

교원섬유 기질을 이용한 3차원 세포 배양 모델에 기계적인 힘을 가하는 경우 기질을 통하여 세포에 가해지는 힘의 특성에 대한 비교 분석 연구

김현종 · 류인철 · 박준우* · 김성곤*

서울대학교 치의학전문대학원 치주과, *한림대학교 임상치의학 연구소

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2008;34:151-156)

THE FINITE ELEMENTS ANALYSIS IN THE THREE DIMENSIONAL CELL CULTURE MODEL OF THE COLLAGEN MATRIX ACCORDING TO THE APPLICATION FORCE

Hyeon-Jong Kim, In-Chul Rhyu, Jun-Woo Park*, Seong-Gon Kim*
Department of Periodontology, College of Dentistry, Seoul National University
**Clinical Dental Research Center, Hallym University*

Different kinds of forces can be applied to the biological tissue. The analysis of the applied force is highly important to explain the mechanism of cellular response. In this study, the applied force to the collagen gel was analyzed by the finite elements analysis. The model received two different kinds of static force (compression and tension). The force range was 50g to 400g. In results, von Mises stress was concentrated in the peripheral region in the compression model. It was concentrated in the central area in the tension model. However, the compressive force was high in the peripheral area of the compression model and the tensional force was also high in the same area of the tension model. In conclusion, the applied force could be different to the region and it should be considered in the experiment to analyze the effects of the mechanical force on the cells.

Key words: Collagen matrix, Finite element analysis, Compression, tension

I. 서 론

생체 내에는 다양한 상황에서 여러 가지 종류의 기계적인 힘이 세포에 가해진다. 이러한 힘은 그 특성에 따라서 세포에 다양한 반응을 유도하고 그 반응의 결과 세포는 조직을 파괴하기도 하고 재생하기도 한다. 두경부 영역에서도 다양한 기계적인 힘이 가해지는데, 통상적인 저작 운동을 비롯하여 교정력과 같은 치료 목적의 인위적인 힘도 있고 골절을 야기하는 갑작스런 외력도 존재한다. 결손된 부위의 회복을 위한 생체 재료를 개발하거나 치과 임플란트와 같은 인공 구조물을 악골 내에 식립하는 경우 주위 세포들이 이러한 치료에 어떻게 반응하는 지는 결국 해당 구조물이 위치하는 부위에서 어떠한 종류의 기계적인 힘이 가해지는가에 따라서 달라질 것이다.

위와 같은 상황을 과학적으로 이해하기 위해서는 생체와 유사한 인위적인 환경을 만들어 놓고 세포가 주어진 환경에 어떻게 변하는가를 분석한 다음에 그 결과를 가지고 생체 내에

서 벌어지는 여러 가지 현상을 해석하는 방법이 있다. 그런데 세포는 상당히 연약한 구조물이기 때문에 세포에 직접적으로 외력을 가하는 방법은 쉽지 않다. 유체를 직접적으로 흘려주어 전단력이 가해진 경우 생체 변화를 보거나 Flexcell(Flexcell International, McKeesport, PA, USA)과 같은 장치를 이용하여 인장력이나 압축력이 가해진 경우의 생체 변화를 보는 방법이 논문을 통하여 소개되고는 있지만 이러한 방법은 세포를 1차원 배양하여 기르는 방법을 기반으로 하는 방법들이어서 실제 생체와는 많은 차이를 가지고 있다.

이에 교원섬유를 이용하여 3차원의 기질을 만들고 그 안에 세포를 넣어서 배양한 다음에 다양한 형태의 힘을 가하고 세포 내 일어나는 여러 가지 변화를 관찰하는 방법이 있다. 이러한 방법은 3차원적인 기질에 힘을 가하는 것이기 때문에 다양한 형태의 힘을 세포에 직접적인 손상 없이 기질을 통하여 세포에 가할 수 있다. 그리고 3차원적인 배양 환경이 실제 생체 내와 더 흡사하기 때문에 인체 내에서 벌어지는 현상을 더욱 잘 대변할 수 있다는 장점이 있다.

하지만 3차원 교원 기질에 여러 가지 종류의 힘이 가해지는 경우 기질 내에 있는 세포들이 모두 동일한 종류의 힘을 받는지에 대하여는 별로 알려져 있지 않다. 그리고 다양한 크기의 힘에 기질이 어떻게 변형될 지에 대하여도 별로 연구되어 있지 않다. 이러한 연구는 직접 기질을 가지고 수행하기는 어려운 점이 있다. 그 이유는 교원 기질 자체가 물리적으로 연약하

김성곤

431-070 경기도 안양시 동안구 평촌동 896번지

한림대학교 성심병원 구강악안면외과

Seong-Gon Kim

Dept. of OMFS, Sacred Heart Hospital, Hallym University,

#896, Pyungchon-Dong, Dongan-Gu, Anyang city Kyoungkido, 431-070, Korea

Tel: +82-31-380-3870 Fax: +82-31-387-2475

E-mail: epker@chollian.net

고 수분을 많이 포함하고 있어 건조되는 경우 상당히 물성이 변화된다는 것 때문에 그러하다. 교원 섬유는 물성을 나타내는 여러 가지 변수들을 알고 있다면 실제 교원섬유를 가지고 실험을 해보지 않더라도 컴퓨터를 이용한 유한요소법으로 교원섬유 기질 내에 벌어질 수 있는 일들을 예측해 볼 수 있다.

유한요소법은 연속체를 유한한 개수의 요소로 분할하여 요소 개개의 거동을 유한한 매개변수로 표현하고 이들 개개 요소의 결합과 개개 요소 거동의 근사해를 구하는 방법으로 구조역학 분야에서 널리 사용되고 있다¹⁾. 이 방법은 하나의 모델이 완성되면 하중조건 및 경계조건의 설정이 자유롭고 구조물의 모든 점에 대한 응력을 분석할 수 있기 때문에 구조적으로 복잡한 모델의 분석에 많이 이용된다²⁾. 치의학의 분야에서 다양한 재료를 사용하므로 이들의 물성에 관한 공학적 연구의 필요성이 많이 높아졌으며 이러한 연구 결과는 이 재료들을 임상에 응용하는 데에 많은 도움을 줄 것이라 사료된다. 수직력 하에서 임플란트 나사형태에 따른 응력을 유한요소법으로 분석한 논문의 결과를 보면 수직 하중 시 발생하는 최대등가 응력은 정방나사형이 제일 적은 응력을 발생한 것으로 보고되고 있다³⁾. 그리고 골과의 결합면적을 증가시키기 위해서는 임플란트의 수를 증가시키는 것보다는 직경을 증가시키는 것이 더 좋은 결과를 가져올 것이라는 보고도 있다⁴⁾. 재생골과 임플란트 계면에서의 응력분포는 재생된 골을 둘러싸고 있는 자연골의 질과 하중의 위치에 의해 영향을 받는 것으로 보고되었다⁵⁾. 하악지 시상분할 골절단술 시행 후 견고고정을 하는 경우 나사에 대한 안정성에 대한 연구에서는 변형에너지의 총합에 의한 안전효율은 나사가 골면에 대해 경사지게 삽입된 경우가 직각을 이룬 경우 보다 변형에너지가 크게 나타났다고 보고되고 있다⁶⁾.

따라서 본 연구의 목적은 교원섬유의 물성을 나타낼 수 있는 여러 가지 변수를 대입하여 교원섬유 기질에 인장력과 압축력이 가해지는 경우 벌어지는 상황에 대하여 유한요소법을 이용하여 비교 분석하는 것에 있다.

II. 재료 및 방법

유한요소 모델에 사용된 기준선은 가해진 압축력이나 인장력에 평행하게 Y축을 설정하였으며 장축에 수직되는 평면에 각각 X축 및 Z축을 설정하였다. 본 연구에 사용된 가상의 교원 섬유 기질은 1형 교원섬유로 구성되어있는 것으로 가정하였으며 1형 교원섬유의 물성은 기존의 문헌을 참고하였다. 프로그램 설정 시에 온도와는 무관한 것으로 가정하였다.

제작된 2가지 모형에 대하여 각각 압축력과 인장력을 가하였다. 압축력의 경우 모형의 상면에 고루 가해지는 형태를 설정하였고 가해진 힘의 크기는 50g에서 400g까지 다양화하였다. 이때 모형의 바닥면은 일반적인 Petri dish와 같이 고정된 형태로 설정하였다. 인장력의 경우에는 모형 하면의 정중앙에 Y축에 평행하게 아래쪽으로 가해지는 형태를 설정하였고 가해진 힘은 50g에서 400g까지 다양화하였다. 이때 모형의 바닥면

은 Flexicel의 경우와 같이 유연한 것으로 설정하였고 변연부가 고정된 것으로 설정하였다.

이들 응력의 분포 차이를 가시화하기 위하여 응력의 크기에 따라 적색에서 청색으로 표시하도록 하였고 응력의 양상은 모형을 다양한 각도로 돌려보아 비교 관찰할 수 있도록 하였다. 이러한 유한요소법의 설계 과정은 DesignSpace CAE프로그램을 3D CAD와 같이 이용하여 설계하였고 ANSYS사의 DesignSpace automated FEA를 이용하여 해석하였다. Intron CAD에서 모델링한 3D Geometry를 ANSYS Program 7.0 (Ansys Inc., USA)로 받아들이어 격자를 생성하였다. 격자 형성 시 각각의 모델에 대하여 요소와 절점의 수는 일렬성을 가지게 하였고, 유한요소수는 8절점의 삼각뿔 요소를 사용하였다.

III. 결 과

각 실험모형을 프로그램으로 처리하고 그 결과를 Table 1에 나타내었다. 모형에 가해진 응력은 부위에 따라 다르게 나타나므로 3가지 점을 대표적인 점으로 하여 표로 만들었다(Fig. 1). 이는 원의 반경을 3등분하여 중심부를 A로 잡고 중심부에서 멀어지는 순서에 따라서 B와 C점을 잡았다. 압축력이 가해진 모형은 전체적인 힘이 상방에서 고르게 분포하중이 가도록 하였고 인장력이 가해진 모형은 원의 중심부가 아래로 떨어지도록 모형을 만들고 모형을 변형시키는 힘은 원의 중심부에 집중하중으로 가해지도록 모형을 만들었다. 두 모형 모두에서 가한 힘의 양이 증가될수록 von Mises stress는 비례하여 증가됨을 보여주고 있다(Table 1). 그리고 교원섬유의 변형도 가해진 힘의 크기에 비례하여 증가되었다(Fig. 2, 3). 압축력이 가해진 모형에서 von Mises stress는 변연부인 C점에 가해진 힘에 따라서 각각 0.028, 0.055, 0.110, 0.220 Pa로 동일한 조건의 다른 점에서 보다 높게 나타났다. 그리고 인장력이 가해진 모형에서 von Mises stress는 중심부인 A점에서 각각 134.0, 268.0, 536.0, 1730.0 Pa로 다른 점보다 높게 나타난다. 이는 stress principal tensor com-

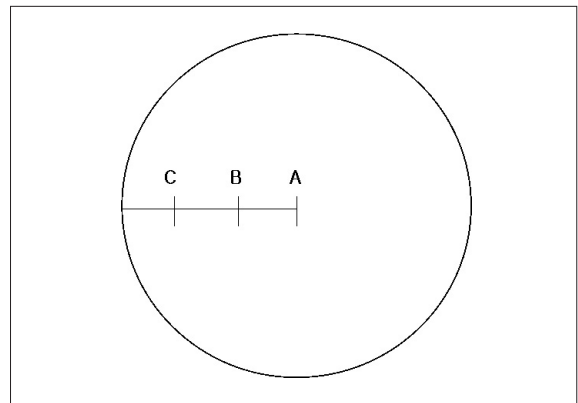


Fig. 1. The observation points in the model.

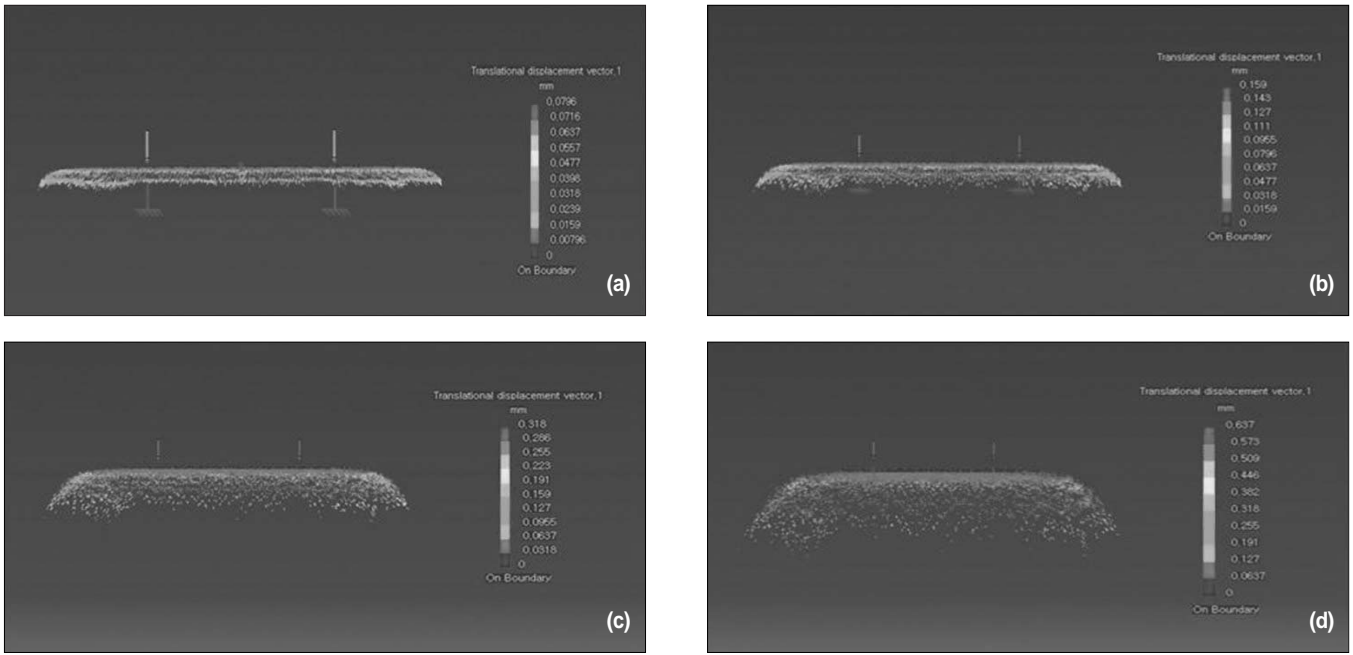


Fig. 2. The translational displacement vector of the compression model.
 (a) 50g of compression (b) 100g of compression (c) 200g of compression (d) 400g of compression

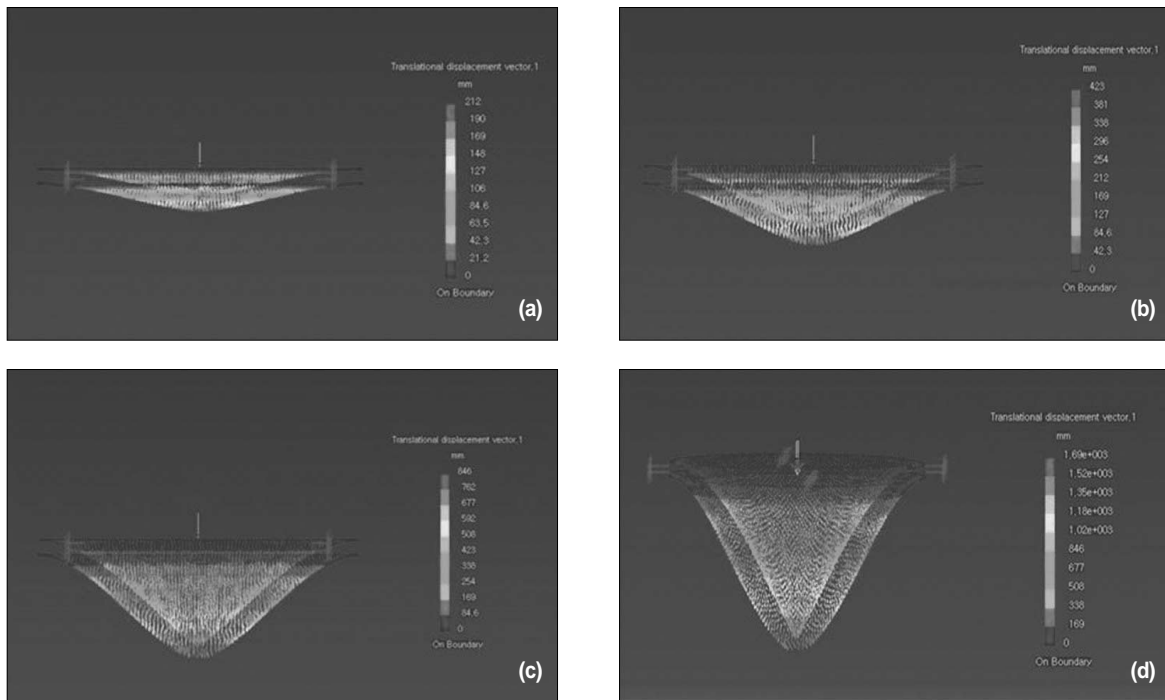


Fig. 3. The translational displacement vector of the tension model.
 (a) 50g of tension (b) 100g of tension (c) 200g of tension (d) 400g of tension

Table 1. The amount of stress in the model

Variables		Distributive stress				Concentrative stress			
		50g	100g	200g	400g	50g	100g	200g	400g
Von Mises Stress	A	0.007	0.010	0.028	0.056	134.0	268.0	536.0	1730.0
	B	0.005	0.010	0.020	0.040	8.8	17.6	35.3	70.5
	C	0.028	0.055	0.110	0.220	8.1	16.2	32.4	64.7
Stress principal tensor component	A	-0.007	-0.008	-0.023	-0.036	70.5	141.0	282.0	564.0
	B	-0.004	-0.008	-0.019	-0.030	9.0	18.1	36.1	72.3
	C	0.024	0.051	0.121	0.225	-123.2	-246.5	-492.9	-985.9

(Observation points-A, B, C- were explained in Fig. 1 and the unit was Pascal.)

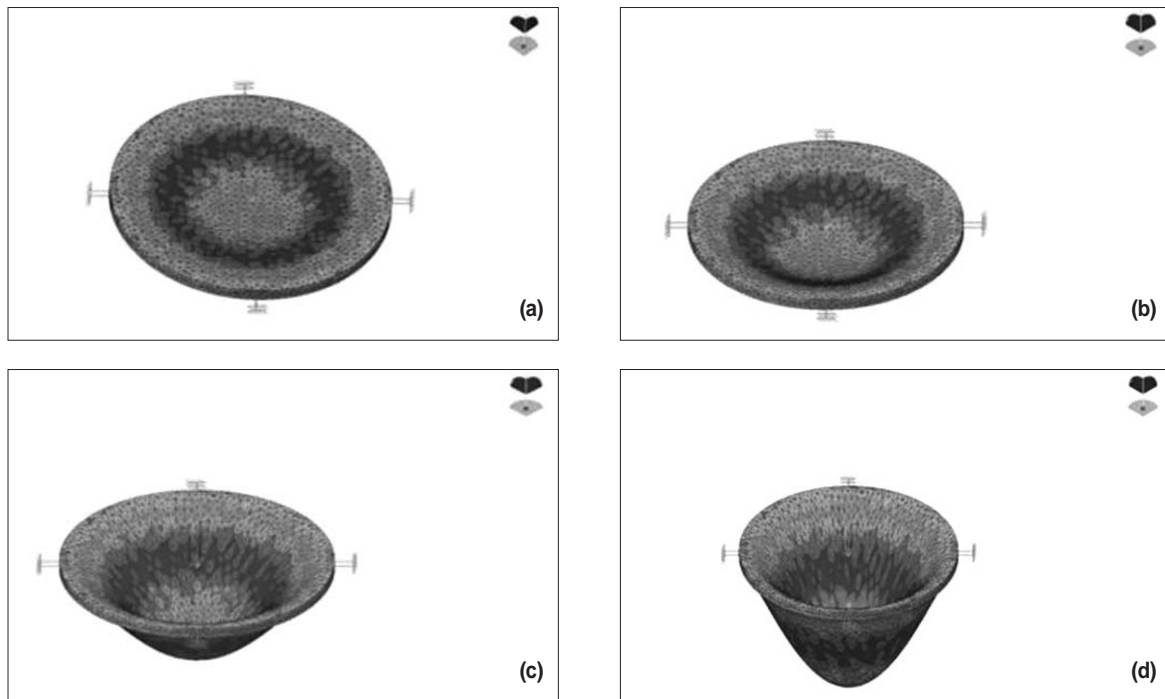


Fig. 4. The distribution of von Mises stress in the tensional model.
 (a) 50g of tension (b) 100g of tension (c) 200g of tension (d) 400g of tension

ponent에서도 비슷하게 나타나서 분포하중을 가한 경우 실제 교원섬유겔이 받는 압축력은 부위에 따라 다른데, 가장 힘이 많이 가해지는 부위는 C점인 변연부 주위이며 그 양도 주어진 실험 조건에서는 0.024 Pa에서 0.225 Pa 정도였다. 중심부는 오히려 인장력을 받는 것으로 나타났다. 그리고 인장력을 가한 경우 주어진 실험조건에서 변연부인 C점이 받는 인장력의 양은 123.2 Pa에서 985.9 Pa 정도였다(Table 1). Stress의 분포를 그림으로 나타낸 것에서도 파란색으로 표시된 최대 인장력을 받는 부위는 변연부에 위치하고 있다(Fig. 4). 각각의 모형이 받는 인장력이나 압축력의 양은 가해진 힘에 비례하여 증가되었다.

IV. 토 의

본 연구에서는 유한요소법을 이용하여 교원섬유 겔에 가해지는 힘을 분석함으로써 교원섬유내에 가해지는 응력을 얻을 수 있었다(Table 1). 교원섬유 내에 가해지는 응력은 부위에 따라 다른 분포를 나타내고 있었다(Fig. 4). 이는 외력에 의하여 교원섬유가 변형되는 양과 밀접한 연관을 가지고 있었다(Fig. 2, 3). 구조체 내에서 발생하는 응력은 기준 좌표에 따라서 다양하게 표현될 수 있지만 일반적인 직교 좌표계상 X, Y, Z방향의 주응력과 XY, YZ, ZX 방향의 전단응력으로 표현될 수 있고, 이

들은 구조체에 작용된 외부하중이 경계지점으로 전달되는 과정에서 해당점에 해당하는 응력의 방향과 크기를 나타낸다⁷⁾.

물체에 외력이 가해졌을 때 응력이 재료의 비례한도를 초과하면 물질의 변형이 초래되며 물체가 선형탄성 거동을 한다고 가정하면 응력이 가장 집중되는 부위 혹은 초기 변형이 시작되는 부위에서 변형이 시작된다. 일반적으로 재료의 파절 혹은 영구변형을 초래하는 주원인은 최대 주응력 혹은 재료의 최대전단력으로 보고 있으나 현재 공학적으로 가장 널리 인정받고 있는 이론은 von-Mises 항복강도로 삼축 응력의 6가지 방향의 힘의 수학적 조합을 이용하게 된다⁸⁾. 이러한 von-Mises 이론의 특징은 유사한 다른 이론들에 비해 항복응력의 범위가 좁아 기계구조물 등의 설계 시 가장 안전한 방법으로 사용 가능하다. 본 연구에서 von-Mises 항복강도는 두 모형 모두에서 가한 힘의 양이 증가될수록 비례하여 증가됨을 보여주고 있다 (Table 1).

50g에서 400g의 인장력을 가한 경우 주어진 실험조건에서 가장 많은 힘을 받는 C점 주위에 가해진 인장력의 양은 123.2 Pa에서 985.9 Pa 정도였다(Table 1). 교원질 박막에 섬유아세포를 배양하여 섬유아세포가 교원섬유를 계속 만들어 내게 하면, 수화되는 초기단계에서는 relaxed modulus와 궁극 인장 강도(ultimate tensile strength)가 감소되지만 완전히 수화된 이후에는 각각 0.4 ± 0.2 MPa, 0.3 ± 0.1 MPa로 증가되고 세포가 자라는 박막의 기계적 특성은 세포가 없는 상태의 교원섬유 박막과 유사한 것으로 나타났다⁹⁾. 주어진 실험 조건에서는 100g에서 0.25 MPa의 힘을 변연부에 있는 교원질이 받고, 200g에서는 0.49 MPa의 힘을 변연부에 있는 교원질이 받는 것으로 예상되었다(Table 1). 따라서 200g 이상의 인장력이 교원질의 중심부에 가해지는 경우 변연부 교원질의 비가역적인 변성을 초래할 것으로 예상된다. 교원섬유 기질에 점탄성 검사를 시행한 논문을 살펴보면 equilibrium strain, 교원섬유의 농도, 가해진 힘의 빈도가 증가함에 따라서 통계적으로 유의할만한 dynamic stiffness의 증가를 가져왔다. 하지만 교원 섬유유의 기계적인 강도는 배양 시간과 무관하게 안정적으로 유지되었다¹⁰⁾.

기공을 가지는 생체 재료를 가지고 세포 배양 실험을 수행한 논문을 보면 Y축으로 0.5%의 strain만으로도 1% 이하의 세포 표면 strain을 유도하는 데 충분하였고 이 정도의 양의 기계적 자극으로 세포 분화를 촉진할 수 있었다¹¹⁾. 주기적인 힘은 뼈를 형성하는 조골세포의 대사를 증가시키고 압축력은 2형 교원섬유와 같은 연골을 구성하는 기질의 대사를 증가시킨다¹²⁾. 따라서 연골 세포와 같은 경우에도 잘 조절된 기계적인 힘이 일정한 대사를 유지하는 데에 중요하다. 기계적인 힘이 세포의 대사에 미치는 영향은 기계적인 힘의 크기에 직접적으로 좌우된다¹³⁾. 그 외에 영향을 미칠 수 있는 요소는 힘의 지속기간¹⁴⁾과 힘의 빈도¹⁵⁾가 있다. 적절한 힘의 크기를 결정하는 실험적 장치로는 3차원 배양과 같은 방법도 있고 조직공학적으로 디자인한 bioreactor와 같은 것도 있다¹⁶⁾. 비록 다양한 실험적인 장치가 세포가 실제 생체 내에서 어떻게 반응하는지를 시뮬레이션 하여 왔지만,^{15,17)} 전체적인 시스템에 힘이 가해질 때 개

개 세포들에게 어떠한 영향을 주는 지에 대하여는 아직 잘 알려져 있지 않다.

Masuda 등¹⁸⁾이 디자인한 시스템에서는 가장 큰 압축력이 가해지는 곳은 세포 배양기의 중심 부위 근처로 보고되어 있다. 이러한 시스템에서도 모든 부위의 세포가 같은 형태의 힘이 가해지는 것이 아니고 중심부위에는 압축력이 가해지나 변연부에는 인장력이 가해지는 것으로 되어 있다. 상업적으로 이용 가능한 FX-3000(Flexcell International, McKeesport, PA, USA)는 세포 배양기 바닥에 진공을 형성하여 원형의 탄성박막에 인장력이 가해지도록 디자인되어 있다. 이러한 시스템은 가해진 음압에 비례하여 바닥이 아래로 변형되므로 그에 따른 인장력을 세포에 가할 수 있다. 그리고 이때 세포에 가해진 인장력은 변형된 바닥의 반경과 변형되지 않은 바닥의 반경의 비율을 구함으로서 쉽게 계산될 수 있다¹⁹⁾. 하지만 유한요소법으로 분석을 하여보면 변형된 세포 배양기 바닥에는 압축력과 인장력이 동시에 작용한다. 유한요소법의 분석결과 세포배양기의 바닥을 원래 크기에 비하여 7.9% 아래로 변형되면 최대 8.9%의 압축력과 8.8%의 인장력이 부위에 따라 가해질 수 있다¹⁸⁾. 본 실험에서도 바닥이 아래로 내려가는 인장력 모형에서 측정 부위에 따라서 인장력과 압축력이 동시에 관찰되는 것을 알 수 있었다(Table 1). 따라서 Flexcell과 같은 장비를 이용하여 세포에 대한 기계적인 힘의 영향을 분석하고자 할 때에는 배양된 세포가 장치의 어느 부위에 위치하는가에 따라서 서로 다른 형태의 힘을 받을 수 있음을 항상 감안하여야 할 것이다.

그리고 세포 배양기 바닥의 두께가 미치는 영향을 분석한 결과를 보면 두께가 두꺼워질수록 세포에 가해지는 기계적인 힘은 비선형적으로 감소된다¹⁸⁾. 본 모형에서는 교원섬유 겔의 두께를 2mm로 한정하였다. 향후 겔의 두께에 따라서 하중의 분포가 어떻게 달라지는 지에 대한 추가적인 연구도 필요하리라 사료된다. 가장 심하게 압축력을 받는 부위는 배양기의 중심부 근처로 보고되었다. 하지만 전체 면적에 고루 압축력을 가하는 분포하중 모형에서는 중심부는 오히려 인장력을 받는 것으로 나왔다(Table 1). 따라서 세포에 기계적인 힘을 가하고 그 영향을 보는 실험을 하는 경우 만들어진 실험 모형이 어느 정도 균일한 힘을 받는 지에 대한 사전 조사가 유한요소법으로 이루어져야 할 것이다. 그래야 나온 결과에 대한 보다 정확한 해석이 가능해질 것이다.

참고문헌

1. Reiger MR, Adams WK, Kinzel GL: A finite element survey of eleven endosseous implants. J Prosthet Dent 1990;63:457-465.
2. Shirazi-Adl A, Ahmed AM, Shrivastava SC: A finite element study of lumbar motion segment subjected to pure sagittal plane moments. J Biomechanics 1986;19:331-350.
3. 김우택, 차용두, 오세중, 박상수, 김현우, 박양호 등: 수직력하에서 임프란트 나사형태에 따른 응력의 3차원 유한요소법 분석. 대한구강악안면외과학회지 2001;27:111-117.
4. 김일규, 이성호, 류승현, 최진호, 한예수, 손충렬 등: 구치부 부분 무치악 결손에서 유용한 세 가지 임프란트 수복법들의 응력분산에 관한 3차원 유한요소법적 비교연구. 대한구강악

- 안면외과학회지 2004;30:175-180.
5. 김수관, 김재덕, 김종관, 김병욱: 재생된 골에 식립한 넓은 직경의 나사형 임플란트에 대한 유한요소법적 분석. 대한구강악안면외과학회지 2005;31:248-254.
 6. 윤옥병, 김여갑: 하악지시상분할골절단술 시행 후 von-Miese 항복강도에 대한 유한요소법적 연구. 대한구강악안면외과학회지 2002;28:196-204.
 7. 오승환, 김여갑: 충격하중과 하악골 골절발생 기전의 유한요소법적 연구. 경희 치대논문집 1995;17:439-458.
 8. Crabb R, Chau EP, Evans MC, Barocas VH, Hubel A: Biomechanical and microstructural characteristics of a collagen film-based corneal stroma equivalent. Tissue Eng 2006;12:1565-1575.
 9. Krishnan L, Weiss JA, Wessman MD, Hoying JB: Design and application of a test system for viscoelastic characterization of collagen gels. Tissue Eng 2004;10:241-252.
 10. Ignatius A, Blessing H, Liedert A, Schmidt C, Neidlinger-Wilke C, Kaspar D et al: Tissue engineering of bone: effects of mechanical strain on osteoblastic cells in type I collagen matrices. Biomaterials 2005;26:311-318.
 11. Prendergast PJ, Huijskes R, Soballe K: Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. J Biomech 1997;30:539-548.
 12. DeCroos JN, Dhaliwal SS, Grynblas MD, Pilliar RM, Kandel RA: Cyclic compressive mechanical stimulation induces sequential catabolic and anabolic gene changes in chondrocytes resulting in increased extracellular matrix accumulation. Matrix Biol 2006;25:323-331.
 13. Honda K, Ohno S, Tanimoto K, Ijuin C, Tanaka N, Doi T et al: The effects of high magnitude cyclic tensile load on cartilage matrix metabolism in cultured chondrocytes. Eur J Cell Biol 2000;79:601-609.
 14. Takahashi I, Nuckolls GH, Takahashi K, Tanaka O, Semba I, Dashner R, et al: Compressive force promotes sox9, type II collagen and aggrecan and inhibits IL-1beta expression resulting in chondrogenesis in mouse embryonic limb bud mesenchymal cells. J Cell Sci 1998;111:2067-2076.
 15. Knight MM, Ghorri SA, Lee DA, Bader DL: Measurement of the deformation of isolated chondrocytes in agarose subjected to cyclic compression. Med Eng Phys 1998;20:684-688.
 16. Wong M, Carter DR: Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology: a research perspective. Bone 2003;33:1-13.
 17. Sato K, Adachi T, Ueda D, Hojo M, Tomita Y: Measurement of local strain on cell membrane at initiation point of calcium signaling response to applied mechanical stimulus in osteoblastic cells. J Biomech 2007;40:1246-1255.
 18. Masuda T, Takahashi I, Anada T, Arai F, Fukuda T, Takano-Yamamoto T et al: Development of a cell culture system loading cyclic mechanical strain to chondrogenic cells. J Biotechnol 2008;133:231-238.
 19. Brown TD, Bottlang M, Pedersen DR, Banes AJ: Loading paradigms - intentional and unintentional - for cell culture mechanostimulus. Am J Med Sci 1998;316:162-168.