

# Long COVID: geen mysterie, maar een ontregeld systeem<sup>1</sup>

Wat vijf jaar onderzoek ons leert over brein, bloedvaten, immuunsysteem en herstel

## Inleiding – van restklacht naar systeemziekte

Toen COVID-19 in 2020 de wereld overspoelde, lag de focus begrijpelijkerwijs op overleving en acute zorg. Al snel werd echter duidelijk dat voor een aanzienlijke groep mensen herstel geen vanzelfsprekend eindpunt was. Maanden na een vaak milde infectie bleven klachten bestaan: vermoeidheid, concentratieproblemen, kortademigheid, duizeligheid, spierzwakte, slaapproblemen. Wat aanvankelijk werd gezien als een diffuus en tijdelijk “postviraal syndroom”, groeide uit tot wat we nu kennen als long COVID of post-COVID-19-conditie (PCC).

Vijf jaar later is het beeld fundamenteel veranderd. Long COVID blijkt geen vage restcategorie, maar een **heteroog, biologisch onderbouwd ziektebeeld** waarin meerdere regulatiesystemen tegelijk ontregeld zijn. Niet één orgaan staat centraal, maar de samenhang tussen **immuunsysteem, zenuwstelsel, bloedvaten, energiehuishouding en herstelmechanismen**. Dit overzicht brengt de belangrijkste inzichten uit tientallen recente studies samen en laat zien hoe losse puzzelstukjes steeds beter in elkaar passen.

### Begrippenkader: veelgebruikte termen bij long COVID

#### Post-exertionele malaise (PEM)

Een kenmerkende verergering van klachten na lichamelijke, cognitieve of emotionele inspanning. De terugslag treedt vaak vertraagd op (uren tot dagen) en kan dagen tot weken aanhouden. PEM is niet vergelijkbaar met normale vermoeidheid na inspanning en wordt gezien bij long COVID en ME/CVS.

#### POTS (Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome)

Een vorm van autonome dysfunctie waarbij de hartslag abnormaal stijgt bij opstaan, zonder duidelijke bloeddrukdaling. Klachten zijn onder andere duizeligheid, hartkloppingen, vermoeidheid en cognitieve problemen.

#### Dysautonomie

Een ontregeling van het autonome zenuwstelsel, dat onder meer hartslag, bloeddruk, ademhaling en temperatuur regelt.

#### Post-COVID-conditie (PCC)

De door de Wereldgezondheidsorganisatie gebruikte term voor klachten die drie maanden na een SARS-CoV-2-infectie ontstaan of aanhouden en minimaal twee maanden duren, zonder andere

1 Dit overzichtsartikel is gebaseerd op onderzoeksartikelen over long COVID die zijn gepubliceerd op [www.depublicist.nl](http://www.depublicist.nl). Voor deze artikelen is gebruikgemaakt van wetenschappelijk onderzoek dat in 2025 is verschenen. Met uitzondering van enkele specifieke studies zijn internationaal gepubliceerde onderzoeken van na 15 september 2025 niet meegenomen. De redactie van *De Publicist* zal nieuwe en recent verschenen onderzoeken in de loop van 2026 verwerken in een aanvullende reeks artikelen op de website.

verklaring.

### **Brain fog**

Een niet-medische verzamelterm voor cognitieve klachten zoals traag denken, concentratieproblemen, geheugenstoornissen en moeite met multitasken.

---

## **1. Hoe vaak komt long COVID voor – en wie herstelt?**

Grote internationale cohortstudies laten zien dat naar schatting **6–10%** van de mensen na een SARS-CoV-2-infectie langdurige klachten ontwikkelt die passen bij long COVID. Het gaat daarbij niet om milde restverschijnselen, maar vaak om klachten die het **dagelijks functioneren, werkvermogen en sociale participatie** substantieel beperken. Vermoeidheid, cognitieve problemen, benauwdheid en inspanningsintolerantie behoren tot de meest gerapporteerde symptomen en kunnen maanden tot jaren aanhouden.

Een belangrijk inzicht uit longitudinaal onderzoek is dat **herstel zelden lineair verloopt**. In de eerste maanden na de acute infectie ziet men bij een deel van de patiënten duidelijke verbetering, vooral bij klachten als benauwdheid en algemene belastbaarheid. Deze vroege herstelperiode wekt soms de indruk dat volledig herstel slechts een kwestie van tijd is. Echter, meerdere langetermijnstudies laten zien dat deze herstelcurve bij veel patiënten **na zes tot twaalf maanden afvlakt**. Daarna treedt nog maar beperkte verdere verbetering op, en blijven klachten vaak opvallend stabiel aanwezig.

Dit patroon wordt onder meer bevestigd in Duitse langetermijnstudies onder zorgmedewerkers, een relatief jonge en aanvankelijk gezonde populatie. In deze cohorten bleek dat **ruim tweeënhalf jaar na infectie nog ongeveer 60% van de deelnemers niet klachtenvrij was**. Hoewel sommige symptomen in ernst konden afnemen, was volledig herstel voor een groot deel van de groep uitgebleven. Extra herstel na het eerste jaar bleek beperkt, wat erop wijst dat long COVID bij een aanzienlijke subgroep een **chronisch beloop** kan aannemen.

Opvallend en klinisch relevant is dat **ziekenhuisopname of een ernstig acuut ziektebeloop geen noodzakelijke voorwaarde is** voor het ontwikkelen van langdurige klachten. Ook mensen die tijdens de acute fase slechts milde symptomen hadden en nooit zijn opgenomen, kunnen maanden tot jaren later ernstig beperkt blijven. Dit onderstreept dat long COVID geen exclusief gevolg is van orgaanschade door ernstige ziekte, maar waarschijnlijk het resultaat is van complexere onderliggende mechanismen, zoals immuunontregeling, neuro-inflammatie en verstoring van energie- en stressregulatiesystemen.

Samen schetsen deze bevindingen een beeld van long COVID als een aandoening met **een heteroog maar vaak langdurig beloop**, waarbij vroege verbetering niet automatisch betekent dat volledig herstel volgt. Dit heeft belangrijke implicaties voor prognose, begeleiding en maatschappelijke ondersteuning van mensen met langdurige post-COVID-klachten.

Op [www.depublicist.nl](http://www.depublicist.nl) zijn uitgebreide samenvattingen van de onderzoeken te vinden en worden regelmatig nieuwe samenvattingen met toelichting gepubliceerd.

## 2. Vermoeidheid en post-exertionele malaise: meer dan “moe zijn”

Vermoeidheid is veruit het **meest gerapporteerde symptoom** bij long COVID, maar onderzoek laat overtuigend zien dat het hier niet gaat om gewone moeheid die verbetert met rust of slaap. Veel patiënten beschrijven een allesoverheersende uitputting die niet in verhouding staat tot de geleverde inspanning en die diep ingrijpt in cognitief, fysiek en emotioneel functioneren. Deze vorm van vermoeidheid lijkt fundamenteel anders van aard dan de vermoeidheid die men kent na ziekte, stress of overbelasting.

Bij een groot deel van de patiënten treedt daarbij **post-exertionele malaise (PEM)** op: een kenmerkend en invaliderend verschijnsel waarbij zelfs lichte fysieke, cognitieve of emotionele inspanning leidt tot een **vertraagde en disproportionele verergering van klachten**. Deze terugval treedt vaak pas **24 tot 48 uur na de inspanning** op en kan **dagen tot zelfs weken** aanhouden. Tijdens zo'n PEM-episode nemen niet alleen vermoeidheid, maar ook andere symptomen toe, zoals concentratieproblemen, spierpijn, benauwdheid, duizeligheid, overprikkeling en griepachtige gevoelens.

Het bestaan van PEM verklaart waarom het advies om “rustig weer op te bouwen” of “door de vermoeidheid heen te trainen” bij veel long COVID-patiënten **contraproductief of zelfs schadelijk** uitpakt. Waar graduele trainingsopbouw bij andere aandoeningen vaak herstel bevordert, kan het bij mensen met PEM juist leiden tot een opeenstapeling van terugvallen en een steeds lager belastbaarheidsniveau. In plaats van conditionering ontstaat dan een vicieuze cirkel van overbelasting en herstelverlies.

Onderzoek suggereert dat PEM samenhangt met meerdere, elkaar versterkende biologische ontregelingen, waaronder:

- **Verstoorde energieproductie**, met name op mitochondriaal niveau, waardoor spieren en hersenen onvoldoende energie kunnen leveren bij belasting.
- **Autonome ontregeling**, waarbij het autonome zenuwstelsel inadequaat reageert op inspanning, met afwijkingen in hartslag, bloeddruk en doorbloeding.
- **Verminderde zuurstofafgifte en -benutting**, mogelijk door microvasculaire veranderingen en endotheeldisfunctie, waardoor weefsels sneller in een energietekort raken.
- **Immuunactivatie na inspanning**, waarbij fysieke of mentale belasting leidt tot een ontstekingsreactie die klachten juist verergert in plaats van herstelt.

Deze combinatie maakt dat inspanning bij een deel van de patiënten niet als herstell prikkel werkt, maar als een fysiologische stressor die het systeem verder ontregelt.

Een belangrijk nuancepunt is echter dat **inspanning niet per definitie schadelijk is**. Volledige inactiviteit brengt duidelijke risico's met zich mee, zoals spierverlies, afname van cardiovasculaire fitheid, botontkalking en verslechtering van stemming en slaap. Onderzoekers en klinici benadrukken daarom dat de uitdaging niet ligt in het vermijden van alle activiteit, maar in het vinden van een **zorgvuldig gedoseerde en individueel afgestemde balans**.

Op [www.depublicist.nl](http://www.depublicist.nl) zijn uitgebreide samenvattingen van de onderzoeken te vinden en worden regelmatig nieuwe samenvattingen met toelichting gepubliceerd.

De sleutel ligt bij **pacing**: het actief bewaken van grenzen, het voorkomen van piekbelasting en het verdelen van activiteiten over de dag en week. Daarbij kan gebruik worden gemaakt van objectieve hulpmiddelen, zoals **hartslagmonitoring**, om onder individuele anaerobe drempels te blijven, en van subjectieve signalen zoals herstelduur en toename van klachten in de dagen na activiteit. Revalidatie bij long COVID vraagt daarmee om een fundamenteel andere benadering dan traditionele trainingsprogramma's: niet sturen op prestatie of vooruitgang, maar op **stabiliteit, voorspelbaarheid en behoud van functioneren**.

Vermoeidheid en PEM vormen zo niet alleen een symptoom, maar een **centrale sleutel** tot het begrijpen van long COVID. Ze maken duidelijk waarom herstel grillig verloopt, waarom standaardadviezen vaak tekortschieten en waarom maatwerk, voorzichtigheid en langdurige begeleiding essentieel zijn voor deze patiëntengroep.

---

### 3. Het brein: van 'normale MRI' naar meetbare netwerkveranderingen

Een terugkerende frustratie bij mensen met long COVID is de boodschap dat er bij aanvullend onderzoek "niets te zien is". Vooral standaard MRI-scans van de hersenen leveren vaak geen duidelijke afwijkingen op. Dit leidt niet zelden tot twijfel aan de lichamelijke basis van cognitieve klachten zoals brain fog, vertraagd denken en concentratieproblemen. Steeds duidelijker wordt echter dat deze conclusie vooral iets zegt over de **beperkingen van conventionele beeldvorming**, en niet over de afwezigheid van hersenveranderingen.

Standaard MRI is primair ontworpen om grove structurele afwijkingen zichtbaar te maken, zoals infarcten, tumoren of uitgesproken ontstekingen. Long COVID lijkt zich daarentegen vooral te kenmerken door **subtiele verstoringen in microstructuur en netwerkorganisatie**, die buiten het bereik van klassieke diagnostiek vallen.

#### Microstructuur en netwerken

Met geavanceerde diffusie-MRI-technieken, zoals diffusion tensor imaging (DTI) en meer verfijnde modellen voor vezelarchitectuur, worden inmiddels consistente afwijkingen gevonden in zowel de **witte als grijze stof**. Deze veranderingen zijn niet lokaal, maar wijdverspreid, en betreffen onder meer de **thalamus**, frontale verbindingsbanen en het **corpus callosum**. Dit zijn precies de structuren die een centrale rol spelen in informatieverwerking, aandachtsregulatie en cognitieve snelheid.

Belangrijk is dat deze afwijkingen vaak niet als "beschadiging" in klassieke zin moeten worden opgevat, maar als veranderingen in de organisatie en efficiëntie van neurale verbindingen. Machine-learningmodellen blijken in staat om op basis van deze microstructurele patronen **long-COVID-patiënten te onderscheiden van volledig herstelde personen met een hoge gevoeligheid en specificiteit**. Dat suggereert dat er een herkenbaar neurobiologisch signatuur bestaat, ook al is die met het blote oog niet zichtbaar op een reguliere scan.

## **Functionele compensatie: harder werken voor hetzelfde resultaat**

Naast structurele beeldvorming leveren functionele technieken belangrijke inzichten. Met methoden zoals functionele nabij-infraroodspectroscopie (fNIRS) en functionele MRI wordt zichtbaar hoe het brein tijdens cognitieve taken anders functioneert bij mensen met long COVID.

Onderzoek laat zien dat het **fronto-pariëtale netwerk**, essentieel voor aandacht, werkgeheugen en executieve functies, minder efficiënt opereert. Om taken toch te kunnen uitvoeren, schakelt het brein alternatieve strategieën in. Zo worden **visuele en sensorische gebieden** vaker en sterker geactiveerd, zelfs bij taken die daar normaal weinig beroep op doen. Deze functionele compensatie verklaart waarom prestaties op tests soms relatief intact blijven, terwijl patiënten subjectief enorme inspanning ervaren.

Dit fenomeen helpt ook verklaren waarom cognitieve taken bij long COVID zo snel leiden tot uitputting en post-exertionele klachten: het brein moet simpelweg **meer neurale “arbeid” verrichten** om hetzelfde resultaat te behalen. Wat van buitenaf lijkt op intact functioneren, gaat intern gepaard met een verhoogde metabole en energetische belasting.

## **Ook bij kinderen en jongeren zichtbaar**

Opvallend en zorgwekkend is dat vergelijkbare patronen ook worden gevonden bij **kinderen en jongeren** na COVID-19. Hoewel ernstige neurologische complicaties zeldzaam zijn, tonen longitudinale studies subtiele volumeveranderingen en netwerkafwijkingen in zich ontwikkelende hersenen. Sommige van deze veranderingen lijken in de loop van de tijd deels te herstellen, wat wijst op neuroplasticiteit. Andere afwijkingen houden echter langer aan, met mogelijke gevolgen voor aandacht, leervermogen en mentale belastbaarheid.

Dit vraagt om een genuanceerde houding: geen alarmisme, maar wel **alertheid bij aanhoudende cognitieve of schoolse problemen** na COVID-19 op jonge leeftijd. Vroege herkenning en begeleiding kunnen hier mogelijk voorkomen dat tijdelijke ontregeling uitmondt in langdurige beperkingen.

**Samenvattend** laat modern hersenonderzoek zien dat long COVID niet zozeer gepaard gaat met grove hersenschade, maar met **verstoorde samenwerking binnen en tussen hersennetwerken**. Dat verschuift het perspectief van “er is niets te zien” naar “we kijken met het verkeerde instrument”. Voor patiënten betekent dit erkenning; voor de zorg betekent het dat cognitieve klachten serieus genomen moeten worden, ook wanneer klassieke beeldvorming geen afwijkingen toont.

---

## **4. Autonoom zenuwstelsel en kleine zenuwvezels**

Steeds meer onderzoek wijst erop dat **dysautonomie** — een ontregeling van het autonome zenuwstelsel — geen randverschijnsel is, maar een **kerncomponent van long COVID**. Het autonome zenuwstelsel regelt vitale, grotendeels onbewuste lichaamsfuncties zoals hartslag, bloeddruk, ademhaling, temperatuur, spijsvertering en doorbloeding. Juist omdat dit systeem

normaal gesproken automatisch en efficiënt werkt, kunnen verstoringen ervan een breed en soms verwarrend klachtenpatroon veroorzaken.

Met gespecialiseerde technieken, waaronder **microneurografie**, huidbiopten en autonome functietesten, is aangetoond dat bij een deel van de long-COVID-patiënten vooral de **kleine, niet-gemyeliniseerde zenuwvezels (C-vezels)** structureel en functioneel zijn aangedaan. Deze vezels spelen een sleutelrol in zowel het autonome zenuwstelsel als in pijn- en temperatuurwaarneming. Afwijkingen hierin worden ook gezien bij small fiber neuropathy, een aandoening die opvallend vaak overlap vertoont met long COVID.

De verstoring van deze kleine zenuwvezels heeft verstrekkende gevolgen voor meerdere lichaamsfuncties, waaronder:

- **pijnverwerking**, met brandende, stekende of diffuse pijnklachten;
- **bloeddruk- en hartslagregulatie**, wat kan leiden tot hartkloppingen, plotselinge tachycardie of duizeligheid bij opstaan;
- **temperatuurregeling**, met koude-intolerantie, overmatig zweten of juist warmte-opstapeling;
- **darm- en blaasfunctie**, zoals wisselende diarree en obstipatie, misselijkheid of aandrangsklachten.

Deze bevindingen sluiten nauw aan bij het hoge voorkomen van **orthostatische intolerantie** en **POTS** (posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom) bij mensen met long COVID. Bij deze aandoeningen reageert het lichaam inadequaat op houdingveranderingen: bij het opstaan stijgt de hartslag buitensporig, terwijl de bloeddruk en doorbloeding van hersenen en spieren onvoldoende worden gestabiliseerd. Het gevolg is een combinatie van duizeligheid, cognitieve vertraging (“watten in het hoofd”), vermoeidheid en inspanningsintolerantie.

Belangrijk is dat autonome instabiliteit niet los staat van andere kernsymptomen, maar deze juist **versterkt en in stand houdt**. Een ontregeld autonoom zenuwstelsel vergroot de kans op **post-exertionele malaise**, doordat het lichaam na inspanning niet adequaat kan terugschakelen naar herstelstand. Hartslag en stressrespons blijven verhoogd, bloedvaten reageren onvoldoende flexibel en het parasympathische (herstellende) systeem komt moeilijk op gang. Dit verklaart waarom zelfs lichte fysieke of mentale belasting kan uitmonden in een vertraagde en disproportionele terugval.

Daarnaast draagt dysautonomie bij aan **cognitieve klachten**. Schommelingen in bloeddruk en cerebrale doorbloeding, gecombineerd met verhoogde sympathische activiteit, kunnen het brein in een constante staat van “waakstand” houden. Dat gaat ten koste van concentratie, geheugen en mentale flexibiliteit, en versterkt het subjectieve gevoel van uitputting.

Samengevat laat het onderzoek zien dat long COVID bij een aanzienlijke groep patiënten gepaard gaat met een **ontregeling van fundamentele regulatiesystemen**. Het gaat hierbij niet om een puur functioneel of psychologisch probleem, maar om aantoonbare verstoringen in kleine zenuwvezels en autonome controle. Dit inzicht is cruciaal, omdat het verklaart waarom klachten zo veelzijdig zijn, waarom standaardonderzoek vaak weinig oplevert, en waarom herstel vraagt om een aanpak die verder gaat dan conditie-opbouw alleen.

Op [www.depublicist.nl](http://www.depublicist.nl) zijn uitgebreide samenvattingen van de onderzoeken te vinden en worden regelmatig nieuwe samenvattingen met toelichting gepubliceerd.

---

## 5. Bloedvaten, endotheel en microcirculatie

Steeds duidelijker wordt dat COVID-19 niet alleen een infectie van de luchtwegen is, maar ook een **systemische vaatziekte**. SARS-CoV-2 heeft een uitgesproken affiniteit voor het vaatendotheel — de dunne cellaag die de binnenkant van alle bloedvaten bekleedt en cruciaal is voor doorbloeding, stolling en ontstekingsregulatie. Verstoring van dit systeem kan langdurige gevolgen hebben, zelfs wanneer de acute infectie klinisch mild verliep.

Ook maanden tot jaren na de infectie worden bij long-COVID-patiënten consistente afwijkingen gevonden in verschillende aspecten van de vaatfunctie, waaronder:

- **toegenomen vaatstijfheid**, met name van de halsslagader (arteria carotis);
- **verminderde cerebrovasculaire reactiviteit**, het vermogen van hersenvaten om zich aan te passen aan veranderende zuurstof- en CO<sub>2</sub>-behoefte;
- **verstoorde microcirculatie**, de bloedstroom in de kleinste vaten en haarvaten.

Deze bevindingen zijn klinisch relevant. Verhoogde vaatstijfheid vermindert de demping van de polsgolf en leidt tot een minder stabiele doorbloeding van kwetsbare organen zoals de hersenen. Studies laten zien dat een stijvere carotis samenhangt met **slechtere cognitieve prestaties**, met name op aandacht, verwerkingssnelheid en executieve functies — ook bij mensen zonder ernstige longschade of ziekenhuisopname. Dit ondersteunt het idee dat “brain fog” deels een **vasculaire oorsprong** kan hebben.

Op cellulair niveau wordt steeds beter begrepen hoe deze vaatveranderingen ontstaan. Onder invloed van aanhoudende ontsteking — met verhoogde spiegels van cytokinen zoals IL-6 en TNF- $\alpha$  — kunnen endotheelcellen een **gedeeltelijke endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT)** ondergaan. Tijdens dit proces verliezen endotheelcellen hun beschermende, regulerende eigenschappen en nemen zij kenmerken aan van meer rigide, bindweefselachtige cellen. Het gevolg is een vaatwand die:

- minder flexibel is,
- pro-inflammatoir en pro-trombotisch wordt,
- en minder goed reageert op signalen voor vaatverwijding.

EndMT vormt daarmee een mechanistische schakel tussen acute infectie, chronische laaggradige ontsteking en langdurige vaatdisfunctie. Het proces is subtiel — niet zichtbaar op standaardbeeldvorming — maar kan op systeemniveau grote gevolgen hebben voor zuurstoftransport en orgaanfunctie.

Daarnaast groeit het bewijs voor het bestaan van **microclots** bij een subgroep van long-COVID-patiënten. Het gaat hierbij om abnormaal compacte, fibrinerijke microstolsels die slecht worden afgebroken en zich ophopen in de microcirculatie. Deze microclots kunnen:

- de zuurstofafgifte in haarvaten belemmeren,
- de doorstroming in spieren en hersenen verstoren,
- en lokale ontstekingsreacties in stand houden.

Dit mechanisme biedt een plausible verklaring voor meerdere kernklachten van long COVID, waaronder **inspanningsintolerantie**, **spierpijn**, snelle verzuring en het gevoel van mentale traagheid of “mist in het hoofd”. Tijdens inspanning stijgt de zuurstofvraag, maar door microvasculaire obstructie kan het aanbod onvoldoende toenemen — met als gevolg vroegtijdige uitputting en vertraagd herstel.

Belangrijk is dat deze vasculaire afwijkingen niet losstaan van andere systemen.

Endotheeldisfunctie versterkt **autonome ontregeling**, bevordert inflammatie en vergroot de kans op PEM. Daarmee vormt de vaatcomponent een verbindende schakel tussen fysieke, cognitieve en neurologische symptomen.

Samenvattend laat het onderzoek zien dat langdurige klachten na COVID-19 mede wortelen in een **fundamentele verstoring van het vaatstelsel**, van grote slagaders tot de fijnste haarvaten. Deze inzichten onderstrepen waarom standaardtesten vaak tekortschieten en waarom herstel bij long COVID niet alleen een kwestie is van conditie, maar van het geleidelijk herstellen van een complex, kwetsbaar microvasculair evenwicht.

---

## 6. Het immuunsysteem: niet te sterk, niet te zwak, maar ontregeld

Een van de meest consistente, maar tegelijk verwarrende bevindingen bij long COVID is het ontbreken van één herkenbaar immuunprofiel. In tegenstelling tot veel klassieke auto-immuun- of ontstekingsziekten laat long COVID geen uniform patroon zien van “te veel” of “te weinig” afweer. In plaats daarvan tonen grootschalige **multi-omics-studies** — waarin transcriptomics, proteomics, metabolomics en immuunfenotypering worden gecombineerd — een beeld van **fundamentele ontregeling**.

Deze studies laten zien dat patiënten uiteenlopende, soms zelfs tegengestelde immuunpatronen vertonen:

- bij een deel is sprake van **persisterende laaggradige inflammatie**, met verhoogde cytokinen en activatie van aangeboren immuuncellen;
- bij anderen overheersen juist tekenen van **immunosuppressie en uitputting**, zoals verminderde T-celresponsiviteit, verschuivingen in geheugen-T-cellen en kenmerken van functionele “exhaustion”;
- daarnaast worden **afwijkingen op eiwit- en signaalniveau** gevonden die in standaard bloedonderzoek onzichtbaar blijven, omdat klassieke markers zoals CRP, leukocytenaantal of bezinking vaak normaal zijn.

Deze heterogeniteit verklaart waarom routinematige laboratoriumtests bij veel patiënten geen duidelijke afwijkingen laten zien, terwijl zij klinisch ernstig beperkt zijn. De verstoringen bevinden

Op [www.depublicist.nl](http://www.depublicist.nl) zijn uitgebreide samenvattingen van de onderzoeken te vinden en worden regelmatig nieuwe samenvattingen met toelichting gepubliceerd.

zich vaak op het niveau van **signaaloverdracht, timing en samenwerking tussen immuuncellen**, niet in absolute aantallen. Het immuunsysteem reageert niet adequaat op belasting, herstel of restprikkel — het is niet zozeer “overactief” of “onderactief”, maar **slecht afgestemd**.

Bij kwetsbare groepen, zoals mensen met **hematologische aandoeningen, immuundeficiënties of immunosuppressieve behandeling**, blijken deze ontregelingen vaak uitgesproken. Studies bij deze populaties tonen dat zij na een SARS-CoV-2-infectie niet per se vaker besmet raken, maar wel **meer complicaties** ontwikkelen, zoals persisterende infecties, langdurige klachten en een verhoogde kans op post-acute sequelae. Dit suggereert dat een goed functionerend, fijn gereguleerd immuunsysteem cruciaal is voor volledig herstel — en dat subtiele verstoringen langdurige gevolgen kunnen hebben.

Een intrigerend en belangrijk contrast is dat **long COVID immunologisch vaak het spiegelbeeld lijkt van fatale acute COVID-19**. Waar ernstig acute COVID wordt gekenmerkt door een excessieve, ontremde ontstekingsreactie — met cytokinepieken, endotheelbeschadiging en orgaanfalen — zien we bij long COVID juist:

- onvoldoende effectieve viruscontrole,
- persisterende immuunactivatie zonder duidelijke opruiming,
- en een falen om terug te keren naar een stabiele immunologische rusttoestand.

Hetzelfde virus leidt daarmee tot **twee tegengestelde oorsprongen van hetzelfde systeem**: een hyperinflammatoire crisis in de acute fase bij sommigen, en een chronisch ontregelde, inefficiënte afweer bij anderen. Dit wijst erop dat long COVID niet simpelweg het “restant” is van een doorgemaakte ontsteking, maar het gevolg van een **mislukte reset van het immuunsysteem** na infectie.

Belangrijk is dat deze immuunontregeling niet op zichzelf staat. Zij grijpt in op andere systemen die bij long COVID zijn aangedaan: het autonome zenuwstelsel, het endotheel, de energiehuishouding en het centrale zenuwstelsel. Zo kan immuunactivatie na inspanning bijdragen aan post-exertionele malaise, terwijl immunologische uitputting herstel en adaptatie belemmert. Long COVID ontstaat daarmee niet uit één fout, maar uit een **verstoorde interactie tussen afweer, herstel en regulatie**.

Deze inzichten hebben directe implicaties voor toekomstig onderzoek en behandeling. Ze maken duidelijk waarom one-size-fits-all-interventies waarschijnlijk tekortschieten, en waarom het identificeren van **immunologische subtypes** essentieel is. Niet door het immuunsysteem simpelweg te stimuleren of te onderdrukken, maar door het opnieuw te **kalibreren** — zodat het weer adequaat kan reageren én tijdig tot rust kan komen.

---

## 7. Spieren, energie en belastbaarheid

Langdurige inspanningsbeperkingen bij long COVID blijken niet louter het gevolg van conditieverlies of “weerstand kwijt zijn”. Steeds meer onderzoek laat zien dat er **structurele en metabole veranderingen** optreden in het spier- en bewegingsapparaat zelf. Spierbiopten,

inspanningstesten en geavanceerde metabole analyses wijzen op een ontregeling die dieper gaat dan deconditionering alleen.

Op cellulair niveau tonen studies meerdere afwijkingen:

- een **verschuiving van aerobe naar minder efficiënte energieproductie**, waarbij spieren sneller terugvallen op glycolyse;
- **tekenen van mitochondriale stress**, waaronder verminderde oxidatieve capaciteit en verhoogde oxidatieve belasting;
- **vertraagd of afwijkend herstel van spiervezels** na belasting, met aanwijzingen voor verminderde eiwitopbouw en herstelrespons.

Deze bevindingen helpen verklaren waarom patiënten al bij geringe inspanning een disproportionele vermoeidheid ervaren en waarom herhaalde belasting vaak leidt tot post-exertionele malaise. De spieren lijken wel te kunnen aanspannen, maar missen het vermogen om energie efficiënt te genereren en zich adequaat te herstellen. Inspanning wordt daardoor niet alleen vermoeiend, maar ook biologisch “duur”.

Daarnaast blijkt COVID-19 het bewegingsapparaat breder te beïnvloeden via verstoring van **biomarkers voor bot, spier en kraakbeen**. Onderzoek laat veranderingen zien in signaalstoffen die betrokken zijn bij:

- spieropbouw en -afbraak,
- botmetabolisme,
- en de kwaliteit van bindweefsel en peesstructuren.

Dit wijst erop dat long COVID niet alleen een probleem is van spierkracht, maar van **weefselkwaliteit en mechanische efficiëntie**. Spieren kunnen minder kracht effectief overbrengen op pezen en botten, wat leidt tot een lager rendement van beweging. Hierdoor kost lopen, traplopen of fietsen meer energie dan voorheen, zelfs wanneer de spiermassa relatief behouden lijkt.

Belangrijk is dat deze spier- en energieontregeling nauw verweven is met andere systemen die bij long COVID zijn aangedaan. Autonome dysregulatie kan de doorbloeding van spieren verstoren, microcirculatoire afwijkingen kunnen de zuurstofafgifte beperken, en immuunactivatie kan herstelprocessen remmen. Het resultaat is een vicieuze cirkel: beperkte belastbaarheid leidt tot minder beweging, wat spierfunctie verder onder druk zet, terwijl te snelle of te zware training juist een terugval kan uitlokken.

Dit verklaart ook waarom **klassieke revalidatiestrategieën**, gebaseerd op lineaire trainingsopbouw, bij een deel van de patiënten onvoldoende werken of zelfs klachten verergeren. Tegelijkertijd betekent dit niet dat rust alleen de oplossing is. Onderzoek naar spierarchitectuur en krachtransmissie laat zien dat **gerichte, zorgvuldig gedoseerde krachtraining** wél kan bijdragen aan herstel van spierstructuur en mechanica — mits deze plaatsvindt binnen individuele belastbaarheidsgrenzen.

De kern ligt opnieuw in maatwerk: niet het maximaliseren van inspanning, maar het **optimaliseren van energierendement**. Dat vraagt om:

Op [www.depublicist.nl](http://www.depublicist.nl) zijn uitgebreide samenvattingen van de onderzoeken te vinden en worden regelmatig nieuwe samenvattingen met toelichting gepubliceerd.

- nauwkeurige monitoring van belasting en herstel,
- aandacht voor spierkwaliteit en niet alleen voor uithoudingsvermogen,
- en integratie van kracht, rust en energiebeheer in een adaptief revalidatieprogramma.

Long COVID maakt daarmee zichtbaar hoe nauw lichamelijke belastbaarheid verbonden is met cellulaire energiehuishouding. Verminderde conditie is hier geen gebrek aan wil of training, maar het gevolg van een systeem dat tijdelijk — of langdurig — minder efficiënt met energie omgaat.

---

## 8. Slaap en herstel: het stille fundament

Slaapproblemen behoren tot de meest voorkomende, maar ook meest onderschatte klachten bij long COVID. Veel patiënten rapporteren moeite met inslapen, frequent wakker worden, vroegtijdig ontwaken of het gevoel dat slaap niet herstellend is, zelfs na voldoende uren in bed. Objectieve slaapstudies laten zien waarom deze klachten hardnekkig kunnen zijn, ook wanneer standaard slaapmetingen weinig afwijkends tonen.

Polysomnografisch onderzoek – de gouden standaard voor slaapdiagnostiek – laat zien dat de **globale slaaparchitectuur** bij post-COVID-insomnie vaak verrassend intact blijft. Totale slaaptijd, slaapefficiëntie en de verdeling van slaapstadia verschillen gemiddeld niet sterk van andere vormen van chronische insomnie. Dit verklaart waarom slaaponderzoek in de kliniek regelmatig “normaal” wordt bevonden en patiënten zich onvoldoende gehoord voelen.

Bij nadere analyse komen echter **subtiele maar betekenisvolle afwijkingen** naar voren. Zo blijkt de diepe slaap (N3-slaap), cruciaal voor fysiek herstel, geheugenconsolidatie en immuunregulatie, **minder stabiel**. Perioden van diepe slaap worden korter en sneller onderbroken, waardoor herstelprocessen minder efficiënt verlopen. Dit kan bijdragen aan het gevoel van lichamelijke en mentale uitputting dat patiënten overdag ervaren.

Daarnaast tonen studies een toename van **REM-slaap zonder volledige spierontspanning**. Normaal gesproken is de REM-slaap gekenmerkt door atonie: een vrijwel volledige ontspanning van de skeletspieren, aangestuurd vanuit de hersenstam. Bij post-COVID-insomnie blijft tijdens REM-slaap vaker verhoogde spieractiviteit bestaan. Hoewel dit meestal niet voldoet aan de criteria voor een klinische REM-slaapgedragsstoornis, wijst het wel op een subtiele ontregeling van hersenstamcircuits die slaap, motoriek en autonome functies reguleren.

Een derde opvallende bevinding is de **verhoogde nachtelijke hartslag** bij mensen met long COVID. Dit suggereert een aanhoudende activatie van het autonome zenuwstelsel, ook tijdens de slaap. In plaats van de gebruikelijke nachtelijke “ontkoppeling” en parasympathische dominantie blijft het lichaam in een verhoogde waakstand. Deze autonome hyperactivatie kan het inslapen bemoeilijken, de slaap fragmenteren en het herstellvermogen verder onder druk zetten.

Samen schetsen deze bevindingen een beeld waarin slaap bij long COVID niet fundamenteel ontbreekt, maar **functioneel tekortschiet**. De hersenen en het lichaam doorlopen wel de juiste slaapstadia, maar de kwaliteit, stabiliteit en herstelwaarde ervan zijn verminderd. Dit helpt

verklaren waarom slaap vaak niet verkwikkend is en waarom cognitieve klachten, vermoeidheid en autonome symptomen elkaar blijven versterken.

Belangrijk is dat deze slaapafwijkingen niet uitsluitend het gevolg lijken van stress, angst of pandemiegerelateerde leefstijlveranderingen. De vergelijking met andere vormen van chronische insomnie suggereert dat post-COVID-insomnie een **neurofysiologisch onderscheidend profiel** heeft, waarin hersenstam, autonome regulatie en mogelijk ontstekingsprocessen samenkomen.

Voor behandeling betekent dit dat standaard interventies voor insomnie – zoals cognitieve gedragstherapie voor slapeloosheid – vaak zinvol blijven, maar niet altijd voldoende zijn. Effectief herstel vraagt om een bredere benadering waarin ook aandacht is voor autonome stabilisatie, dag-nachtritme, inspanningsdosering en herstelcapaciteit. Slaap vormt daarbij geen los symptoom, maar een **fundament waarop herstel van andere systemen rust**.

---

## 9. Behandeling: tussen hoop en voorzichtigheid

Ondanks de snelle groei van kennis over onderliggende mechanismen bestaat er op dit moment geen bewezen, ziekte-modificerende behandeling voor long COVID. Dat betekent niet dat behandeling zinloos is, maar wel dat verwachtingen realistisch moeten blijven. De huidige zorg beweegt zich in het spanningsveld tussen symptoomverlichting, functioneel herstel en het zoeken naar interventies die dieper ingrijpen in ontregelde biologische systemen.

Een belangrijk uitgangspunt is dat long COVID geen uniforme aandoening is. De grote variatie in klachten, beloop en onderliggende afwijkingen maakt een “one size fits all”-benadering onwaarschijnlijk effectief. Steeds duidelijker wordt dat behandeling **subgroep-specifiek** moet zijn en afgestemd op dominante mechanismen zoals autonome ontregeling, inspanningsintolerantie, neuro-inflammatie of cognitieve overbelasting.

**Pacing en autonome stabilisatie** vormen voor veel patiënten het fundament van zorg. Door activiteiten zorgvuldig te doseren, herstelmomenten vooraf in te plannen en fysiologische grenzen (zoals hartslag) te monitoren, kan de frequentie en ernst van post-exertionele malaise worden beperkt. Dit is geen passieve strategie, maar een actieve vorm van zelfmanagement die patiënten helpt uit de schadelijke “push–crash”-cyclus te blijven. Bij duidelijke autonome ontregeling kan aanvullende ondersteuning gericht op volume, hartslagregulatie en orthostatische tolerantie zinvol zijn.

Daarnaast krijgt **zorgvuldig begeleide revalidatie** een steeds genuanceerdere rol. Waar generieke opbouwprogramma's bij een deel van de patiënten klachten verergeren, laten gespecialiseerde programma's – met lage startbelasting, individuele aanpassing en voortdurende evaluatie – zien dat belastbaarheid soms wel degelijk kan verbeteren. Cruciaal hierbij is dat revalidatie niet wordt ingezet als bewijs van “psychogene” klachten, maar als ondersteuning van een biologisch beperkt systeem.

Voor cognitieve en neuropsychiatrische klachten bieden **niet-invasieve hersenstimulatie** (zoals repetitieve transcraniële magnetische stimulatie en transcraniële gelijkstroomstimulatie) en **cognitieve training** voorzichtige hoop. Kleine studies en systematische reviews suggereren dat bij

sommige patiënten verbeteringen optreden in aandacht, stemming, mentale vermoeidheid en functioneren. De effecten zijn echter heterogeen en nog onvoldoende onderbouwd om brede toepassing te rechtvaardigen. Verdere standaardisatie en selectie van geschikte patiëntgroepen zijn hier essentieel.

Op het terrein van **experimentele immunomodulerende en neuro-inflammatoire benaderingen** worden eveneens stappen gezet. Observationele studies, zoals die met langdurige subcutane toediening van lidocaïne, laten klinisch relevante verbeteringen zien in kwaliteit van leven en symptoomlast bij een deel van de patiënten. Tegelijkertijd maken deze studies duidelijk hoe kwetsbaar conclusies zijn zonder gerandomiseerde controlegroepen, blinding en onafhankelijke replicatie. Hoopvolle signalen mogen niet worden verward met bewezen effectiviteit.

Belangrijk is dat deze voorzichtigheid niet leidt tot therapeutisch nihilisme. Voor veel patiënten is het ontbreken van een “definitieve behandeling” al belastend genoeg. Transparantie over onzekerheden, erkenning van klachten en gezamenlijke besluitvorming over behandelopties zijn daarom minstens zo belangrijk als de interventies zelf.

De richting waarin het veld zich ontwikkelt, is duidelijk: **van symptoombestrijding naar mechanisme-gedreven zorg**. Dat betekent niet één wondermiddel, maar een combinatie van strategieën die per patiënt anders kan uitpakken. Long COVID dwingt de geneeskunde om complexiteit te accepteren – en om behandeling te zien als een dynamisch proces, waarin hoop en voorzichtigheid hand in hand moeten gaan.

---

## 10. Is long COVID hetzelfde als ME/CVS?

Sinds het begin van de pandemie wordt long COVID regelmatig vergeleken met myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS). Die vergelijking is begrijpelijk: de **klinische overlap is aanzienlijk**, vooral waar het gaat om post-exertionele malaise (PEM), ernstige vermoeidheid, cognitieve klachten, slaapstoornissen en multisysteemproblemen. In beide aandoeningen staan inspanningsintolerantie en een verstoord herstelmechanisme centraal.

Toch laat onderzoek zien dat deze overlap **niet automatisch betekent dat long COVID en ME/CVS identiek zijn**. Wanneer strikte diagnostische criteria voor ME/CVS worden toegepast – zoals de International Consensus Criteria – blijkt slechts een **minderheid** van mensen met long COVID hier daadwerkelijk aan te voldoen. Met andere woorden: PEM komt bijna universeel voor bij symptomatische long COVID, maar PEM alleen is niet voldoende om de diagnose ME/CVS te stellen.

Dit verschil is belangrijk. ME/CVS is een scherp afgebakend klinisch syndroom met specifieke eisen aan duur, symptoomclusters en ernst, terwijl long COVID een **heterogeen post-infectieus spectrum** lijkt te zijn. Binnen dat spectrum zijn meerdere trajecten te onderscheiden:

- een subgroep waarbij het ziektebeeld sterk richting het ME/CVS-profiel evolueert, met persisterende PEM, uitgesproken energiebeperkingen en brede neuro-immuundysfunctie;

- een groep waarbij **autonome ontregeling** (zoals POTS en orthostatische intolerantie) dominant is;
- patiënten bij wie **vasculaire en microcirculatoire afwijkingen** op de voorgrond staan;
- en trajecten waarin **aanhoudende inflammatie, neuro-inflammatie of herstelstoornissen na orgaanschade** een grotere rol spelen.

Deze diversiteit verklaart waarom herstelpatronen, prognose en behandelrespons zo sterk uiteenlopen. Waar sommige patiënten geleidelijk verbeteren, blijven anderen langdurig ernstig beperkt. Het risico bestaat dat long COVID ten onrechte wordt gereduceerd tot “ME/CVS onder een andere naam”, wat zowel klinisch als wetenschappelijk onwenselijk is.

Tegelijkertijd geldt ook het omgekeerde risico: het ontkennen van ME/CVS-achtige trajecten binnen long COVID kan leiden tot **schadelijke behandelstrategieën**, zoals ongerichte opbouwprogramma’s bij patiënten met duidelijke PEM. Juist bij deze subgroep is een aanpak nodig die sterk lijkt op die bij ME/CVS, met nadruk op pacing, energiemangement en het vermijden van overbelasting.

De kernboodschap is daarom niet óf long COVID hetzelfde is als ME/CVS, maar dat **differentiëren essentieel is**. Long COVID lijkt geen enkelvoudige aandoening, maar een verzamelterm voor meerdere post-infectieuze ontregelingen, waarvan ME/CVS er één is – maar niet de enige. Goede zorg begint bij het herkennen van deze verschillen en het loslaten van simplistische labels. Alleen dan kan behandeling werkelijk aansluiten bij het onderliggende ziekteproces van de individuele patiënt.

## **Conclusie – van onbegrepen klacht naar samenhangend model**

Vijf jaar intensief onderzoek laat weinig ruimte voor twijfel: long COVID is **geen vaag restsyndroom**, geen gevolg van louter stress of deconditionering, en geen massapsychoeen fenomeen. Het beeld dat uit honderden studies naar voren komt, is dat van een **complexe, biologische systeemziekte**, waarin meerdere regulatiesystemen tegelijk ontregeld raken en elkaar wederzijds versterken.

Op hersenniveau zien we geen grof structureel letsel, maar wel subtiele en wijdverspreide veranderingen in microstructuur, netwerkorganisatie en functionele efficiëntie. Het brein blijft functioneren, maar tegen een hogere energetische kost, met cognitieve vermoeidheid en overbelasting als gevolg. Tegelijkertijd raken het autonome zenuwstelsel en kleine zenuwvezels ontregeld, waardoor hartslag, bloeddruk, temperatuurregeling en pijnverwerking instabiel worden. Dit verklaart waarom ogenschijnlijk eenvoudige prikkels – opstaan, lopen, nadenken – buitenproportioneel veel energie vragen.

Daarbovenop komen vasculaire veranderingen. Endotheelbeschadiging, verminderde vaatreactiviteit en verstoring van de microcirculatie beperken de zuurstof- en nutriëntenafgifte aan spieren en hersenen. In dat licht worden inspanningsintolerantie, spierpijn en “brain fog” begrijpelijker: het systeem vraagt om prestaties die de aanvoer simpelweg niet kan ondersteunen.

Op [www.depublicist.nl](http://www.depublicist.nl) zijn uitgebreide samenvattingen van de onderzoeken te vinden en worden regelmatig nieuwe samenvattingen met toelichting gepubliceerd.

Het immuunsysteem vormt geen eenduidig brandpunt, maar blijkt bij long COVID vaak **vastgelopen in een verkeerde stand** – soms te actief, soms juist uitgeput – met afwijkingen die zich vooral op eiwitniveau afspelen en aan de aandacht van standaarddiagnostiek ontsnappen.

Het resultaat is geen optelsom van losse klachten, maar een **nieuw, fragiel evenwicht** waarin herstelmechanismen onvoldoende kunnen opschalen. Post-exertionele malaise vormt daarvan het klinische ankerpunt: niet als psychologische reactie, maar als fysiologische terugval wanneer meerdere ontregelde systemen tegelijk worden belast. Dit verklaart waarom goedbedoelde adviezen om “gewoon weer op te bouwen” bij een deel van de patiënten niet alleen niet werken, maar het ziektebeeld juist verdiepen.

De uitdaging voor de komende jaren ligt daarom niet uitsluitend in het vinden van één doorbraakbehandeling. Minstens zo belangrijk zijn **erkenning, verfijning en differentiatie**: het onderkennen dat long COVID meerdere biologische trajecten kent, die vragen om verschillende benaderingen. Sommige patiënten bewegen richting het ME/CVS-spectrum, anderen hebben vooral autonome, vasculaire of inflammatoire profielen. Effectieve zorg begint bij het herkennen van die verschillen, het vermijden van schadelijke uniformiteit en het bieden van realistische begeleiding die stabiliteit boven snelheid plaatst.

Long COVID dwingt de geneeskunde tot een bredere systeemblik. Wie blijft zoeken naar één oorzaak, één biomarker of één universele oplossing, zal steeds opnieuw teleurgesteld raken. Wie daarentegen de samenhang ziet tussen brein, vaten, zenuwen, immuunsysteem en energiehuishouding, krijgt voor het eerst grip op het geheel. In die samenhang ligt niet alleen begrip, maar ook de sleutel tot daadwerkelijke vooruitgang – voor onderzoek, voor zorgverleners en vooral voor de mensen die dagelijks met long COVID leven.

## Bronnenlijst geraadpleegde onderzoeken

### 1. Definitie, epidemiologie en beloop van long COVID

1. **World Health Organization (WHO)**  
*A clinical case definition of post COVID-19 condition (2021)*
2. Gu, S. et al. (2025)  
**Challenges in diagnosis and treatment of long COVID**  
*Frontiers in Medicine*
3. German Statutory Accident Insurance (BGW) cohort  
**Long-term course of post-COVID-19 syndrome among healthcare workers**  
*Journal of Occupational Medicine and Toxicology / journals.publisso.de (2025)*
4. Kouyoumdjian, F. et al. (2025)  
**Exploration of intersections and divergences of long COVID and ME/CFS**  
*Cureus*

## 2. Vermoeidheid, kwaliteit van leven en mentale gezondheid

5. Portuguese Multicenter Cohort Study (2025)  
**Association of acute COVID-19 severity and long COVID fatigue and HRQoL**  
*Medicine (Lippincott Williams & Wilkins)*
  6. EuroQol Group  
**EQ-5D and EQ-VAS instruments**
  7. Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ-11)
  8. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- 

## 3. Post-exertionele malaise, inspanning en revalidatie

9. Appelman, Y. et al. (2024)  
**Skeletal muscle abnormalities in long COVID**  
*Nature Communications*
  10. Dutch Commentary – Matters Arising (2025)  
**Exercise, muscle physiology and deconditioning in long COVID**  
*Nature Communications*
  11. ME/CFS International Consensus Criteria (ICC) (2011)
- 

## 4. Autonoom zenuwstelsel, POTS en kleine zenuwvezels

12. Annals of Neurology Study (2025)  
**Microneurography reveals C-fiber dysfunction in long COVID**  
*Annals of Neurology*
  13. Novak, P. et al.  
**Autonomic dysfunction and POTS in post-viral syndromes**
  14. Dysautonomia International – diagnostic criteria POTS
- 

## 5. Hersenfunctie en neuroimaging bij long COVID

### Structurele en functionele beeldvorming

15. Rau, A. et al. (2025)  
**Microstructural MRI and machine learning in post-COVID condition**  
*Scientific Reports (Nature)*
16. Petteimeridou, E. et al. (2025)  
**Cognitive and Psychological Symptoms in PCC: Systematic Review**  
*Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*
17. Yale University Study (2025)  
**CSF transcriptomics in neuropsychiatric long COVID in women**  
*Journal of Infectious Diseases*

18. Ran, Y. et al. (2025)  
**fNIRS study of brain activation during working memory in PASC**  
*Journal of Biophotonics*

#### **Kinderen en adolescenten**

19. Pediatric MRI Study (2025)  
**Structural brain changes after COVID-19 in children**  
*Brain and Behavior*
- 

#### **6. Slaap en neurofysiologie**

20. Large Polysomnography Study (2025)  
**Post-COVID insomnia and REM without atonia**  
*Sleep*
21. EEG and neurophysiology studies in PCC  
(samengevat in Pettemeridou et al., 2025)
- 

#### **7. Bloedvaten, endotheel en microcirculatie**

22. Journal of NeuroVirology Study (2025)  
**Carotid stiffness and cognition after COVID-19**  
*Journal of NeuroVirology*
23. Barilli, A. et al. (2025)  
**Baricitinib and infliximab mitigate EndMT in endothelial cells**  
*International Journal of Molecular Sciences (MDPI)*
24. Varga, Z. et al.  
**Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19**  
*The Lancet*
- 

#### **8. Immuunsysteem en multi-omics**

25. Chinese Multi-Omics Blood Atlas Study (2025)  
**Immune dysregulation in immunocompromised COVID patients**  
*Molecular & Cellular Proteomics*
26. STAT1 / NSP1 host shutoff literature  
*Nature, Cell, Science (diverse studies)*
27. BMJ Public Health Study (2025)  
**Breakthrough infections and PASC in immunodeficient populations**
-

## 9. Spieren, botten en bewegingsapparaat

28. Patel, R. et al. (2025)  
**Musculoskeletal biomarkers in COVID-19 and long COVID**  
*International Journal of Molecular Sciences (MDPI)*
29. Myostatin–IGF-1–follistatin axis literature  
*Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*
- 

## 10. Mondgezondheid en epigenetica

30. Serbian Study (2025)  
**Epigenetic alterations in saliva after COVID-19**  
*Frontiers in Oral Health*
- 

## 11. Therapie-exploratie en interventiestudies

31. Dutch Observational Study (2025)  
**Subcutaneous lidocaine–HP- $\beta$ -CD in post-COVID**  
*eClinicalMedicine (The Lancet)*
32. Hong Kong RCT Protocol (2025)  
**Electroacupuncture for neuropsychiatric long COVID**  
*Frontiers in Medicine*
33. Non-invasive brain stimulation studies (TMS, tDCS)  
(samengevat in Pettemeridou et al., 2025)
- 

## 12. Voeding, metabolisme en ontsteking

34. MDPI Review (2025)  
**AGE–RAGE axis, Western diet and neurodegeneration**  
*Neurosci*
35. NF- $\kappa$ B and RAGE signaling pathways  
*Nature Reviews Immunology*
- 

## 13. Overkoepelende neuropsychiatrische reviews

36. Sinha, P. et al. (2025)  
**Neuropsychiatric manifestations of long COVID**  
*International Journal of Translational Biology*
-