



J.A. Jansen

Proefdiermodellen voor het vervaardigen van weefselsubstituten

Samenvatting

Trefwoorden:

- Weefselsubstitutie
- Regeneratie
- Biomaterialen

Uit de afdeling Parodontologie en Biomaterialen van het Universitair Medisch Centrum Sint Radboud in Nijmegen.

Datum van acceptatie: 31 juli 2004.

Adres:

Prof. dr. J.A. Jansen
UMC St Radboud
Huispost 117
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
jjansen@dent.umcn.nl

Weefselsubstitutie waarbij gebruik wordt gemaakt van weefselkweektechnieken staat momenteel sterk in de belangstelling. Alvorens de nieuwe ontwikkelde producten kunnen worden toegepast bij patiënten dient hun effectiviteit te worden aangetoond in proefdieronderzoek. Het artikel geeft een overzicht van de verschillende proefdiermodellen die momenteel worden gebruikt voor het testen van op weefselkweek gebaseerde weefselsubstituten voor de vervanging van bot-, kraakbeen-, huid-, zenuw- en spierweefsel.

JANSEN JA. Proefdiermodellen voor het vervaardigen van weefselsubstituten. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2004; 111: 490-493.

Inleiding

Weefselsubstitutie (Engels: tissue engineering) en het hieraan gerelateerde onderzoek trekt nog steeds veel aandacht. Grofweg worden twee benaderingen gevolgd om een weefselsubstituut te vervaardigen:

1. Er wordt een poreus implantatiemateriaal genomen dat wordt voorzien van groeifactoren, waarvan bekend is dat zij in staat zijn om de vorming van een bepaald type weefsel te stimuleren. Vervolgens wordt dit weefselsubstituut geïmplant in het desbetreffende lichaamsdefect.
2. Er wordt een poreus implantatiemateriaal genomen dat wordt voorzien van stamcellen die als reservoir kunnen dienen voor de vorming van mesenchymale (spier, bot, kraakbeen) en ectodermale (huid, zenuw) weefsels. Vaak worden dergelijke gekweekte weefsels vóór implantatie enige tijd doorgekweekt om het aantal cellen te laten toenemen.

Alvorens deze nieuw ontwikkelde producten bij patiënten te kunnen toepassen, dient hun effectiviteit te worden bewezen in proefdieronderzoek. Hiervoor is een groot aantal verschillende diermodellen beschikbaar. Helaas zijn de beschikbare modellen niet altijd geschikt voor de evaluatie van weefselvervangende producten aangezien zij vooral zijn ontwikkeld voor het testen van biomaterialen en implantaten. Dit noodzaakt tot de ontwikkeling van specifieke proefdiermodellen. In dit kader is er onlangs een speciale uitgave van het tijdschrift *Biomaterials* verschenen waarin een overzicht werd gegeven van de verschillende proefdiermodellen die momenteel beschikbaar zijn voor het onderzoek naar weefselsubstitutie (Jansen, 2004). De in die speciale uitgave opgenomen artikelen geven een overzicht van de proefdiermodellen die kunnen worden gebruikt ten behoeve van de evaluatie van weefselvervangende producten die betrekking hebben op de meest relevante weefsels en organen. Proefdieronderzoek wordt echter nog altijd geassocieerd met ethische problemen. Daarom wordt ook specifiek aandacht besteed aan de ethische gevolgen van proefdieronderzoek voor de toepassing van weefselvervangende producten. Met de speciale uitgave is een naslagwerk gemaakt voor iedereen die is geïnteresseerd in of betrokken bij weefselsubstitutie.

In het hiernavolgende wordt een overzicht gegeven

van de verschillende artikelen in de speciale uitgave van het tijdschrift *Biomaterials*, onderverdeeld in de diverse toepassingsgebieden. In het bijzonder worden de artikelen besproken die voor de behandeling van orofaciale defecten van belang zijn.

Proefdiermodellen voor botweefselsubstitutie

In drie artikelen wordt ingegaan op de regeneratie van grote botdefecten die kunnen worden veroorzaakt door trauma, geboorte of ziekte (Buma *et al*, 2004a; Buma *et al*, 2004b; Kruyt *et al*, 2004). De standaardprocedure houdt in dat de defectruimte wordt opgevuld met autoloog bot. Bij het oogsten van het autologe bot treden regelmatig complicaties op in het donorgebied en de morbiditeit is ongeveer 7 tot 25%. In dit kader is er dan ook grote behoefte aan alternatieve technieken, zoals weefselsubstitutie met behulp van via celkweek vervaardigde producten. Het is echter moeilijk om de effectiviteit van de nieuwe ontwikkelingen bij patiënten te testen omdat er vaak veel oncontroleerbare factoren zijn die gevolgen kunnen hebben voor de uiteindelijke uitkomst van het onderzoek. Bij proefdieren zijn deze variabelen veel beter onder controle te houden. In dit kader geven de beide artikelen een goed overzicht van diverse modellen met kleine (konijn) en grote (schaap, geit, hond) proefdieren waarbij een gestandaardiseerde chirurgische ingreep mogelijk is en de resultaten nauwkeurig kunnen worden geëvalueerd. Ook worden aanwijzingen gegeven voor de opzet van het onderzoek en de analyse van de resultaten. Bijvoorbeeld: de toepassing van konijnen wordt afgeraden voor het testen van weefselvervangende producten die zijn gebaseerd op beenmergcellen. Van een konijn zijn deze cellen namelijk bijzonder moeilijk te kweken. Een ander gegeven is dat het zelfherstellend vermogen van kleine proefdieren (ratten, muizen) zo groot is dat het vaak onmogelijk is om enig effect te zien. Daarnaast moeten de bij de proefdieren aangebrachte defecten natuurlijk zo groot zijn dat zij niet uit zichzelf dichtgroeien. Voor dergelijk onderzoek zijn schapen en geiten dan ook het aangewezen proefdier.

Een parameter die nog vaak bij het botonderzoek wordt vergeten, is de invloed van belasting. Bot is een weefsel dat alleen kan bestaan wanneer het in zekere

mate wordt belast. Bij de opzet van experimenten, waar bij weefselvervangende producten worden getest die de regeneratie van botweefsel dienen te bespoedigen, moet deze parameter ook worden meegenomen.

Proefdiermodellen voor kraakbeenreconstructie in gewrichten

De glijdende oppervlakken van de gewrichten zijn bedekt met gewrichtskraakbeen. Wanneer dit beschadigd raakt, veroorzaakt dit pijn en het kan uiteindelijk tot artritis leiden. Helaas bezit het gewrichtskraakbeen slechts een zeer beperkt zelfherstellend vermogen. Defecten groter dan twee tot vier millimeter genezen slechts sporadisch vanzelf. Tot op heden bestaan er geen goede technieken om beschadigd kraakbeen te vervangen. Gekweekt kraakbeen zou dan ook een uitkomst bieden voor veel patiënten. De vraag hierbij is of het wel noodzakelijk is om kraakbeen te maken dat exact op natuurlijk kraakbeen lijkt. Waarschijnlijk is het al voldoende wanneer zogenaamd functioneel kraakbeenweefsel wordt gevormd. Dit houdt in dat het nieuw gevormde weefsel in staat moet zijn om de normale fysiologische belasting te dragen. Het onderzoek naar de geschiktheid van gekweekt kraakbeen begint altijd met celkweekexperimenten (Buma *et al*, 2004a; Buma *et al*, 2004b; Reinholz *et al*, 2004). Kraakbeencellen en eventueel groeifactoren worden toegevoegd aan een dragermateriaal en er wordt onderzocht in hoeverre zich kraakbeenweefsel vormt. De volgende stap in het onderzoek is de kraakbeenvorming van de gekweekte weefsels te onderzoeken bij proefdieren. Het gekweekte weefsel wordt dan in eerste instantie onderhuids bij kleine proefdieren aangebracht en er wordt geëvalueerd of zich in deze heterotopie locatie kraakbeen kan vormen. De volgende logische stap is om de gekweekte weefsels te testen in gewrichtsdefecten bij grote proefdieren. Op zich is dit de moeilijkste stap. Er bestaan grote verschillen in fysiologie en anatomie tussen een menselijk en een dierlijk gewricht. Ook is het niet eenvoudig een kraakbeendefect te maken dat grote overeenkomst vertoont met een defect zoals dat bij mensen voorkomt. Het uiteindelijke onderzoek is derhalve gebaseerd op veel compromissen, waarbij dan meestal gebruik wordt gemaakt van het konijn als proefdier.

Naast afwijkingen aan het gewrichtskraakbeen zijn meniscuslaesies een ander veel voorkomend orthopedisch probleem, dat op zich ook weer kan leiden tot kraakbeendegeneratie. Alhoewel radicale verwijdering van de meniscus nog zelden wordt verricht, is ook de artroscopische correctie van gescheurd meniscusweefsel op de lange termijn niet vrij van problemen. De biomechanische veranderingen zijn weliswaar niet zo groot als bij een totale meniscusverwijdering, maar toch ontstaat op den duur schade aan het gewrichtskraakbeen die gepaard gaat met pijn en verlies van functie. Meniscusproblematiek kan ook een rol spelen bij kaakgewrichtsklachten. Weefselkweek kan in dit opzicht hulp bieden bij de ontwikkeling van nieuwe methoden ten behoeve van de regeneratie van een beschadigde meniscus. In principe wordt hier dezelfde strategie gebruikt als voor

alle overige weefselkweekproducten, zoals een dragermateriaal waaraan cellen en/of groeifactoren worden toegevoegd. De nieuw ontwikkelde producten kunnen goed worden getest in een hondenmodel. Helaas hebben de tot nu toe uitgevoerde onderzoeken nog niet geresulteerd in de verwachte doorbraak en resulteren alle procedures uiteindelijk toch in kraakbeendegeneratie.

Proefdiermodellen voor trachea- en oorreconstructies

De trachea kan worden beschouwd als een grote dunwandige buis die is verstevigd met kraakbeenringen en de larynx met de longen verbindt. De trachea kan afgesloten raken door congenitale aandoeningen, traumata, tumoren en (peri)chondritis. In een dergelijk geval wordt een gedeeltelijke resectie van de trachea uitgevoerd om verstikking te voorkomen. Vaak worden dermate grote resecties gedaan dat de uiteinden niet meer aan elkaar kunnen worden gehecht. Het ontbrekende deel dient dan te worden opgevuld met een implantaat of er dient een reconstructieve techniek te worden uitgevoerd. Alle bestaande technieken hebben echter nog niet geresulteerd in grootschalige klinische toepassing. Weefselkweek lijkt ook hier een mogelijkheid te bieden. Helaas ontbreekt een echt goed proefdiermodel om de nieuw ontwikkelde weefselsubstituten te testen. In een overzichtsartikel worden de mogelijkheden en problemen met de huidige methoden om een tracheareconstructie uit te voeren, besproken (Ten Hallers *et al*, 2004). Daarnaast worden technieken belicht die wellicht kunnen leiden tot een door weefselsubstitutie gereconstrueerde trachea. Ten slotte wordt een overzicht gegeven van de proefdiermodellen die momenteel in de literatuur zijn beschreven. Aan alle modellen kleven nadelen en problemen die lopen van genetische variatie, via anatomische verschillen tussen proefdier en mens tot problemen met de chirurgie en het langdurig in leven houden van de proefdieren. De conclusie is dat er geen consensus is over het optimale proefdiermodel voor tracheaonderzoek.

Een ander lichaamsonderdeel dat grotendeels uit kraakbeen bestaat, is het oor. Het reconstrueren van een volledig oor is een geweldige uitdaging binnen de reconstructieve chirurgie. Hoewel een met implantaten verankerde oorprothese een alternatief is, levert een dergelijke behandeling vaak een in esthetisch opzicht onvoldoende resultaat. De reconstructies met ribkraakbeen zijn complex, kwalitatief niet consistent en gaan gepaard met aanzienlijke morbiditeit. Ook hier kan weefselkweek uitkomst bieden. Het is zelfs zo dat de huidige techniek van weefselsubstitutie is gestart met de ontwikkeling van een oor. De uitdaging is niet alleen de vorming van nieuw kraakbeen, maar de gecreëerde driedimensionale structuur dient ook nog eens gedurende lange tijd te blijven bestaan. Ook de recente ontwikkelingen op het gebied van oorreconstructies met behulp van weefselkweek zijn in een overzichtsartikel beschreven (Shieh *et al*, 2004). De gekweekte weefsels dienen uiteraard voor humane toepassing altijd eerst geëvalueerd te worden bij proefdieren. Geschikte proefdieren zijn muizen met een onder-

drukt afweersysteem en konijnen. De oorreconstructies worden onderhuids op de rug van de proefdieren aangebracht. Bij de evaluatie wordt naast de vorming van kraakbeen vooral ook bepaald hoe de vorm van het gecreëerde oor gehandhaafd blijft. Deze beoordeling is zeer goed uit te voeren omdat de reconstructies door de huid heen duidelijk te zien zijn. Alhoewel de experimenten bij muizen laten zien dat het inderdaad mogelijk is kraakbeenachtig weefsel te vormen, vallen de resultaten in de onderzoeken bij konijnen nog tegen. Drie maanden na implantatie wordt ernstige vervorming en collaps van het gecreëerde oor waargenomen.

Proefdiermodellen voor huidregeneratie

De genezing van grote huiddefecten gaat gepaard met het optreden van wondcontractie en littekenvorming. Er wordt dan ook al heel lang onderzoek gedaan naar materialen die kunnen worden gebruikt als huidvervanger en waarmee de negatieve verschijnselen van wondgenezing kunnen worden voorkomen. In dit onderzoek spelen proefdieren een grote rol. Het is bij proefdieren veel eenvoudiger om de verschillende experimentele omstandigheden te controleren. Er is vrijwel geen beperking aan het verkrijgen van biopsiemateriaal voor histologisch onderzoek, er is minder variatie dan bij humaan klinisch onderzoek en het totale behandelingsproces kan beter worden gecontroleerd. Voor het onderzoek is een grote verscheidenheid aan proefdieren beschikbaar, zoals muis, rat, konijn, cavia en varken. Het is zelfs mogelijk bepaalde chronische wondgenezingsproblemen na te bootsen in proefdieren. Zo kunnen muizen diabetisch worden gemaakt, hetgeen toelaat onderzoek te doen naar wondgenezingseffecten onder dit soort inferieure omstandigheden. Er dient echter wel rekening te worden gehouden met het feit dat de wondgenezing bij knaagdieren anders verloopt dan bij mensen. Vooral een varken is zeer geschikt voor onderzoek naar het effect van huidregeneratie ondersteunende weefselvervangende producten (Middelkoop *et al*, 2004). De gelijkheid tussen de huid van een varken en een mens is zeer groot. Daarnaast is een varken zo groot dat het effect van diverse behandelingen in hetzelfde proefdier kunnen worden onderzocht. Vervolgens zijn diverse modelonderzoeken bij varkens beschreven, waarbij gebruikgemaakt werd van huidvervangende materialen bestaande uit een poreuze kunststof waarin huidfibroblasten waren gezaaid (Middelkoop *et al*, 2004). Hoewel de eerste resultaten nog zeker niet volledig aan de verwachtingen voldoen, geven de auteurs aan dat er goede hoop is dat in de nabije toekomst inderdaad huid door weefselkweek beschikbaar zal zijn.

Proefdiermodellen voor zenuwregeneratie

In de Verenigde Staten worden jaarlijks 200.000 patiënten behandeld bij wie schade aan perifere zenuwen is opgetreden. De beschadigingen ontstaan door trauma, ziekte of chirurgische behandeling. Er worden reeds lang pogingen gedaan de opgetreden schade te herstellen. De

meest gebruikte techniek is om de zenuwuiteinden in een buisje bij elkaar te brengen, waarna men hoopt dat onder geleide weefselregeneratie de defecteinden weer aan elkaar vastgroeien. Als het gat tussen de zenuwuiteinden echter te groot is, werkt deze techniek niet. Dan is autoloog zenuwmateriaal het alternatief. Dat resulteert echter weer in problemen op de plaats waar het materiaal wordt gewonnen. Er is dus grote behoefte aan de ontwikkeling van artificiële zenuwvervangers. In twee artikelen wordt een overzicht gegeven van de verschillende technieken en materialen die tot nu toe zijn gebruikt om verloren gegaan zenuwweefsel te vervangen of om de zenuwuiteinden aan elkaar te doen groeien (Ijkema-Paassen *et al*, 2004; Yannas *et al*, 2004). Vrijwel altijd wordt gebruikgemaakt van het principe van geleide weefselregeneratie, waarbij dus een van een centrale opening voorzien buisvormig implantaat rondom en tussen de zenuwuiteinden wordt aangebracht. De gebruikte materialen voor dit implantaat zijn bloedvaten, collageen, spierweefsel en polymeren (silicone rubber, polyglycolzuur). Ook wordt een overzicht gegeven van de diverse proefdiermodellen die voor dit onderzoek kunnen worden gebruikt (rat, muis en kat), alsmede van de onderzoeksparameters die effect op het eindresultaat kunnen hebben. Positieve resultaten worden slechts sporadisch beschreven. De grootste defectlengte die uiteindelijk kan worden overbrugd, is minder dan tien centimeter. Voor de toekomst wordt verwacht dat er ook weefselkweekproducten zullen komen, bijvoorbeeld in een biologisch of synthetisch dragermateriaal aangebrachte zenuwcellen.

Proefdiermodellen voor spierweefselregeneratie

Aangeboren of verworven (trauma)defecten van de spiermassa kunnen leiden tot ernstige belemmeringen in de functionaliteit van de spieren. De kweek van een driedimensionaal spierweefsel is een nieuwe behandelstrategie voor musculoskeletale problemen. Bij de start van deze nieuwe therapie werd aanvankelijk gebruikgemaakt van myoblasttransplantatie. Hierbij werden myoblastcelsuspensies ingespoten in het aangetaste spierweefsel. Momenteel zijn echter diverse onderzoeksgroepen bezig om de myoblasten eerst te zaaien en te kweken in een poreus synthetisch dragermateriaal, waarna het gekweekte weefsel wordt geïmplant. Voor dit onderzoek is het belangrijk dat een geschikt proefdiermodel aanwezig is. Een probleem bij weefselsubstitutie met behulp van weefselkweektechnieken in het algemeen is dat het enige tijd duurt voordat bloedvaten in het gekweekte weefsel ingroeien. Dit kan tot afsterven van de cellen leiden die in het dragermateriaal zijn aangebracht. Dit verklaart waarschijnlijk waarom de huidige resultaten met op cellen gebaseerde weefselkweekproducten zo slecht zijn. Met een ratmodel dat moet leiden tot een snellere angiogenese van het gekweekte weefsel kan dit vascularisatieprobleem worden opgelost (Kamelger *et al*, 2004). Hiertoe worden onderhuids bij ratten eerst siliconen rubberimplantaten aangebracht. Rondom de siliconen rubberimplantaten ontwikkelt zich een goed gevasculariseerd bindweefselkapsel. Vervolgens worden de siliconen

rubberimplantaten verwijderd en worden poreuze, polymeren dragers voorzien van gekweekte myoblasten, aangebracht in de ruimte die oorspronkelijk door het siliconen implantaat werd ingenomen. De resultaten van het onderzoek lijken er inderdaad op te wijzen dat op deze wijze de bloedvatgroei in het gekweekte weefsel kan worden bevorderd.

Biomechanische overwegingen bij het kweken van botweefsel

Het kweken van botweefsel is een combinatie van celbiologie, ingenieurswetenschappen, materiaalkunde en chirurgie. Het doel is nieuw functioneel weefsel te maken dat bijdraagt aan het herstel van grote botdefecten en de biomechanische functie. De ontwikkeling van strategieën voor weefselsubstitutie vereist uitvoerige preklinische onderzoeken bij proefdieren. Het uiteindelijke succes van de behandeling dient eerst te worden aangetoond in een proefdiermodel alvorens het klinisch kan worden toegepast. Het zal duidelijk zijn dat de eisen van de biologische en mechanische omgeving bij het herstel van grote botdefecten met door weefselkweek verkregen materialen significant verschilt tussen mensen en proefdieren. Belangrijk zijn bijvoorbeeld de keus van de defectlocatie, de leeftijd van het proefdier, de grootte van het defect en vooral de micromechanische overwegingen. Jaecques et al (2004) en Liebschner (2004) geven in hun artikelen een overzicht van de biomechanische overwegingen waarmee rekening moet worden gehouden wanneer men een proefdiermodel kiest voor het testen van een door weefselkweek verkregen botvervanger. Bijvoorbeeld wanneer kleine proefdieren worden gebruikt, kunnen alleen maar de structurele eigenschappen van volledige botstructuren worden onderzocht, terwijl bij grote proefdieren zowel de materiaal- als de structurele eigenschappen kunnen worden bestudeerd. Op basis van diverse onderzoeken kan dan worden geprobeerd de door weefselkweek verkregen botstructuren met elkaar te vergelijken om betere proefdiermodellen te kunnen ontwerpen. Op deze wijze heeft men bijvoorbeeld al gevonden dat er tussen de verschillende typen grote proefdieren geen verschil bestaat voor de vervorming van botweefsel tijdens belasting, maar dat er wel een effect is van het gewicht van het proefdier op de uiteindelijke belasting van het door weefselkweek verkregen botweefsel. In de toekomst zullen nog betere biomechanische modellen moeten worden ontwikkeld om vervolgens het juiste proefdiermodel te vinden waarin de validiteit van dit biomechanische model kan worden geverifieerd.

Ethische aspecten bij het gebruik van proefdieren

Het gebruik van proefdieren is een integraal onderdeel van het onderzoek naar weefselsubstitutie. Nordgren (2004) beschrijft met welke aspecten wetenschappers die in dit veld werkzaam zijn, rekening moeten houden vanuit ethisch oogpunt. Hij beargumenteert dat wetenschappers van hun moreel voorstellingsvermogen gebruik moeten maken wanneer zij ethische beslissingen dienen te nemen. Hierbij dienen zij rekening te houden met de bestaande wetgeving en de publieke opinie en moeten zij goed afwegen hoe het humane voordeel van met weefselkweek vervaardigde producten zich verhoudt tot het leed dat het proefdier wordt aangedaan.

Literatuur

- BUMA P, RAMRATTAN NN, TIENEN TG VAN, VETH RPH. Tissue engineering of the meniscus. *Biomaterials* 2004a; 25: 1523-1532.
- BUMA P, SCHREURS BW, VERDONSCHOT N. Skeletal tissue engineering – from *in vitro* studies to large animal models. *Biomaterials* 2004b; 25: 1487-1495.
- HALLERS EJO TEN, RAKHORST G, MARRES HAM, ET AL. Animal models for tracheal research. *Biomaterials* 2004; 25: 1533-1544.
- JAECQUES SVN, OOSTERWYCK H VAN, MURARU L, ET AL. Individualised, micro CT-based finite element modelling as a tool for biomechanical analysis related to tissue engineering of bone. *Biomaterials* 2004; 25: 1683-1696.
- JANSEN JA (GUEST EDITOR). Animal models for tissue engineering applications (special issue). *Biomaterials* 2004; 25: 1461-1734.
- IJEMA-PAASSEN J, JANSEN K, GRAMSBERGEN A, MEEK MF. Transection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation. *Biomaterials* 2004; 25: 1583-1592.
- KAMELGER FS, MARKSTEINER R, MARGREITER E, ET AL. A comparative study of three different biomaterials in the engineering of skeletal muscle using a rat animal model. *Biomaterials* 2004; 25: 1649-1655.
- KRUYT MC, GAALLEN SM VAN, ONER FC, VERBOUT AJ, BRUIJN JD DE, DHERT WJA. Bone tissue engineering and spinal fusion: the potential of hybrid constructs by combining osteoprogenitor cells and scaffolds. *Biomaterials* 2004; 25: 1463-1473.
- LIEBSCHNER MAK. Biomechanical considerations of animal models used in tissue engineering of bone. *Biomaterials* 2004; 25: 1697-1714.
- MIDDELKOOP E, BOGAERDT AJ VAN DEN, LAMME EN, HOELSTRA MJ, BRANDSMA K, ULRICH MMW. Porcine wound models for skin substitution and burn treatment. *Biomaterials* 2004; 25: 1559-1567.
- NORDGREN A. Moral imagination in tissue engineering research on animal models. *Biomaterials* 2004; 25: 1723-1734.
- REINHOLZ GG, LU L, SARIS DBF, YASZEMSKI MJ, O'DRISCOLL SW. Animal models for cartilage reconstruction. *Biomaterials* 2004; 25: 1511-1521.
- SHIEH SJ, TERADA S, VACANTI JP. Tissue engineering auricular reconstruction: *in vitro* and *in vivo* studies. *Biomaterials* 2004; 25: 1545-1557.
- YANNAS IV, HILL BJ. Selection of biomaterials for peripheral nerve regeneration using data from the nerve chamber model. *Biomaterials* 2004; 25: 1593-1600.

Animal models for tissue engineering applications

Currently, a lot of interest exists in tissue substitution by so-called tissue engineering methods. However, before the newly developed products can be applied in humans, their efficacy has to be proven in experimental animal research. The article provides an overview of the various animal models which are currently used for the analysis of tissue engineered bone, cartilage, skin, nerve and muscle tissue.

Summary

Key words:

- Tissue engineering
- Regeneration
- Biomaterials