

**Computational Modeling of Electroactive
Hydrogels for Cartilage–Tissue Repair Using
Electrical Stimulation**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Informatik und Elektrotechnik

der Universität Rostock

vorgelegt von

Abdul Razzaq Farooqi, geboren am 02.04.1988 in Bahawalpur, Pakistan

Rostock, 17.06.2020

Gutachter:

Prof. Dr. Ursula van Rienen, Universität Rostock

Zusammenfassung

Die Fähigkeit des Gelenkknorpels, sich selbst zu regenerieren, ist aufgrund der fehlenden Vaskularisierung und des niedrigen Umsatzes seiner extrazellulären Matrix begrenzt. Die Regeneration von lädiertem hyalinem Knorpel stellt nach wie vor eine bedeutende klinische Herausforderung dar, da die meisten konventionellen Behandlungsmethoden nur eine mittelfristige Linderung bringen. Aufgrund eines weiteren Verschleißes im Gelenk treten bei vielen Patienten langfristig Schmerzen und Mobilitätseinbußen auf. Ein alternativer Therapieansatz zu klassischen operativen Eingriffen ist die elektrische Stimulation des Knorpelgewebes im Gelenk. Diese neuartige Methode bedarf ausführlicher Voranalyse, die in der vorliegenden Arbeit gemacht wird. Rechnergestützte Modelle bieten die Möglichkeit, experimentelle Arbeiten vorzubereiten und die Ergebnisse aus Experimenten tiefgehend zu analysieren. So können verschiedene experimentelle Bedingungen simuliert werden, ohne die Knorpelprobe zu beschädigen. Des Weiteren dienen Modelle der Kreuzvalidierung mit experimentellen Modellen, wodurch wichtige Einschränkungen *in vitro* aufgeklärt werden. In dieser Arbeit wurden Computermodelle untersucht, die zur Optimierung der experimentellen Protokolle für die Knorpelgewebereparatur mittels elektrischer Stimulation verwendet werden können.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich in vier Errungenschaften zusammenfassen. Erstens wurde ein allgemeiner mathematischer Rahmen auf der Grundlage der Kontinuumsmechanik für die *in silico*-Modellierung von Knorpelgewebeeigenschaften aufgrund verschiedener biophysikalischer Stimuli formuliert. Darüber hinaus wurden auf der Grundlage dieses Rahmens bisher berichtete *in silico*-Untersuchungen mit induzierten elektrischen Eigenschaften des Knorpelgewebes zusammengefasst, in denen die Auswirkungen verschiedener biophysikalischer Stimuli diskutiert wurden. Zweitens wurde eine numerische Studie zur elektromechanischen Transduktion in einer Knorpelgewebeprobe vom Rind durchgeführt, bei der die Open-Source-Finite-Elemente-Berechnungssoftware FEniCS mit Python-Schnittstelle verwendet wurde. Die Simulationsergebnisse wurden mit den experimentellen Ergebnissen aus der Literatur verglichen. Drittens wird ein Simulationsmodell von elektroaktiven Hydrogelen vorgestellt, das für die Knorpelgewebereparatur mit der Finite-Elemente-Software FEniCS verwendet wird. Die vorgeschlagene mathematische Formulierung wurde zunächst an einem Beispiel aus der Literatur validiert. Dann wurde die Wirkung der elektrischen Stimulation auf eine kreisförmige Hydrogelprobe berechnet, die als Modell für ein Knorpelreparatur-Implantat diente. Schließlich wird ein multiphysikalisches Transportmodell verwendet, um die elektromechanische Wirkung der elektrischen und osmotischen Stimulation auf zellbesiedelte Hydrogel-Scaffolds mit

Hilfe der Finite-Elemente-Methode zu untersuchen. Die vorgeschlagene mathematische Formulierung wird mit Daten aus der Literatur validiert. Weiterhin wird ihre Anwendung in Bezug auf das Knorpelreparaturimplantat diskutiert. Diese Arbeit stellt einen Fortschritt für die Bereitstellung detaillierter Rechenmodelle für die Knorpelgewebereparatur mittels elektrischer Stimulation dar.

Abstract

The self-repair capability of articular cartilage is limited due to the lack of vascularization and low turnover of its extracellular matrix. Regenerating hyaline cartilage remains a significant clinical challenge as most of the non-surgical and surgical treatments provide only mid-term relief. Eventually, further pain and mobility loss occur for many patients in the long run due to further joint deterioration. In quest of therapeutic options, electrical stimulation has been proposed for improving tissue-engineering approaches for the repair of articular cartilage. The use of electrical stimulation for the repair of cartilage tissue requires detailed preliminary analysis, which is done in the present work. Computational models are used as they have the power to simulate various surgical conditions without damaging the specimen. Moreover, they serve for cross-validation with experimental models, elucidating important limitations of *in vitro* set-ups. In this thesis, computational models have been studied that can be used for optimizing the experimental protocols for cartilage–tissue repair using electrical stimulation.

The findings of this thesis can be summarized into four main achievements. First, a general mathematical framework based on continuum mechanics has been formulated for *in silico* modeling of cartilage tissue properties due to various biophysical stimuli. Moreover, based upon this framework, *in silico* investigations reported to date involving induced electrical properties of cartilage tissue discussing the effects of various biophysical stimuli have been summarized. Second, a numerical study involving electromechanical transduction in a bovine cartilage–tissue sample has been carried out using the open-source finite-element computational software FEniCS with Python interface. The simulation results have been compared to the experimental results from the literature. Third, a simulation model of electroactive hydrogels to be used for cartilage–tissue repair employing finite-element software FEniCS is presented. The proposed mathematical formulation was first validated with an example from the literature. Then, the effect of electric stimulation on a circular hydrogel sample was computed that served as a model for a cartilage-repair implant. Finally, the multiphysics transport model is used to study the electromechanical effect of electrical and osmotic stimulation on the cell-seeded hydrogel scaffolds using the finite element method. The proposed mathematical formulation is validated with data from literature and its application as the cartilage-repair implant is discussed. This thesis is a step forward in providing augmented computational models for cartilage–tissue repair using electrical stimulation.