levodopa/carbidopa Levodopa/carbidopa/entacapon Levodopa/carbidopa = IPX066 ^{*EX}
Motorisch	Dopamine-agonisten	Bromocriptine Pergolide Pramipexol Ropinirol Apomorfine Rotigotine
Motorisch	Monoamineoxidase-B-remmers	Selegiline Rasagiline Safinamide
Motorisch	Catechol-O-methyltransferaseremmers	Entacapon Tolcapon Opicapon ^{*EX}
Motorisch	Adenosine-A2A-receptorremmers	Istradefylline ^{*EX} Tozadenant ^{*EX} PBF-509 ^{*EX} ST1535 ^{*EX} ST4206 ^{*EX} V81444 ^{*EX}
Motorisch	Anti-epileptica	Zonisamide ^{*EX}
Cognitief	Cholinesteraseremmers	Donepezil Galantamine Rivastigmine
Depressie	Tricyclische antidepressiva	Amitriptyline Clomipramine Nortriptyline
Depressie	Selectieve serotonineheropnameremmers	Citalopram Dapoxetine Escitalopram Fluoxetine Fluvoxamine Paroxetine Sertraline Venlafaxine
Hallucinaties en wanen	Antipsychotica	Clozapine Quetiapine
Obstipatie	Laxantia	Macrogol Lactulose Psylliumzaad Lubiproston ^{*EX}
Kwijlen	Parasympaticolytica	Glycopyrronium
Kwijlen	Toxinen	Botulinetoxine
Lichaamsbeweging en fysiotherapie		
(Type) symptomen	Behandeling	
Motorisch	Functietraining	
Motorisch	Vaardigheidstraining	
Motorisch	Strategietraining	

Logopedie	
(Type) symptomen	Behandeling
Hypokinetische dysartrie	Lee Silverman Voice Treatment
Hypokinetische dysartrie	Pitch Limiting Voice Treatment
Slikproblemen	Expiratoire spierkrachttraining
Slikproblemen	Video-ondersteunde sliktherapie
Psychologie	
(Type) symptomen	Behandeling
Depressie, angst en slaapproblemen	Cognitieve gedragstherapie
Chirurgie	
(Type) symptomen	Behandeling
Motorisch	Stimulering van diepgelegen hersengebieden
Alle	Gentherapie ^{EX} , inzet op genezing
Alle	(Stam)celtherapie ^{EX} , inzet op genezing
Alle	Toediening van groeifactoren ^{EX} , inzet op genezing
* = niet geregistreerd in Nederland	
^{EX} = experimenteel	

Tabel 1. Overzicht van de behandelingsmogelijkheden voor de ziekte van Parkinson.

BEHANDELING VAN MOTORISCHE SYMPTOMEN

Farmacotherapie

Na het stellen van de diagnose, maar ook in het beloop van de ziekte, is orale suppletie of substitutie van dopamine een primair doel. Omdat dopamine niet de bloed-hersenbarrière kan passeren wordt een precursor van dopamine, levodopa, gebruikt. De omzetting van levodopa in dopamine vindt echter ook al buiten de hersenen plaats, onder andere in gang gezet door het enzym dopadecarboxylase. Om de perifere omzetting tegen te gaan, wordt een decarboxylaseremmer aan levodopa toegevoegd, zodat voldoende levodopa de bloed-hersenbarrière kan passeren (Pahwa en Lyons, 2014).

Een belangrijk probleem bij chronische orale toediening van dopamine is dat fluctuaties in de motorische symptomen ontstaan. Bij pieken in de beschikbare hoeveelheid dopamine treden dyskinesieën op. Bij dalen steken deze motorische symptomen steeds sneller de kop op omdat de dopamine raakt uitgewerkt (wearing-off) (Pahwa en Lyons, 2009). Om meer balans in de motorische symptomen te krijgen, wordt gewerkt met gereguleerde toediening van levodopa, dat wil zeggen dat de werkzame stoffen na inname gedurende langere tijd gelijkmatig vrijkomen. Op dit moment zijn in Nederland orale vormen hiervan beschikbaar die vooral worden toegepast voor de nachtelijke periode. Daarnaast bestaat de mogelijkheid van gereguleerde toediening in de vorm van een gel die via een zogenoemde percutane jejunumstomiekatheter geleidelijk en direct in de dunne darm wordt gebracht (Duodopa[®]) (Wirdefeldt et al, 2016). Sinds enige tijd wordt geëxperimenteerd met een nieuwe combinatie van levodopa en carbidopa, IPX066 genoemd. De eerste ervaringen hiermee in zowel de vroege als de gevorderde fasen van de ziekte zijn veelbelovend (Waters et al, 2015).

Een andere of aanvullende benadering in het beginstadium van de ziekte is stimulering van de postsynapti-

sche dopamine-D2-receptoren in het corpus striatum van de hersenen door dopamine-agonisten (Pahwa en Lyons, 2009). Apomorfine is een dopamine-agonist die subcutaan, incidenteel met een injectiespuit of gereguleerd via een pomp, kan worden toegediend. Hiervoor bestaat een indicatie als de orale toediening van levodopa constant problemen blijft opleveren in de vorm van dyskinesieën en wearing-off. De behandeling met apomorfine is aanvullend op de orale toediening van levodopa en zou ook een gunstige invloed hebben op sommige niet-motorische symptomen (Trenkwalder et al, 2015). Rotigotine is een dopamine-agonist die via een op de huid geplakte pleister transdermaal kan worden toegediend. Hiermee is de afgifte vrij constant. Een systematisch literatuuronderzoek en een meta-analyse hebben aangetoond dat dit medicament goed werkt, maar ook bijwerkingen heeft. De meest voorkomende bijwerking bestaat uit huidreacties door de pleister, gevolgd door misselijkheid en slaperigheid (Zhou et al, 2013).

Naast dopamine-agonisten worden MAO-remmers toegepast die selectief de enzymgroep monoamineoxidase remmen en daarmee de afbraak van dopamine tegengaan. In het beginstadium van de ziekte kunnen MAO-B-remmers als monotherapie worden gebruikt. In latere fasen worden ze toegepast om de werking van levodopa te versterken (Pahwa en Lyons, 2014). Afbraak van dopamine, door het enzym catechol-O-methyltransferase (COMT), kan eveneens worden tegengegaan door zogenoemde COMT-remmers (Müller, 2010; Reichmann en Emre, 2012).

Amantadine heeft een antagonistische werking op de neurotransmitter glutamaat. Initieel werd het vooral gebruikt in de vroege fase van de ziekte omdat het in geringe mate de motorische symptomen onderdrukte. Tegenwoordig wordt amantadine vooral voorgeschreven aan jongere patiënten om dyskinesieën als bijwerking van levodopa te bestrijden. Bij 60 tot 70% van een groep mensen met de

ziekte van Parkinson die te maken hadden met dyskinesieën, bleek amantadine een effectief medicament (Sawada et al, 2010). Vooral bij oudere patiënten moet echter rekening worden gehouden met bijwerkingen als verwardheid, verergering van hallucinaties, hartkloppingen, misselijkheid, xerostomie, zwelling van de voeten en obstipatie (Crosby et al, 2003).

Andere neurotransmitters dan dopamine zijn ook betrokken bij de pathofysiologie van de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson, waaronder adenosine. Remming van de adenosine-A2A-receptoren in hersenneuronen kan een gunstig effect hebben op de symptomen van de ziekte. Daarom zijn zogenoemde adenosine-A2A-receptorremmers ontwikkeld. Van deze medicamenten zijn veelbelovende resultaten gerapporteerd. In Nederland zijn deze medicamenten nog niet geregistreerd (Pinna, 2014).

Uit een systematisch literatuuronderzoek is gebleken dat de bij toeval ontdekte combinatie van levodopa en het anti-epilepticum zonisamide bij Japanners een gunstiger effect heeft op de motorische symptomen dan levodopa alleen. Bovendien bleken de bijwerkingen van levodopa met de combinatietherapie beter onder controle te brengen (Matsunaga et al, 2017). In de rest van de wereld is de toepassing van zonisamide nog niet gebruikelijk.

Lichaamsbeweging en fysiotherapie

Lichaamsbeweging en fysieke oefeningen kunnen een gunstig effect hebben op zowel de motorische als de niet-motorische symptomen van de ziekte van Parkinson en in zowel de vroege als de gevorderde stadia van de ziekte (Ahlskog, 2011; Pahwa en Lyons, 2014). In Nederland richt de vigerende richtlijn over fysiotherapie bij de ziekte van Parkinson zich op 5 aandachtsgebieden van fysiek functioneren: fysieke capaciteit, verplaatsingen, armen handvaardigheid, balans en lopen. Daarnaast is er ook aandacht voor pijn en ademhalingsproblemen. De behandelingsmogelijkheden zijn:

1. functietraining, waarvan het doel is de fysieke capaciteiten en functionele bewegingen te verbeteren;
2. vaardigheidstraining, dat tot doel heeft de bekende motorische vaardigheden als lopen, drinken uit een glas of beker en opstaan uit een stoel te verbeteren of nieuwe vaardigheden, zoals lopen met een rollator, aan te leveren;
3. strategietraining, waarbij gewerkt wordt aan strategieën voor het uitvoeren van complexe bewegingen, bijvoorbeeld opstaan uit een stoel (Van Nimwegen et al, 2017).

Logopedie

Volgens de in Nederland vigerende richtlijn voor logopedie bij de ziekte van Parkinson is onder 4 voorwaarden spraaktherapie zinvol als er sprake is van hypokinetische dysartrie, oftewel moeite met spreken door onvoldoende

aansturing van de bij spreken betrokken spieren. Deze voorwaarden zijn: 1. het volume en de helderheid en toonhoogte van het stemgeluid moeten voldoende beïnvloedbaar zijn; 2. de patiënt moet voldoende motivatie hebben; 3. de patiënt moet cognitief in staat zijn om iets nieuws te leren; en 4. de patiënt moet voldoende energie hebben om intensief te oefenen. Er zijn 2 behandelmethoden voor hypokinetische dysartrie in zwang: de Lee Silverman Voice Treatment die zich richt op motorische oefeningen om

luid te spreken, en de Pitch Limiting Voice Treatment met motorische oefeningen om luid en op lage toonhoogte te spreken (Kalf en Van Zundert, 2017).

Een ander type logopedie is sliktherapie. Volgens de richtlijn voor logopedie bestaat sliktherapie

primair uit uitleg geven over het slikproces en over verslikken. Dit kan worden aangevuld met slikoefeningen, onder andere door tijdens slikken het hoofd iets naar beneden te buigen (Kalf en Van Zundert, 2017). Specifiek om verslikken te voorkomen, kunnen zogenoemde expiratoire spierkrachttraining (*expiratory muscle strength training*) en video-ondersteunde sliktherapie (*video-assisted swallowing therapy*) worden ingezet (Van Hooren et al, 2014).

Chirurgische behandeling

Stimulering van diepgelegen hersengebieden (*deep brain stimulation*; DBS) heeft sinds de jaren 1990 een enorme vlucht genomen. Algemeen gesproken bestaat een indicatie voor DBS als zich ondanks optimale medicatie nog steeds fluctuaties in de motorische symptomen voordoen. In specifieke, tevoren nauwkeurig gelokaliseerde delen van de hersenen wordt via een kleine opening in de schedel een elektrode aangebracht die wordt verbonden met een neurostimulator (afb. 1). De neurostimulator geeft continu hoogfrequente elektrische pulsen af die via de elektrode naar dat specifieke gebied van de hersenen worden geleid. Het precieze werkingsmechanisme is nog niet duidelijk, maar de resultaten zijn verrassend goed. Voorwaarden voor een succesvolle behandeling zijn dat de patiënten de idiopathische vorm van de ziekte hebben, langdurig en goed reageren op levodopa, veel motorische problemen hebben, niet dement zijn of neuropsychiatrische ziekten hebben, geen chirurgische en algemeen medische risicofactoren hebben en realistische verwachtingen van de behandeling hebben (Ramirez-Zamora en Ostrem, 2018).

BEHANDELING VAN NIET-MOTORISCHE SYMPTOMEN

Farmacotherapie

De niet-motorische stoornissen dementie en milde cognitieve stoornissen (*mild cognitive impairment*) hebben waarschijnlijk onder andere te maken met een tekort aan de neurotransmitter acetylcholine die wordt afgebroken door het enzym cholinesterase. Hiervoor kunnen cholinesteraseremmers worden toegepast, maar zij hebben een ge-

Toename behandelmogelijkheden bij Parkinson

ring symptomatisch effect bij dementie in het kader van de ziekte van Parkinson. Ook moet men rekening houden met verergering van tremoren en met bijwerkingen als misselijkheid, diarree en hoofdpijn (Pagano et al, 2015).

Over de behandeling van depressie bij de ziekte van Parkinson is de wetenschappelijke literatuur niet eenduidig, noch over de effectiviteit van antidepressiva noch over de keuze van een specifiek medicament. Uit een recent systematisch literatuuronderzoek met meta-analyse kwam naar voren dat zowel MAO-B-remmers als tricyclische antidepressiva en SSRI's effectieve antidepressiva zijn bij de ziekte van Parkinson (Mills et al, 2018).

Bij gebruik van een SSRI én een MAO-B-remmer om de afbraak van dopamine tegen te gaan bestaat bij hoge doseringen het risico van het ontstaan van het serotoninesyndroom, dat levensbedreigend kan zijn (Aboukarr en Giudice, 2018). Bovendien dient men alert te zijn op

de associatie tussen SSRI's en bruxisme (Lobbezoo et al, 2001). Bijna 60% van de mensen met de ziekte van Parkinson ontwikkelt symptomen van een psychose, meestal hallucinaties en soms ook wanen. Als hiervoor geen andere psychische, lichamelijke of sociale oorzaak aanwijsbaar is, kan behoefte bestaan aan een atypisch antipsychoticum als clozapine of quetiapine (Chen, 2017). Eerst dient te worden beoordeeld of de medicamenten tegen de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson een rol spelen. Staken of reductie van de dosis van de inducerende medicatie kunnen worden overwogen, waarbij het doel is een balans te bereiken tussen de motorische en de psychotische symptomen.

Obstipatie bij de ziekte van Parkinson die niet wordt veroorzaakt door een gebrek aan lichaamsbeweging of door een bijwerking van medicamenten, wordt in eerste instantie behandeld met osmotisch werkende laxantia al dan niet met elektrolyten, lactulose of psylliumzaad (Bloem et al, 2010). Bij onvoldoende soelaas door een laxantium of bij ernstige obstipatie kan een klysma worden gegeven.

Kwijlen door Parkinsonpatiënten is waarschijnlijk een motorisch symptoom van de ziekte, gerelateerd aan dysfagie (slikstoornis). Hiervoor zijn in Nederland de medicamenten glycopyrronium en botulinetoxine A beschikbaar. Glycopyrronium is een parasymphaticolyticum dat meestal in vloeibare vorm oraal wordt toegediend. Het bindt zich aan de muscarinereceptoren van de speekselklieren en remt daardoor de speekselproductie. Botulinetoxine A kan worden geïnjecteerd in de grote speekselklieren, waardoor afhankelijk van de dosis de speekselproductie in de desbetreffende speekselklier tijdelijk wordt geremd of gestopt (Arbouw et al, 2010; Srivianitchapoom et al, 2014).

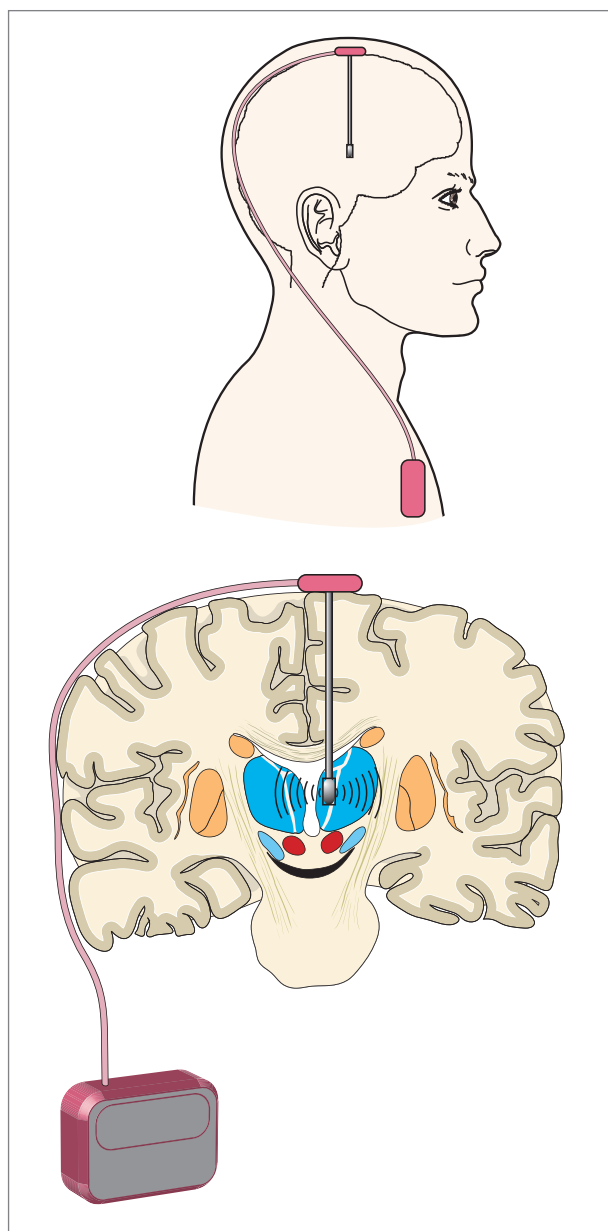
Cognitieve gedragstherapie

Cognitieve gedragstherapie bij de ziekte van Parkinson heeft tot doel het welbevinden en de levenskwaliteit te verbeteren. Er is een richtlijn ontworpen om met deze therapie depressie en angst onder controle te krijgen (Egan et al, 2015). Voor een serie patiënten bleek cognitieve gedragstherapie ook effectief voor het bestrijden van slaapproblemen (Humbert et al, 2017).

TOEKOMST

Sinds het begin van deze eeuw houden steeds meer onderzoekers op het terrein van de ziekte van Parkinson zich bezig met genterapie. Hun doel is de symptomen van de ziekte te verlichten en de etiologie van de ziekte zodanig te beïnvloeden dat genezing binnen handbereik komt. Succesvol lijken klinische behandelingen waarbij ongevaarlijk gemaakte virussen worden gebruikt om daaraan specifieke genen te koppelen die niet zelfstandig de bloed-hersenbarrière kunnen passeren. Die specifieke genen worden ingebouwd in het desoxyribonucleïnezuur (DNA) van hersenneuronen, zodat deze neuronen weer in staat zijn dopamine te produceren (Douglas, 2013).

Met betrekking tot celtherapie bleek het implanteren van neuronen van de substantia nigra van een ongeboren



Beeld: Shutterstock

Afb. 1. Op een locatie in de hersenen wordt een elektrode aangebracht die is verbonden met de neurostimulator, die elders in het lichaam (meestal onder een sleutelbeen) wordt geplaatst.

foetus, om aldus gedegeneerde neuronen te vervangen of te herstellen, immunologisch en ethisch gezien gecompliceerd en ook de beschikbaarheid van voldoende foetaal weefsel bleek een belemmering voor toepassing op grote schaal. Meer kans van slagen biedt de implantatie van autologe stamcellen die na enige tijd dopamine gaan produceren (Fan et al, 2013; Yasuhara et al, 2017).

Toediening van groeifactoren kan bij mensen met de ziekte van Parkinson een helend effect hebben op de neurodegeneratie (Cabezas et al, 2018). Natuurlijke groeifactoren hebben een beschermende functie op diverse cellen, zoals neuronen en gliacellen, en ze kunnen antioxidatieve enzymen produceren en mitochondriën van neuronen beschermen, waardoor de oxidatieve stress wordt tegengegaan.

Maar er zou ook winst kunnen worden behaald op meer onverwachte terreinen, bijvoorbeeld het onderzoek op het gebied van de disfunctie van mitochondriën in neuronen, onder andere door abnormale hoeveelheden ijzer in de hersenen, zoals in het vorige artikel in de oktobereditie werd gemeld (De Baat et al, 2018). Farmacologen hebben bedacht dat de medicamenten die in staat zijn ijzer te binden mogelijk preventieve en therapeutische waarde hebben voor de neurodegeneratie. Met dierexperimenteel onderzoek zijn al gunstige resultaten behaald en op dit moment zijn diverse klinische onderzoeken gaande (Weinreb et al, 2013).

Interessant is ook dat met preklinisch onderzoek is vastgesteld dat antihypertensiva om onduidelijke reden een beschermend effect hebben op de neurodegeneratie die ten grondslag ligt aan de ziekte van Parkinson. Er zijn aanwijzingen voor een beschermend effect van dihydro-pyridinen, meer in het bijzonder van isradipine (Swart en Hurley, 2016).

Op farmacologisch gebied zijn ook experimenten gaande met de glucagonachtige peptide-1-agonist (GLP1-agonist) exenatide. Dit medicament, dat de glykemie verlaagt door binding aan de GLP1-receptor, zou een gunstig bijeffect hebben op de motorische symptomen van mensen die in een matig gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson verkeren (Athauda et al, 2017). Andere voorbeelden van actueel farmacologisch onderzoek in de strijd tegen de ziekte van Parkinson, waarvan de resultaten moeten worden afgewacht, hebben te maken met het tegengaan van oxidatieve stress in neuronen (Jucaite et al, 2015; Crotty et al, 2017).

Als laatste toekomstperspectief kan *focused ultrasound* worden genoemd. Hierbij worden met behulp van MRI pulsen van ultrasonische energie door de schedel gericht op een bepaald hersengebied. Op deze wijze kan de bloed-hersensbarrière worden geopend, zodat passage van proteïnen, genen en cellen mogelijk wordt die in staat zijn gedegeneerde neuronen te repareren (Fishman en Frenkel, 2017).

LITERATUUR

OP WWW.NTVT.NL



De volledige literatuurlijst is beschikbaar in het online artikel (<https://doi.org/10.5177/ntvt.2019.03.18245>)

SUMMARY

Possible treatment options for Parkinson's disease

Possible treatment options for Parkinson's disease consist of medications for motor symptoms as well as non-motor symptoms, such as cognitive decline, depression, hallucinations and delusions, constipation, and drooling. A number of these medications are in the experimental stage. In addition, physical activity and exercise can favourably influence the motor as well as the non-motor symptoms. Speech and dysphagia therapy are available, whereas cognitive behavioural therapy can control depression and anxiety. Deep brain stimulation is the only surgical treatment currently used. Potential future surgical treatments are gene therapy, (stem) cell therapy, and the application of growth factors. Worldwide, research projects are being carried out in order to be able to control the disease. Once in a while surprising discoveries are made. Whether cure and/or prevention are possible remains to be seen.

BRON

C. de Baat^{1,2,3}, M.A.E. van Stiphout¹, K.D. van Dijk⁴, H.W. Berendse⁴, M.C. Verhoeff⁵, F. Lobbezoo^{1,5}

Uit ¹de Stichting Mondzorg en Parkinson in Oegstgeest, ²Fresh Unieke Mondzorg in Woerden, ³de vakgroep Orale Functie-leer van het Radboud universitair medisch centrum in Nijmegen, ⁴de afdeling Neurologie van het VU medisch centrum in Amsterdam en ⁵de afdeling Orale Kinesiologie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)

Datum van acceptatie: 21 januari 2019

Adres: em. prof. dr. C. de Baat, Oudelandseweg 78, 2981 BV Ridderkerk
debaat_cees@hotmail.com

OP WWW.NTVT.NL



Een uitgebreidere versie van dit artikel is te vinden via de online versie van dit artikel (doi: <https://doi.org/10.5177/ntvt.2019.03.18245>)