

**Using reaction-diffusion equations to model and
simulate the interaction of bone cells with
electrical stimulation**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Informatik und Elektrotechnik

der Universität Rostock

vorgelegt von

Bachir Delenda, geboren am 22.12.1986 in Ain Touta
aus Algerien

Rostock, 03.03.2020

Zusammenfassung

Die elektrische Stimulation wird klinisch eingesetzt, um das Einwachsen von Knochen auf Implantatoberflächen sowie die Knochenheilung nach komplizierten Frakturen zu fördern. Die Osseointegration von Biomaterialien im Knochen unterliegt dabei komplexen biologischen Interaktionen zwischen Knochenzellen und der elektrischen Stimulation. Es gibt verschiedene Annahmen und Ansätze in unterschiedlichen Studien, um zu erklären, wie die Zellen auf elektrische Stimulation reagieren und ob die Reaktion vom Zelltyp abhängig ist. Allerdings ist dieser Mechanismus der Zellerkennung und -reaktion nach wie vor nicht gut verstanden. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte daher die Modellierung und Simulation der Wechselwirkungen zwischen Knochenzellen und elektrischer Stimulation mit Hilfe eines konstruierten in-vitro Systems, um elektrotaktische Experimente an Osteoblasten durchzuführen. In den Experimenten wurden zwei Arten von Zellen verwendet, eine osteoblastenähnliche Zelllinie MG-63 und menschliche Osteoblasten, die aus dem Oberschenkelknochen eines Patienten gewonnen wurden. Es wird ein mathematisches Modell der Wirkung der elektrischen Stimulation auf die Osteoblasten vorgestellt, welches auf dem allgemeinen Erhaltungssatz und den verschiedenen Strategien für Zellen, ihre Umgebung zu erfassen, basiert. Die elektrische Feldstärke im Inneren der Kammer sowie die an den Elektroden erzeugte elektrochemische Impedanz wurde modelliert. Im experimentellen Teil konnte die Migration primärer menschlicher Osteoblasten zur Anode beobachtet werden. Im Gegensatz dazu haben die MG-63-Zellen jedoch zufällige Bewegungen gezeigt. Darüber hinaus haben wir eine Simulationsstudie über eine in vivo-Anwendung der elektrischen Stimulation zur Knochenregeneration durchgeführt. Dabei wurde ein 3D-elektrostimulierendes Zahnimplantat mit dem umgebenden Gewebe modelliert. Erste Ergebnisse der Zellinteraktion und der Migration zur Implantatoberfläche konnten erzielt werden.

Abstract

Electrical stimulation is being used clinically to promote bone ingrowth on implant surfaces and bone healing after complicated fractures. The osseointegration of biomaterials in bone requires complex biological interactions between different bone cells types and electrical stimulation. There are several assumptions and approaches in different studies in order to explain how cells respond to electrical stimulation and whether their response is dependent on the cell type. However, this mechanism of cell sensing and responding is not well understood. This work addresses modeling and simulation of the interactions between bone cells and electrical stimulation. An *in vitro* system is constructed in order to conduct electro-taxis experiments on osteoblasts. Two kinds of cells are used in the experiments, osteoblast-like cell line MG-63 and human osteoblasts derived from the femur of a patient. A mathematical model of the effect of electrical stimulation on osteoblasts is discussed. This model is based on the general law of conservation and the different strategies for cells in sensing their surrounding environment. The electric field strength inside the chamber is simulated. In addition, the electrochemical impedance created at the electrodes is modeled. In the experimental part we have observed primary human osteoblast's migration toward the anode. However, MG-63 cells have showed random movements. Furthermore, we have carried out a simulation study on an *in vivo* application. A 3D electro-stimulating dental implant with the surrounding tissues is modeled. First results of cells interaction and migration toward the implant surface are achieved.