

# Basisinformatie over Lyme-borreliose

Door AWB Klusman

## Inleiding

Hierna volgt een overzicht van de relevante "evidence based" informatie over Lyme-borreliose. De informatie is gebaseerd op de in 2004 verschenen "Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease" van The International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS).

Waar de wetenschappelijke informatie niet eenduidig is en er geen consensus bestaat wordt dit expliciet vermeld. Literatuurverwijzingen zijn elders op deze site te vinden. Het ziektebeeld in Europa verschilt op sommige punten van dat in de Verenigde Staten. In verband hiermee is de inhoud van de informatie op deze site zo veel mogelijk gebaseerd op gegevens uit Europa. We moeten ons echter realiseren dat mensen over de hele wereld reizen en ook elders besmet kunnen worden.

Door op de licht groene tekst te klikken komt u direct bij de relevante informatie over dit onderwerp.

## De bacterie *Borrelia burgdorferi* (Bb)

Lyme-borreliose wordt veroorzaakt door de bacterie *Borrelia burgdorferi*. Hoewel de ziekteverschijnselen al in het begin van de vorige eeuw in Europa zijn beschreven, werd *Borrelia burgdorferi* pas in 1982 ontdekt. Inmiddels is het duidelijk, dat er diverse varianten van deze bacterie bestaan, die zeer waarschijnlijk verschillende ziekteverschijnselen veroorzaken. De microbiologie van *Borrelia* species is zeer complex en de kennis op dit gebied vertoont nog vele lacunes. Uit recent onderzoek is gebleken dat Bb op diverse manieren, o.a. door cystenvorming, in staat is zich te onttrekken aan de invloed van het immuunsysteem en de werking van de meest gebruikte antibiotica. Epidemiologische gegevens zijn waarschijnlijk onbetrouwbaar door onderrapportage en onderdiagnostiek. De beschikbare gegevens wijzen op een mogelijke toename van de infectie in Nederland. (Hierover bestaat geen consensus).

*Borrelia burgdorferi* wordt in Nederland overgebracht door de teek *Ixodes ricinus*. Daarnaast is aangetoond dat de ziekte van de moeder aan het ongeborn kind kan worden overgedragen.

Andere besmettingswegen zoals andere stekende insecten, bloedtransfusies, seksueel contact worden door sommigen vermoed maar deze besmettingswegen zijn (nog) niet wetenschappelijk aangetoond.

## *Ixodes ricinus*

*Ixodes ricinus* is de meest voorkomende teek in Nederland. De teek ontwikkelt zich via een vervelling van larve tot nimf en vervolgens tot een volwassen teek. In dit laatste stadium kunnen mannetjes en vrouwtjes worden onderscheiden. Het is een zogenoemde drie gastheren teek, dat wil zeggen, dat hij in elk van zijn drie ontwikkelingsstadia een nieuwe gastheer zoekt. Bij de ene gastheer kan de teek met het bloed een ziekteverwekker opnemen en die vervolgens weer op de volgende gastheer overbrengen. De beet van een teek is over het algemeen niet pijnlijk en wordt daardoor vaak niet opgemerkt. Besmetting van de eitjes en dus de larve komt slechts in een klein percentage voor. Waarschijnlijk zijn de nimfen het belangrijkste voor het overbrengen van ziekten op de mens. De nimf heeft al een keer bloed gezogen en kan daardoor besmet zijn met *Borrelia burgdorferi*. Daarbij komt dat de nimf erg klein is ( $\pm 1,5$  mm), waardoor hij gemakkelijk over het hoofd wordt gezien.

Het vrouwtje (laatste stadium) valt door haar grootte veel beter op en zal dus snel worden ontdekt. Het mannetje zuigt geen bloed en speelt derhalve geen rol bij het overbrengen van ziekten. Niet alle teken zijn besmet met *Borrelia burgdorferi*. Het percentage besmette teken kan van plaats tot plaats en van jaar tot jaar sterk wisselen. Daarom zijn gegevens over het besmettingspercentage slechts van beperkte waarde. De kans op Lyme-borreliose is kleiner wanneer teken binnen 24 uur én op de juiste manier worden verwijderd.

## Diagnostiek

Lyme-borreliose is een systeemziekte met een grillig verloop en vele verschijningsvormen. Veel is nog niet duidelijk; de wetenschappelijke informatie vertoont nog lacunes en is deels tegenstrijdig. Door het ontbreken van een gemakkelijk uitvoerbare en betrouwbare kweekmethode of andere betrouwbare tests is er geen eenduidige "gouden standaard" voor het vaststellen van de diagnose. Dit geldt overigens ook voor de definitie van genezing of voor het vaststellen van het effect van behandeling. (zie behandeling)

Het onderscheid tussen zeker wel de diagnose of zeker niet de diagnose Lyme-borreliose kan dus niet zwart-wit worden gemaakt.

Verschillende diagnostische richtlijnen zijn voorgesteld en consensus ontbreekt helaas op dit punt. Sommige richtlijnen hanteren smalle en rigide diagnostische criteria die een pseudo-zekerheid suggereren.

Een genuanceerde diagnostiek waarin de verschillende gradaties van zekerheid tot uiting komen, doet de realiteit echter meer recht. Gedacht kan bijvoorbeeld worden aan een schaal met niveau's van waarschijnlijkheid:

1. Geen aanwijzingen voor Lyme-borreliose
2. Lyme-borreliose onwaarschijnlijk maar niet uitgesloten
3. Mogelijk Lyme-borreliose
4. Waarschijnlijk Lyme-borreliose
5. Zeker Lyme-borreliose

Hierna volgt een beschrijving van de meest voorkomende ziekteverschijnselen.

Elders op deze site zijn door Lyme-experts gebruikte protocollen voor diagnostiek en behandeling te vinden.

## Ziekteverschijnselen

Een infectie met *Borrelia burgdorferi* leidt niet altijd tot Lyme-borreliose. Wanneer er ziekteverschijnselen ontstaan worden deze in drie stadia ingedeeld. De indeling in stadia is enigszins arbitrair. Er zijn veel aanwijzingen dat Lyme-borreliose een multi-systeemziekte is die een zeer divers en grillig beloop kan hebben.

Naast de beschreven meest voorkomende verschijningsvormen zijn talloze andere verschijningsvormen beschreven. Lyme-borreliose wordt met recht de nieuwe grote simulator genoemd.

### **Stadium 1: Lokale huidinfectie; erythema migrans (EM)**

De lokale huidinfectie begint als een rode macula of papula, meestal na 4-10 dagen en bijna altijd binnen drie maanden na een tekenbeet. De afwijking breidt zich in de loop van dagen tot weken tot een (5-40 cm in diameter) min of meer ronde of ovale erythemateuze laesie, vaak met centrale verbleking. De laesie is meestal pijnloos, jeukt meestal niet en is niet verheven, behalve soms aan de randen. Voorkeurlokalisatie: romp, benen, oksels en liezen. Deze afwijking wordt erythema (chronicum) migrans genoemd. Bij de lokale huidinfectie wordt soms een griepachtig ziektebeeld met malaise, koorts en spierpijn gezien. Dit beeld kan ook in een latere fase van de ziekte gezien worden. Als een typisch erythema migrans (EM) wordt geconstateerd is er vrijwel zeker sprake van Lyme-borreliose. Variaties van het erythema migrans komen echter voor. Zo kan het erytheem egaal rood blijven, ontstaan er ter plaatse bullae of kunnen er meerdere ringen om elkaar heen zichtbaar zijn. Ook jeuk en pijn kunnen in een minderheid van de gevallen voorkomen. Meerdere EM-laesies tegelijk of terugkerende EM-laesies zijn beschreven.

De helft van de patiënten met erythema migrans heeft geen tekenbeet opgemerkt. Sommige studies geven aan dat de atypische vormen van erythema migrans vaker voorkomen dan de hierboven beschreven typische vorm.

Bij patiënten met een typisch erythema migrans is serologisch bloedonderzoek op *Borrelia burgdorferi* niet nodig voor het stellen van de diagnose. In het merendeel van de gevallen zijn in deze fase van de ziekte geen antistoffen aantoonbaar. Patiënten met erythema migrans dienen zo snel mogelijk met een antibioticum te worden behandeld. Over de duur van behandeling en dosering bestaat geen consensus. (zie behandeling) In de acute fase kan ook lymphadenosis cutis benigna (*borrelia* pseudolymfoom) optreden, een paarsrode subcutane nodus op de plaats van de beet of op afstand. Voorkeurslokatie: oorschelp, oorlel, tepel, neus, scrotum.

## **Stadium 2: Vroege gedissemineerde infectie**

Na de tekenbeet kan *Borrelia burgdorferi* in de bloedbaan terecht komen hetgeen tot een gedissemineerde infectie leidt. In tegenstelling tot wat eerder gedacht werd, zijn er sterke aanwijzingen dat de bacterie al binnen enkele etmalen kan dissemineren en o.a. het centrale zenuwstelsel kan infiltreren. Via de bloedbaan wordt de bacterie in het lichaam verspreid, maar de bacterie is meestal slechts kort in de bloedbaan aanwezig. Hoewel de bacterie in elk orgaan terecht kan komen, ontstaan de meeste ziekteverschijnselen in het zenuwstelsel, de gewrichten en het hart. Het blijkt dat de helft van de patiënten met een gedissemineerde infectie geen tekenbeet of erythema migrans heeft opgemerkt. Daardoor kan het voorkomen dat de ziekteverschijnselen niet direct met een *Borrelia burgdorferi* infectie in relatie worden gebracht.

### **2a: Aandoeningen van het zenuwstelsel (neuroborreliose)**

De meest voorkomende acute aandoeningen van het zenuwstelsel zijn ontsteking van hersenzenuwen en/of ruggenmergzenuwen m.n. een nervus facialis parese (Bell's parese), al dan niet in combinatie met een hersenvliesontsteking.

De verschijnselen van hersenvliesontsteking zijn meestal gering. Vaak hebben patiënten geen hoofdpijn, koorts, sufheid of nekstijfheid zoals bij andere vormen van hersenvliesontsteking.

Daarnaast komen ook subacute en chronische vormen van de infectie van het centrale zenuwstelsel voor (subacute encefalopathie, zie chronische neuroborreliose)

Verschijnselen van hersenzenuwontsteking kunnen o.a. bestaan uit dubbelzien en halfzijdige aangezichtsverlamming en pijn in het verzorgingsgebied van de betreffende zenuw. Ontsteking van een ruggenmergzenuw veroorzaakt zeer heftige pijn in een arm of been of in de romp. Soms gaat dit samen met krachtsverlies en een doof, tintelend gevoel. Ontsteking van het ruggenmerg kan krachtsverlies en een doof gevoel in beide benen veroorzaken. Soms kan de urine niet worden opgehouden of wordt juist het plassen bemoeilijkt.

Naast deze veel beschreven verschijningsvormen zijn beelden die lijken op MS, ALS, MSA en dementie gedocumenteerd.

Bij verdenking op neuroborreliose wordt in de regel naast onderzoek naar antistoffen in het bloed ook gezocht naar antistoffen in de liquor cerebrospinalis. Antistoffen zijn in zowel in de vroege fase als latere fase niet altijd aantoonbaar en negatieve bevindingen sluiten een neuroborreliose dus niet uit. (Hierover bestaat geen consensus.)

### **2b: Gewrichtsaandoeningen**

De verschijnselen van Lyme-artritis zijn zwelling en pijn in het aangedane gewricht. De duur van de zwelling varieert van minder dan een dag tot maanden. Het kniegewricht is relatief vaak aangedaan. De artritis ontstaat bij de helft van de patiënten binnen drie maanden na de tekenbeet of het erythema migrans. Artritis kan echter ook in het latere beloop van de ziekte ontstaan. De ontstekingsverschijnselen kunnen verspringen tussen diverse gewrichten.

Klachten verbeteren vaak na behandeling met een antibioticum, maar kunnen ondanks behandeling nog lang blijven bestaan. Er zijn aanwijzingen dat voortdurende gewrichtsklachten na behandeling veroorzaakt worden door een persisterende infectie. (Hierover bestaat geen consensus).

Gewrichtsontsteking moet worden onderscheiden van een op fibromyalgie lijkend syndroom dat (soms in combinatie met Lyme-artritis) in de chronische fase van Lyme-Borreliose voorkomt. Zie chronische Lyme-borreliose.

### **2c: Hartaandoeningen**

De meest voorkomende afwijking van het hart is een Lyme-carditis met stoornis in het A-V geleidingssysteem en/of hartritmestoornissen. Wanneer de geleidingsstoornis ernstig is, kunnen hartfalen en angineuze klachten ontstaan.

### **Stadium 3: Chronische Lyme-borreliose**

Men zou van chronische Lyme-borreliose kunnen spreken bij een ziekte duur van meer dan een jaar. Alle eerder genoemde verschijnselen kunnen een langdurig beloop hebben met remissies van weken tot jaren en exacerbaties waarbij de symptomen van orgaansysteem kunnen wisselen.

Er zijn sterke aanwijzingen dat Lyme-borreliose naarmate de infectie langer duurt, steeds meer de kenmerken van een chronische multisysteemziekte vertoont (vgl Lues, tbc, HIV). Naast de specifieke verschijnselen in verschillende orgaansystemen staan bij de chronische vorm van de ziekte de algemene (ook wel aspecifiek genoemde) klachten op de voorgrond. Deze klachten bestaan o.a. uit griepachtige verschijnselen, chronische vermoeidheid (vgl CVS), hoofdpijn, voorbijgaande temperatuursverhoging van enkele uren, transpireren, wisselende pijn in spieren, pezen en gewrichten (zonder objectieve locale ontstekingsverschijnselen (vgl Fibromyalgie). Zie ook de symptomen checklist.

### **3a: Chronische neuroborreliose**

In de latere fase van de ziekte kunnen chronische ziekteverschijnselen van het centrale en perifere zenuwstelsel (chronische neuroborreliose) op de voorgrond staan waaronder subacute/ chronische encefalopathie. Over de prevalentie van chronische neuroborreliose bestaat geen consensus. Er zijn aanwijzingen dat deze vorm van de ziekte vaak gemist wordt.

De diagnostiek van encefalopathie is vaak moeilijk omdat het verloop sluipend is en de symptomen pas bij een goede anamnese en gedegen onderzoek aan het licht komen. De klachten die bij Lyme-encefalopathie relatief vaak gezien worden zijn: stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, geheugenproblemen, verminderde concentratie, problemen met woordvinding, hoofdpijn, overgevoeligheid voor zintuiglijke prikkels (licht, geluid) en slaapstoornissen.

Psychiatrisch beelden die door Lyme-encefalopathie kunnen worden veroorzaakt of geïmiteerd omvatten: persoonlijkheidsveranderingen, dementie, ADHD, angststoornissen, stemmingsstoornissen en psychotische stoornissen.

Geen van deze symptomen en onderzoeksbevindingen zijn op zichzelf specifiek voor chronische neuroborreliose. Als de onderzoekend arts deze symptomen niet in hun samenhang interpreteert, kunnen zij als aspecifiek of bizar gekenmerkt worden en kan de diagnose gemakkelijk gemist worden.

Het is de combinatie van een zorgvuldige anamnese, psychiatrisch onderzoek, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek, neuropsychologische testen en hersenscans die bij chronische neuroborreliose tot de juiste diagnose leidt.

Aanvullend onderzoek in de vorm neuropsychologisch onderzoek, liquoronderzoek, structureel en functioneel beeldonderzoek van de hersenen (MRI, PET, SPECT) spelen een belangrijke rol. Neuropsychologisch onderzoek van geheugen, aandacht, cognitieve verwerkingssnelheid, verbale vermogens kan objectieve tekenen van cognitief disfunctioneren aan het licht brengen die bij het klinische onderzoek niet meteen evident zijn.

### **3b: Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)**

Een huidaandoening die ook tot chronische Lyme-borreliose wordt gerekend, is de Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). Deze aandoening is gekenmerkt door een paarsrode verkleuring van de huid van een extremitet, die pasteus en warm aanvoelt.

Na maanden tot jaren wordt de huid papierdun. Voorkeurlokalisatie: (onder)been, onderarmen. De aandoening is vooral aan de (onder)benen en onderarmen gelokaliseerd en kan jaren na een tekenbeet of een erythema migrans ontstaan. Een klein deel van deze patiënten heeft ook gewrichtsontsteking. De combinatie met hersenvliesontsteking is niet beschreven. (voorzover ik kan nagaan) Afweerstoffen tegen *Borrelia burgdorferi* zouden bij deze patiënten altijd in het bloed aantoonbaar zijn.

### **Symptomen checklist**

De symptomen checklist is een lijst met merendeels specifieke verschijnselen die vooral gezien worden bij subacute en chronische vormen van Lyme-borreliose kan gebruikt worden bij de anamnese en bij het monitoren van de behandeling.

Naarmate er meer van deze verschijnselen aanwezig zijn, wordt het gewicht hiervan bij de differentiaaldiagnostiek groter. Aanwezigheid van meerdere van deze verschijnselen is een aanwijzing voor, maar zeker geen bewijs van Lyme-ziekte. Deze verschijnselen moeten altijd gewogen worden in de context van het totale beeld.

### **De rol van Co-infecties**

Naast de besmetting met diverse *Borrelia* species kunnen ook andere infecties door een tekenbeet worden overgebracht (oa *Babesia*, *Ehrlichia* en *Bartonella*). Uit publicaties blijkt dat deze co-infecties in de VS regelmatig voorkomen. Klinisch ervaring van Europese specialisten op het gebied van Lyme en co-infecties en recente publicaties versterken het vermoeden dat co-infecties ook in Europa meer voorkomen dan eerder werd gedacht. Co-infecties kunnen gemakkelijk gemist worden als hier niet gericht op wordt getest. Het klinische beeld van deze co-infecties gaat grotendeels gepaard met dezelfde symptomen als die kunnen worden gezien bij chronische Lyme-borreliose. Verder is gebleken dat de aanwezigheid van deze infecties de genezing van borreliose kunnen bemoeilijken. Persisterende klachten na een behandeling voor Lyme-borreliose kunnen dus ook door onbehandelde co-infecties veroorzaakt worden.

### **Het diagnostisch proces en de rol van serologisch onderzoek**

De diagnose van Lyme-borreliose is een klinische diagnose en dient gebaseerd te zijn op een uitgebreide anamnese en het zorgvuldig in kaart brengen van de klinische verschijnselen in samenhang met aanvullend onderzoek. In vele gevallen kan slechts een combinatie van gegevens tot de (waarschijnlijke) diagnose leiden.

Het aanvullend onderzoek omvat in de eerste plaats serologie van het serum naar diverse voorkomende *Borrelia*-stammen, eventueel aangevuld met onderzoek naar bacterie-DNA, onderzoek op co-infecties, liquoronderzoek, psychiatrisch onderzoek, neuropsychologisch onderzoek en diverse vormen van neuro-imaging (MRI, SPECT, PET).

Serologisch onderzoek is in Nederland het meest gebruikte onderzoek bij de diagnostiek van Lyme-borreliose. Het serologisch onderzoek kan nooit doorslaggevend zijn bij het uitsluiten van de diagnose. Dit geldt ook voor liquorserologie. Ook een positieve serologische test (m.n. IgG) is slechts een aanwijzing, maar geen bewijs van een actieve infectie met *Borrelia burgdorferi*. Bij de interpretatie van de test dient rekening gehouden te worden met de duur en de aard van de klachten.

Aangezien de tests niet zijn gestandaardiseerd, kunnen de testuitkomsten van verschillende laboratoria onderling aanzienlijk verschillen.

Het in Nederland tot nu toe gebruikte tweestappen-protocol voor de serodiagnostiek (screening met ELISA en bevestigen met Western blot) voldoet niet. In de praktijk blijkt het tweestappen-protocol te veel (in sommige onderzoeken tot 40%) valsnegatieven te geven en leidt daarom tot onderdiagnostiek.

De Western blot (IgM en IgG) is naar mijn mening op dit moment de best bruikbare serologische test mits de juiste testkit en beoordelingscriteria worden gebruikt en de test in een kwaliteitslaboratorium en door ervaren personeel wordt uitgevoerd. Maar zelfs onder de beste omstandigheden is de Western Blot niet feilloos alleen al omdat er in alle stadia van de ziekte sprake kan zijn van onvoldoende antilichaamproductie.

(Over de waarde van serodiagnostiek en het tweestappen-protocol bestaat helaas geen consensus.)

NB: Aanwezige antistoffen beschermen niet tegen een volgende infectie.

Naast serologisch onderzoek is het aantonen van de spirocheet in alle stadia van de ziekte door middel van een kweek/PCR in aangedane weefsels (huidbiopten, synovia, liquor) mogelijk, maar moeilijk en tijdrovend en het wordt slechts op enkele plaatsen in Nederland routinematig uitgevoerd. Voor goede serologie en PCR is men vooralsnog op het buitenland aangewezen.

Voor de interpretatie van het serologisch onderzoek en andere aanvullende onderzoeken verwijs ik verder naar de protocollen elders op deze website.

## Behandeling

Antimicrobiële therapie is de basis van de behandeling in alle stadia van de ziekte. Voor het bestaan van een postinfectieus syndroom (of het zogenaamde 'Post Lyme syndroom'), waarbij verdere antimicrobiële behandeling niet zinvol zou zijn, bestaat naar mijn mening geen goede wetenschappelijke fundering. (Hierover is geen consensus)

Door het ontbreken van een eenvoudig uitvoerbare en betrouwbare kweekmethode of andere betrouwbare tests is er geen "gouden standaard" voor de definitie van genezing of voor het vaststellen van het effect van behandeling.

De behandeling is mede daarom individueel maatwerk en dient zich te baseren op het klinische verloop en dient rekening te houden met de complexe microbiologie van Bb, met name de cystenvorming. Bij latere stadia van de ziekte is een langere behandeling en herbehandeling bij recidieven aangewezen net als bij vergelijkbare chronische infecties zoals lues, tuberculose en lepra (Hierover is geen consensus). Bij voorkeur dient een dergelijke behandeling door een gespecialiseerd team uitgevoerd te worden.

De keuze en de toedieningswijze van het antibioticum en de duur van de behandeling zijn afhankelijk van de ziekteverschijnselen. Er zijn onder deskundigen uiteenlopende visies over de behandeling van Lyme-borreliose in de diverse stadia die vooral verschillen ten aanzien van de dosering en duur van de behandeling. Ook wetenschappelijke publicaties zijn hierin niet eenduidig.

De begin 2004 verschenen "Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease" van The International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) biedt een grondig onderbouwde, genuanceerde en realistische richtlijn die recht doet aan de complexiteit van deze ziekte. Deze richtlijn valt naar mijn mening te prefereren boven de Nederlandse CBO-richtlijn die uitgaat van een te simpel ziekte-concept.

## Preventie van Lyme-borreliose en andere door teken overgebrachte ziekten

De kans op tekenbeten kan worden verminderd door in de natuur op de paden te blijven en door het dragen van goed sluitende kleding, bijvoorbeeld een broek met lange pijpen, die in de sokken worden gestopt.

Controleer het lichaam op teken, vooral nimfen, na een wandeling of kamperen in een natuurgebied.

De kans dat een teek *Borrelia burgdorferi* overbrengt, neemt toe met de duur die de teek vastzit in de huid. Zo snel mogelijk en op de juiste wijze verwijderen van een teek is dus belangrijk.

Tot op heden is er geen wetenschappelijk onderzoek gedaan waaruit blijkt dat het zinvol is om na een tekenbeet antibiotica te gebruiken om Lyme-borreliose te voorkomen.

Gezien de kleine kans op Lyme-borreliose na een tekenbeet wordt in Nederland een preventieve behandeling met antibiotica in het algemeen niet geadviseerd.

In andere Europese landen wordt wel een preventieve behandeling gegeven nadat *Borrelia Burgdorferi* door een test in de verwijderde teek is aangetoond. Deze tekentest is bijvoorbeeld in Duitsland beschikbaar.

In de VS wordt in endemische gebieden na een tekenbeet, ook zonder dat de teek getest is, een preventieve behandeling aangeboden.

Vaccinatie tegen Lyme-borreliose is niet mogelijk en het valt ook niet te verwachten dat dit op korte termijn mogelijk wordt. Een Amerikaans Lyme-vaccin is om diverse redenen weer uit de handel genomen.

Patiënten wordt geadviseerd altijd de datum van een tekenbeet te noteren, een eventuele huidreactie te fotograferen en bij het ontstaan van ziekteverschijnselen die kunnen passen bij Lyme-borreliose, deze onder de aandacht van de behandelend arts te brengen.