

**Numerical modelling of electrical stimulation for
cartilage tissue engineering**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Informatik und Elektrotechnik

der Universität Rostock

vorgelegt von

Julius Zimmermann, geboren am 10.02.1994 in Winsen/Luhe
aus Rostock

Rostock, 29.08.2022

Zusammenfassung

Therapeutische Ansätze zur Knorpelregeneration werden dringend benötigt. Besonders die Behandlung von Gelenkknorpelerkrankungen, zum Beispiel im Knie, ist in einer alternden Gesellschaft von großer Bedeutung. Da Knorpel kaum selbstständig heilt, soll das Gewebe durch externe Stimuli zur Heilung angeregt werden. Das Ziel ist, gesundes und funktionales Gewebe zu züchten. Elektrostimulation ist ein Ansatz, der vielseitig eingesetzt werden kann: in der Zellkultur aber auch direkt im Körper. Da es sich um eine physikalische Methode handelt, können verschiedene Parameter, zum Beispiel die Elektroden oder der Stimulationspuls, eingestellt werden. Die Herausforderung liegt im genauen Verständnis und einhergehend damit der Kontrolle des applizierten Stimulus. Die lokalen elektrischen Felder und Stromdichten müssen bekannt sein, um die Interaktion des Stimulus mit den Knorpelzellen zu quantifizieren. Um dieses Ziel zu erreichen werden üblicherweise numerische Modelle herangezogen.

In dieser Arbeit werden das Design und die Validität von numerischen Modellen auf verschiedenen Skalen evaluiert. Im ersten Teil werden Stimulationsgeräte betrachtet. Experimentelle Konzepte zur Validierung werden vorgestellt. Schlussendlich wird ein sogenannter digitaler Zwilling realisiert. Damit können relevante globale und lokale Stimulationsparameter nach initialer Kalibrierung vorhergesagt werden. Dadurch wird es möglich, die elektrische Stimulation zu kontrollieren und den Zustand des Stimulationsgeräts zu überwachen. Elektrochemische Prozesse, vor allem an der Elektrodenoberfläche, sind von besonderer Bedeutung für die Analyse von Stimulationsgeräten. Daher werden verschiedene Methoden zur Berücksichtigung elektrochemischer Effekte in numerischen Modellen evaluiert. Abschließend wird ein Leitfaden zur Entwicklung zuverlässiger numerischer Modelle formuliert. Im zweiten Teil werden numerische Modelle von einzelnen Zellen in kapazitiv gekoppelten Stimulationsgeräten betrachtet. Numerische Quantifizierung von Unsicherheiten (*uncertainty quantification*) wird genutzt, um den Einfluss einzelner Modellparameter auf das induzierte Transmembranpotential, welches eine Kennzahl für die Elektrostimulation ist, zu bestimmen. Die Ergebnisse tragen zu der Planung zukünftiger Experimente bei durch Hypothesen, die aus den numerischen Ergebnissen abgeleitet werden. Im dritten Teil werden Zellverbände untersucht, wie sie in kleinen bis mittelgroßen Knorpelproben erwartet werden. Der Hauptfokus liegt auf den dielektrischen Gewebeeigenschaften, weil gezeigt wird, dass die vorhandenen Literaturdaten keine eindeutigen Referenzwerte liefern. Numerische Simulationen liefern einen Beitrag zum besseren Verständnis der dielektrischen Eigenschaften und tragen zur Aufklärung der uneindeutigen Referenzdaten bei. Aufgrund der Komplexität der Modelle werden Lösungen zum Einsatz auf Hochleistungsrechnern vorgestellt. Zusammenfassend legen die Ergebnisse dieser Arbeit den Grundstein für validierte numerische Modelle von Elektrostimulationsgeräten für die Knorpelgewebekonstruktion. Weiterhin trägt diese Arbeit zur Entwicklung von patientenspezifischen Stimulationsansätzen mit Gewebemodellen, die bis auf die zelluläre Skala reichen, bei.

Abstract

Cartilage regeneration is an open clinical challenge. In particular, novel treatment approaches for articular cartilage lesions in, for example, the knee joint are urgently required in an ageing society. Due to the low intrinsic healing capacity of cartilage, external stimuli are assessed with the aim to foster chondrogenesis. The final goal is to engineer functional cartilage tissue to treat the lesion. Among the external stimuli, electrical stimulation is a versatile biophysical approach that can be applied *in vitro* to a cell culture or a cartilage-like scaffold but also *in vivo* directly to the lesioned tissue. As a physical intervention, it can be tuned in multiple ways by choosing, among others, different electrode configurations and stimulation signals. The main challenge lies in the accurate understanding and control of the applied stimulation. The local electric fields and current densities have to be known to quantify the interaction with the stimulated cartilage cells. To achieve this goal, numerical models of the electrical stimulation are usually considered.

In this thesis, the design and validity of the numerical models are critically assessed at different scales. In the first part, *in vitro* stimulation devices are studied at the macroscopic scale. Experimental concepts to validate the numerical models are introduced. Eventually, a so-called digital twin is realised. The digital twin permits to predict relevant stimulation properties on both the global and local level after initial experimental calibration. Thus, it can be used to control the applied stimulus and monitor the state of the stimulation device. Electrochemistry, particularly at the electrode-sample interface, plays a pivotal role in the understanding of an electrical stimulation device. Hence, special attention is paid to different methods that integrate electrochemistry into the numerical models. Finally, clear guidelines to develop reliable numerical models are formulated. In the second part, numerical models of single cells in capacitively coupled stimulation devices are investigated. Uncertainty quantification techniques are used to study the influence of model parameters on the induced transmembrane potential, which serves as a marker to quantify the stimulation effect. The results contribute to the planning of future experiments that are required to test hypotheses based on the numerical results. In the third part, cell geometries and distributions as they occur in small to medium-sized cartilage samples are investigated. A main focus is laid on the tissue dielectric properties because it is shown that literature resources do not provide unambiguous reference values. Numerical simulations are explored to gain a better understanding of the dielectric properties and to resolve the ambiguity. To cope with the complexity of the numerical models, high-performance computing solutions are introduced. In sum, the results of this thesis pave the way for experimentally validated numerical models of electrical stimulation devices for cartilage tissue engineering. Furthermore, models of tissue samples can be developed down to the cellular scale and will contribute to the development of patient-specific stimulation approaches.