

University of Groningen

Continuous metabolic monitoring techniques

Tiessen, Renger Garnt

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2001

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Tiessen, R. G. (2001). *Continuous metabolic monitoring techniques*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 9

**Technieken voor glucose en melkzuurbewaking
in het lichaam**

(Samenvatting voor de geïnteresseerde leek)



Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is meettechnieken van glucose (druivensuiker) en melkzuur zo aan te passen, dat ze bruikbaar zijn in het lichaam om patiënten constant te bewaken. Een glucosesensor (een techniek voor constante meting van glucose in het lichaam) is van belang voor de behandeling van suikerpatiënten. Daarnaast is constante melkzuurmeting interessant voor bewaking van het hart en andere organen.

Het onderzoek in dit proefschrift laat zien dat glucose continu bewaakt kan worden zonder berekening van de verdunning van monsters die gewoonlijk nodig is. Dit is mogelijk dankzij ultrafiltratie en evenwichtsmicrodialyse met een eenvoudig onder de huid te leggen weinig belastend dun slangetje. Van inwendige organen zoals het hart kan het melkzuur constant bewaakt worden dankzij ultrafiltratie van het bloed aan de punt van een nieuw ontwikkelde catheter. Met de doorlatende slangetjes kan precies en met een snelle respons glucose en melkzuur in het weefsel gemeten worden, omdat ze in directe verbinding staan met draagbare sensoren of meetapparatuur naast het bed (“bedside”). Precisie en een snelle respons zijn belangrijk om in noodgevallen en op tijd te behandelen, en de juiste behandeling in te stellen. Dat is nodig, bijvoorbeeld om een verstopping van een bloedvat van het hart op te heffen of schommelende bloedsuikers te stabiliseren. De bovengenoemde evenwichtsmicrodialyse techniek is samen met de uitwendige glucosesensor een draagbaar instrument en vormt een mogelijke toekomstige glucosesensor voor suikerpatiënten.

Een voortgezette ontwikkeling van melkzuursensoren in ziekenhuizen kan er toe leiden dat doorbloedingsstoornissen bij hart- en intensive care patiënten vroegtijdig onderkend kunnen worden. In bepaalde situaties kan zo wellicht weefselversterf en de gevolgen daarvan worden voorkomen.

Schommelende glucose bij suikerpatiënten

De glucoseconcentratie in het bloed van suikerpatiënten schommelt vaak sterk door de dag, omdat de normale reactie van het lichaam op concentratieveranderingen verstoord is. Om de glucoseconcentratie heel precies stabiel te houden, wisselt het lichaam normaliter voortdurend tussen snelle opslag van glucose tijdens het eten en afgifte daartussenin. Suikerpatiënten proberen zelf met medicijnen de glucoseconcentratie stabiel houden. Dat is moeilijk omdat een patiënt daarvoor eigenlijk continu zijn glucoseconcentratie

zou moeten controleren. Voor elke keer controleren is het echter nodig opnieuw bloed te prikken. Te weinig glucose in het bloed is gevaarlijk omdat de hersenen steeds energie halen uit glucoseverbranding met zuurstof. Een tekort aan glucose leidt snel tot bewusteloosheid (vergelijkbaar met een tekort aan zuurstof). Te veel glucose is ook gevaarlijk omdat in de loop van jaren vaak ogen, nieren, bloedvaten en zenuwen beschadigd worden. Suikerpatiënten kunnen bijvoorbeeld blind worden, kunnen eerder een hartaanval of beroerte krijgen, kunnen tenen of voeten verliezen of ernstige nierproblemen krijgen. Het voorkómen van grote schommelingen van glucose is dus belangrijk voor alle 450.000 suikerpatiënten in Nederland. Er is dan ook vraag naar een techniek voor constante bewaking die daarbij kan helpen. Die techniek moet glucose automatisch en betrouwbaar meten, zonder dat patiënten hun eigen bloed moeten (blijven) prikken voor controle.

Melkzuur voor patiëntenbewaking

Weefsels putten energie uit glucose door het met zuurstof uit het bloed om te zetten in koolzuur en water. Bij gebrek aan zuurstof wordt energie vrijgemaakt door glucose om te zetten in melkzuur. Melkzuur komt vooral vrij uit weefsels op het moment dat de doorbloeding verslechtert. Verslechterde doorbloeding van de hartspier of ander weefsel kan plotseling optreden, bijvoorbeeld bij patiënten opgenomen in het ziekenhuis met een dreigend hartinfarct (afsluiting van een kransslagvat met een stolsel) of met een ernstige bloedvergiftiging (infectie). Het bedreigde weefsel geeft dan eerst melkzuur af. Als de doorbloeding langer slecht blijft, sterft het weefsel af door energiegebrek waarna er eiwitten uit de cellen kunnen vrijkomen. Constante bewaking van melkzuur in het lichaam van de patiënt maakt wellicht behandeling mogelijk vóór afsterving van het weefsel. Een behandeling is dan eerder mogelijk dan nu. Bewaking vindt nu plaats door het af en toe prikken van bloed en het meten van vrijgekomen eiwitten in een laboratorium. Zo'n melkzuurbewaking zou andere bewakingstechnieken kunnen aanvullen, zoals van de ademhalingsgassen in het bloed en van de elektrische activiteit in het hart. In Nederland zijn ziekten van hart en vaten (vooral beroertes en hartinfarcten) de belangrijkste doodsoorzaak. Er liggen elk jaar 90.000 patiënten ongeveer acht dagen in het ziekenhuis in verband met verslechterende doorbloeding van de hartvaten.

Problemen bij meten in het lichaam

Tot nu toe is een techniek voor constante glucosemeting in het lichaam (een glucosesensor) nog niet beschikbaar voor patiënten. Er is ook nog geen melkzuursensor beschikbaar voor patiëntenbewaking. Een permanente sensor in een bloedvat is moeilijk, omdat de sensor dan niet door een patiënt zelf geplaatst kan worden en problemen kan geven door bloedstolling en infectie. Plaatsing onder de huid van de buik lijkt een aantrekkelijk alternatief.

Glucosemetingen in onderhuids weefsel en in bloed verschillen echter nogal. De momenteel voorgestelde glucosesensoren doen het goed in de reageerbuis, maar eenmaal onder de huid geplaatst is de sensor nog te onbetrouwbaar om een glucosemeting in het bloed te vervangen. Hierdoor moet er bij de huidige sensoren nog regelmatig bloed geprikt worden om de sensormetingen te ijken. Mogelijke oorzaken van de onbetrouwbaarheid zijn puur technische gebreken, een slecht contact tussen de sensor en het onderhuidse weefsel of de aard van het weefsel. Weefsel neemt immers van nature glucose uit het bloed op waardoor de glucoseconcentratie rondom een sensor kan dalen. De suiker die het bloed naar het weefsel toe heeft gebracht, is dan al door de cellen opgenomen nog voor het gemeten kan worden.

Genoemde mogelijke oorzaken en eventuele oplossingen zijn onderzocht in de hierna beschreven experimenten. Het doel is te meten zonder dat bloedafnames nodig zijn om de metingen te ijken. Hiervoor zijn nieuwe methoden ontwikkeld om kleine hoeveelheden weefselvloeistof af te nemen, zonder deze vloeistof te verdunnen. Ook zijn nieuwe miniatuursensoren ingezet met als doel het gewicht te beperken en de toekomstige bruikbaarheid van glucose- en melkzuursensoren voor patiënten te vergroten. Tot zover hoofdstuk 1.

Glucose vergeleken onder de huid en in bloed

Hoofdstuk 2 beschrijft de glucosemetingen in het onderhuids vet vergeleken met glucosemetingen in het bloed. Zes gezonde vrijwilligers namen 100 gram glucose in op de lege maag om tijdelijk de glucoseconcentratie in het lichaam te verhogen. Een doorlatend slangetje zoog een uiterst kleine hoeveelheid van de vloeistof weg die normaal aanwezig is tussen de cellen onder de huid. Dit slangetje van ongeveer 1/3 mm dik en 25 mm lang ultrafiltreerde één tienmiljoenste liter per minuut uit het onderhuidse weefsel. Buiten het lichaam mat een elektrische cel de glucoseconcentratie in de vloeistof met behulp van enzymen (een elektrochemische detector).

De concentraties glucose gemeten in het onderhuids vet waren duidelijk lager dan in het bloed. Ook was het hoogtepunt van de glucoseopname onder de huid tot wel 30 minuten later dan in bloed. Weliswaar komt er dus glucose uit het bloed in het onderhuidse vet, maar de concentratie glucose in het onderhuidse vet is niet gelijk aan die in het bloed. Het onderhuidse vet lijkt dus gescheiden van het bloed en daarom niet eenvoudig te benutten voor een glucosesensor.

Weefselbeschadiging?

Beschadiging van weefsel door het met een naald inbrengen van het meetslangetje zou een verlaagde glucoseconcentratie kunnen verklaren. De melkzuurconcentratie zou kunnen stijgen door een verslechterde doorbloeding ter plekke. Mogelijk herstellen het weefsel en de glucoseconcentratie zich weer de volgende dag. Hoofdstuk 3 beschrijft een studie van deze opties.

Zeven gezonde vrijwilligers namen twee dagen achter elkaar 100 gram glucose in op de lege maag. Via een doorlatend slangetje onder de huid van ongeveer 1/2 mm dik en 30 mm lang werd langzaam vloeistof gepompt (microdialyse). Dit pompen ging zo langzaam dat glucose voldoende tijd had om spontaan uit het omliggende weefsel in het slangetje te lopen, zonder dat de glucose in het weefsel daardoor verlaagd werd (microdialyse in evenwicht). De in hoofdstuk twee genoemde elektrochemische detector werd uitgebreid met een splitsing van de vloeistofstroom om tegelijk glucose en melkzuur te kunnen meten. Daarnaast werden glucose en melkzuur tegelijkertijd in het bloed gemeten. De glucosemetingen onder de huid werden gebruikt om de glucoseconcentratie in het bloed te schatten. Na een meting van het concentratieverschil onder de huid en in het bloed op één tijdstip werd dit verondersteld verder gelijk te blijven. Deze wijze van schatten werd getoetst op nauwkeurigheid.

De resultaten van dit experiment waren goed vergelijkbaar met het voorgaande experiment. De glucose was duidelijk lager onder de huid dan in het bloed en volgde met een vertraging van gemiddeld zeven minuten. Het melkzuur onder de huid was, op één uitzondering na, niet verhoogd. De nauwkeurigheid van de rekenmethode om de glucose te schatten in het bloed was matig en nam verder af op de tweede dag. De schattingen zouden niet nauwkeurig genoeg zijn geweest om de behandeling van suikerpatiënten op te baseren.

Melkzuurbewaking in het hart

In hoofdstuk 4 wordt een hartcatheter beschreven die continu melkzuur en glucose meet in de veneuse bloedstroom uit de hartspier (de Sinus Coronarius). Of op deze wijze mogelijk hartpatiënten bewaakt zouden kunnen worden, is verkend bij varkens. In de punt van een hartcatheter (120 cm lang, bijna 2 mm dik) werd een doorlatend slangetje van 4 cm ingebouwd voor continue ultrafiltratie van bloed. Er is in totaal 27 uur continu gemeten in de bloedbaan. Melkzuur en glucose konden heel nauwkeurig gemeten worden. Een afsluiting van een grote slagader naar het hart, was binnen vijf minuten zichtbaar door een stijging van het melkzuur. Zo'n afsluiting is vergelijkbaar met wat er gebeurt bij een hartinfarct. Het weer opheffen van de afsluiting kon ook direct herkend worden doordat er een piek melkzuur vrijkwam uit het weefsel. Dit laatste gebeurt ook wel na een hartinfarct, spontaan of door behandeling. Verder steeg bij een door medicijnen versnelde hartslag de glucose licht, terwijl het melkzuur niet veranderde. Een geconstateerde tekortkoming van deze catheter was dat er 24 minuten nodig waren voor het ultrafiltraat van de catheterpunt het meetapparaat had bereikt. Daarnaast zat de catheterpunt een keer tegen de vaatwand waardoor de meting verstoord werd.

Met deze ultrafiltratiecatheter is aangetoond dat continue en precieze melkzuur- en glucosebewaking van een orgaan mogelijk is in het afvoerend bloedvat. Het lijkt mogelijk afsluiting en heropening van een hartslagader zeer vroegtijdig te diagnosticeren door de geconstateerde melkzuurverhoging. De concentratie van melkzuur die in de hartspier is opgehoopt gedurende het afsluiten van de doorbloeding kan ook geschat worden.

De beste plek voor een sensor in het lichaam

In hoofdstuk 5 is een verkenning beschreven waar glucose- en melkzuursensoren het best in het lichaam geplaatst kunnen worden. Uit eerdere metingen in het onderhuids vetweefsel was duidelijk geworden dat er maar een matig contact bestaat met de bloedbaan (zie hoofdstukken 2 en 3). Vierentwintig thin-film sensoren voor glucose-melkzuur meting werden bij varkens geplaatst in vetweefsel, spierweefsel, of losmazig bindweefsel. Thin-film sensoren bestaan uit een filmstrookje van 0,7 millimeter breed met op de punt twee elektrochemische detectoren. Deze detectoren zijn gemaakt van flinterdunne laagjes metaal en andere stoffen die op een dragende filmstrook zijn aangebracht. Eerst werd de basisconcentratie glucose en melkzuur in het

bloed en in het weefsel bepaald. Vervolgens werd gemeten hoe snel een injectie van glucose en melkzuur in de bloedbaan in de eerder genoemde weefsels kon worden gemeten (respons). De basisconcentratie gemeten in het spier- en vetweefsel was dicht bij nul. Een respons was daar nauwelijks te meten. In het bindweefsel was de basisconcentratie maar iets lager dan die in het bloed. De respons was hier goed zichtbaar: binnen 6 minuten na injectie van melkzuur en na 17 minuten na injectie van glucose. Een injectie in de bloedbaan kan dus op een snelle en eenvoudige manier controleren of een sensor in weefsel wel in goed contact staat met het bloed. Op dit moment wordt het vetweefsel vaak gebruikt om sensoren te testen bij patiënten. Deze resultaten doen vermoeden dat sensoren in onderhuids losmazig bindweefsel in beter contact staan met de bloedbaan dan in vetweefsel.

Glucose vergeleken in vet- en bindweefsel

Hoofdstuk 6 beschrijft glucose metingen in het onderhuids vet en in het onderhuids losmazig bindweefsel bij gezonde vrijwilligers. Deze metingen werden vergeleken met de glucoseconcentratie in het bloed. Daarnaast werden de insulines in het bloed gemeten (insuline is een hormoon (signaalstof) die zorgt voor de opname van glucose in weefsels) en de dikte van de huidplooi waarin glucose werd bepaald. Verder werd de lichaamslengte en het gewicht van de vrijwilligers vastgelegd. Voor het afnemen van weefselvloeistof werd weer gebruik gemaakt van evenwichtsmicrodialyse in het weefsel (zie de beschrijving in hoofdstuk 3). De glucosemeting in de vloeistof werd buiten het lichaam gedaan met een nieuw ontwikkelde glucosesensor, een miniatuur elektrische cel met enzymen (iets kleiner dan een lucifer). De glucoseconcentratie gemeten in het vet was weer duidelijk lager dan in het bloed en was ook lager dan in het bindweefsel. De glucosewaarden gemeten in het bindweefsel was praktisch gelijk aan die gemeten in het bloed. De basisconcentratie was gelijk, maar ook de hoogste concentratie in het lichaam die bereikt werd na de inname van 100 gram glucose. Dat de glucose in het vetweefsel lager was, kon niet worden verklaard door de gemeten insulinespiegels, de lengte en het gewicht, of de huidplooidikte van de vrijwilligers. De resultaten laten zien dat de techniek van evenwichtsmicrodialyse in combinatie met de nieuwe draagbare glucosesensor een goed meetinstrument vormt om continu te meten in het lichaam. De metingen in het losmazig bindweefsel onder de buikhuid benaderen die in het bloed veel dichters dan de metingen in het vet. Deze locatie lijkt dan ook

aantrekkelijk om te benutten voor verder onderzoek naar continue glucosebewaking in suikerpatiënten.

Rekenmodellen voor de bewegingen van glucose

In hoofdstuk 7 worden testen beschreven van rekenmodellen die de bewegingen van glucose door het lichaam voorstellen als stromen tussen delen van het lichaam. Verondersteld wordt dat de concentratie binnen zo'n deel overal gelijk is. De grootte van de concentratieverschillen tussen de delen wordt bepaald door de verschillende snelheden waarmee glucose tussen de delen stroomt. Zo stroomt glucose bijvoorbeeld van de bloedbaan naar het onderhuidse weefsel toe en stroomt vanaf daar de bindweefselcellen binnen. Glucose kan enigzins vergeleken worden met water dat door sluisen tussen kanalen stroomt. De waterstroom hangt dan onder andere af van de waterhoogteverschillen (vergelijk verschillende hoogtes van de glucoseconcentratie), hoever een bepaalde sluisdeur open staat (vergelijk de mate van contact tussen het bloed "kanaal" en het onderhuids "kanaal") en hoeveel sluisen er verderop worden open gezet (vergelijk insuline dat de glucoseopname in de cel vergroot). Het doel was factoren te vinden die de concentratie glucose onder de huid bepalen. Dit gebeurde door uit verschillende rekenmodellen dat model te selecteren, dat het beste de echte meetwaarden benadert. Een tweede doel was te kijken of dit rekenmodel omgedraaid zou kunnen worden: met zo'n rekenmodel zou dan de bloedglucose geschat kunnen worden met de onderhuidse glucosemetingen (in plaats van andersom). De meetresultaten uit hoofdstuk 6 werden gebruikt om drie rekenmodellen te testen. Model A veronderstelde een evenredige snelheid waarmee glucose uit het bloed naar het onderhuidse weefsel loopt. Model B was als A, maar veronderstelde daarnaast de invloed van insuline op de glucosestroom de cellen in. Model C was als B, maar veronderstelde nog een extra onderdeel tussen de bloedbaan en het weefsel en nog meer invloed van insuline.

Om het beste rekenmodel te kiezen werd gekeken naar de verschillen tussen de echte metingen en de schattingen die elk model maakte. Daarbij werd rekening gehouden met de mate van ingewikkeldheid van elk rekenmodel, omdat het beter kunnen schatten met een model een voordeel is, maar de ingewikkeldheid van een model een nadeel.

Model B was het beste model. In enkele experimenten was het insuline effect echter zo klein, dat het eenvoudiger model A ook voldeed. Deze verschillen zijn misschien te verklaren uit het feit dat onderhuids weefsel altijd een mengsel is

van insulinegevoelig weefsel als vet en minder gevoelig weefsel als bindweefsel. Daarnaast kan een grote afstand naar de dichtstbijzijnde bloedvaten ook nog de glucoseconcentratie verkleinen. Als model B in de toekomst gebruikt gaat worden voor bloedglucose-schattingen, moet ook de concentratie insuline bekend zijn. Dit is geen probleem, omdat een toekomstige kunstmatige pancreas die insuline zal gaan toedienen. Er is hoop dat normalisering van de glucosespiegels door zo'n apparaat het diabetesprobleem grotendeels of geheel kan oplossen. Voor het zover is, zal er echter meer onderzoek nodig zijn om helemaal zeker te zijn van het voorgestelde model.

Samenvattend

Samenvattend laat het onderzoek in dit proefschrift zien dat glucoseconcentraties continu bewaakt kunnen worden zonder berekening van de verdunning van monsters die gewoonlijk nodig is. Dit is mogelijk dankzij ultrafiltratie en evenwichtsmicrodialyse met een eenvoudig onder de huid te leggen weinig belastend dun slangetje. Van inwendige organen zoals het hart kan het melkzuur constant bewaakt worden dankzij ultrafiltratie van het bloed aan de punt van een nieuw ontwikkelde catheter. Met de doorlatende slangetjes kan precies en met een snelle respons glucose en melkzuur in het weefsel gemeten worden, omdat ze in directe verbinding staan met draagbare sensoren of meetapparatuur naast het bed ("bedside"). Precisie en een snelle respons zijn belangrijk om in noodgevallen en op tijd te behandelen, en de juiste behandeling in te stellen. Dat is nodig, bijvoorbeeld om een verstopping in de bloedvaten van het hart op te lossen of schommelende bloedsuikers te stabiliseren.

Kennis is verzameld over het verband tussen glucose in het bloed en onderhuidse glucoseconcentraties die van belang is voor de toekomstige toepassing van sensoren bij patiënten. Door toepassing van evenwichtsmicrodialyse werd voorkomen dat zoveel glucose en melkzuur aan het weefsel onttrokken werd, dat de meting hierdoor beïnvloed werd (zoals wel gebeurt bij de klassieke microdialyse). Dit laatste is echter niet de enige oorzaak gebleken van een lagere glucoseconcentratie onder de huid vergeleken met die van het bloed.

Er zijn gedurende de verschillende experimenten een paar maal verstoringen geconstateerd in het contact van het slangetje of de sensor met het weefsel. Kort na plaatsing van het doorlatende slangetje in het onderhuids vet werd een enkele keer een verhoogde melkzuurconcentratie gevonden, die de volgende dag weer

normaal was. Verder kwam de hartcatheter éénmaal in de vaatwand wat de meting verstoortte. De thin-film sensor had bij varkens in het vet- en spierweefsel een slecht contact met de weefselvloeistof, en in het losmazig bindweefsel een veel beter contact.

De mate van verbruik van glucose is voor elk type weefsel anders. Dit kan verklaren dat de glucoseconcentratie in verscheidene weefsels lager is dan in het bloed omdat er een evenwicht is tussen de toevoer vanuit de kleinste bloedvaten en het verbruik in de cellen. Een steil verval van glucose tussen de toevoerende kleinste vaten en de verbruikende cellen in zou de grote verschillen in glucoseconcentraties gemeten binnen één weefsel kunnen verklaren.

De glucoseconcentratie in diepe onderhuidse lagen (voornamelijk bindweefsel) lag dicht bij de concentratie in de bloedbaan dan die in de oppervlakkige onderhuidse lagen (voornamelijk vet). Bekende verschillen tussen weefsels, zoals de mate van glucoseverbranding met of zonder zuurstof, de mate waarin de glucoseopname bevordert wordt door insuline en de hoeveelheid vloeistof tussen de cellen kunnen heel goed de verschillen in glucoseconcentraties tussen de weefsels verklaren.

Het schatten van de glucoseconcentratie in de bloedbaan met behulp van onderhuidse metingen en eenvoudige correcties is mogelijk gebleken, maar met een beperkte nauwkeurigheid (zie hoofdstuk 3). Bij de poging om een optimaal rekenmodel te vinden (hoofdstuk 7) werden nogal wisselende modelkenmerken per vrijwilliger gevonden, wat goed past bij het veronderstelde steile verval van glucose en een onregelmatige opbouw van onderhuids weefsel. De metingen in bindweefsel van vrijwilligers zijn echter zo dicht bij de glucosemetingen in bloed, dat voortgezet onderzoek bij patiënten is aangewezen.

Toekomst

Wellicht kan een optimale plaatsing in weefsel worden gevonden voor metingen op lange termijn, zodat omrekeningen en schattingen overbodig blijven. De evenwichtsmicrodialyse techniek is samen met de uitwendige glucosesensor een draagbaar instrument en vormt een mogelijke toekomstige glucosesensor voor suikerpatiënten.

Een voortgezette ontwikkeling van melkzuursensoren in ziekenhuizen kan er toe leiden dat men doorbloedingsstoornissen bij hart- en intensive care patiënten vroegtijdig kan onderkennen. In bepaalde situaties kan zo wellicht weefselversterf en de gevolgen daarvan worden voorkomen. Naast bewaking in de bloedbaan kan ook een minder belastende onderhuidse melkzuursensor

nuttig zijn. Zo veroorzaakt het heropenen van een hartslagader een dermate duidelijke melkzuurpiek dat die ook onderhuids herkend zal kunnen worden. De voor deze studies ontwikkelde technieken waarbij alleen een slangetje in het lichaam geplaatst wordt, zijn patiëntvriendelijk en veilig omdat een direct contact tussen sensormateriaal en het lichaam wordt voorkomen. De toepassing van de doorlaatbare slangetjes met ultrafiltratie en evenwichtsmicrodialyse tussen de sensor en het lichaam lijkt dus aantrekkelijk voor bewaking op lange termijn.