

**Digital Twin Frameworks and Image-Based
Modelling of Electrical Stimulation in Cartilage
Tissue Engineering**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Informatik und Elektrotechnik

der Universität Rostock

vorgelegt von

Lam Vien Che, geboren am 23.01.1995 in Da Lat, Lam dong
aus Vietnam

Rostock, 23.01.2026

Gutachter:

Abstract

Cartilage defects are characteristic features of degenerative joint diseases such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis, which affect around five hundred million people worldwide and impose a growing socioeconomic burden. Current therapies are limited in their ability to restore tissue function because cartilage is avascular and has little intrinsic repair capacity. Beyond conventional therapies, electrical stimulation has shown strong potential to enhance regenerative processes. However, clinical translation is hindered by poorly understood mechanisms, a lack of standardised protocols, and the reliance on trial-and-error optimisation.

This thesis addresses these challenges by establishing a validated digital twin framework that integrates numerical modelling, experimental validation, and imaging techniques. The digital twin provides access to quantities that are experimentally inaccessible, improves reproducibility through systematic documentation, and links stimulation parameters to biological outcomes, offering insight into underlying mechanisms. Within this framework, finite element models of electrical stimulation devices, including capacitive coupling chambers and electric cell–substrate impedance-sensing chips, were validated using electrochemical impedance spectroscopy (EIS) data. The validated models provide reliable tools for estimating electric field distributions and enable systematic uncertainty quantification. Moreover, multiscale models were developed by coupling macroscopic simulations with microscopic models of individual cells reconstructed from 3D confocal fluorescence microscopy images. Deep learning methods were applied to automatically segment and generate meshes from microscopy data, reducing model preparation time by a factor of seven while preserving cellular geometry. These image-based models predicted electric field strengths and induced transmembrane potentials at the cellular level and were further used to address ambiguities in the dielectric properties of tissue. As no streamlined pipeline exists for generating realistic numerical simulations from imaging data, a user-friendly open-source workflow was developed to bridge this gap. Building on these advances, the digital twin approach was further improved by integrating computational models with live-cell calcium imaging in osteoblast-like cells. This revealed that kilohertz-frequency stimulation did not trigger changes in intracellular calcium concentration, whereas direct current stimulation induced responses via electrochemical by-products, highlighting the need to distinguish electrical from chemical effects in experimental design. This reproducible and extensible platform provides a systematic means to determine optimal stimulation parameters, enabling real-time adaptation of protocols via live-cell imaging feedback. By advancing mechanistic understanding of electri-

cal stimulation in bone and cartilage, this work lays the foundation for systematic, clinically translatable applications in regenerative medicine.

Zusammenfassung

Knorpeldefekte sind charakteristische Folgen degenerativer Gelenkerkrankungen wie Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis, von denen weltweit rund 500 Millionen Menschen betroffen sind und die eine wachsende sozioökonomische Belastung darstellen. Aktuelle Therapien sind in ihrer Fähigkeit, die Gewebefunktion wiederherzustellen, begrenzt, da Knorpel avaskulär ist und nur über eine geringe intrinsische Reparaturkapazität verfügt. Abseits von klassischen Therapien hat die elektrische Stimulation ein großes Potenzial zur Förderung regenerativer Prozesse gezeigt. Die klinische Umsetzung wird jedoch durch eine unzureichend verstandene biologische Wirkweise, fehlende standardisierte Protokolle und die Abhängigkeit von Optimierungen durch Trial and Error behindert.

Diese Arbeit befasst sich mit diesen Herausforderungen, indem sie ein validiertes digitales Zwilling-Framework schafft, das numerische Modellierung, experimentelle Validierung und Bildgebungstechniken integriert. Der Digitale Zwilling ermöglicht den Zugriff auf physikalische Größen, die experimentell nicht zugänglich sind, verbessert die Reproduzierbarkeit durch systematische Dokumentation und verknüpft Stimulationsparameter mit biologischen Ergebnissen, um Einblicke in die zugrunde liegenden Mechanismen zu gewinnen. Innerhalb dieses Rahmens wurden Finite-Elemente-Modelle von elektrischen Stimulationsgeräten, darunter kapazitive Koppelungskammern und Electric-Cell-Substrate-Impedanz-Sensorchips, mithilfe von elektrochemischen Impedanzspektroskopie-Spektren validiert. Die validierten Modelle bieten ein zuverlässiges Werkzeug zur Abschätzung der elektrischen Feldverteilung und ermöglichen eine systematische Quantifizierung der Unsicherheit. Darüber hinaus wurden multiskalige Modelle entwickelt, indem makroskopische Simulationen mit mikroskopischen Modellen einzelner Zellen gekoppelt wurden, die aus 3D-konfokalen Fluoreszenzmikroskopiebildern rekonstruiert wurden. Deep-Learning-Methoden wurden für die automatische Segmentierung und Netzgenerierung aus Mikroskopiedaten angewendet, wodurch die Modellvorbereitungszeit um den Faktor sieben reduziert wurde und gleichzeitig die Zellgeometrie erhalten blieb. Diese bildbasierten Modelle sagten elektrische Feldstärken und induzierte Transmembranpotenziale auf zellulärer Ebene vorher und wurden weiter verwendet, um Unsicherheiten in den dielektrischen Eigenschaften von Gewebe zu reduzieren. Da es bisher keine optimierte Pipeline für die Erstellung numerischer Simulationen aus Bilddaten gibt, wurde ein benutzerfreundlicher Open-Source-Workflow entwickelt, um diese Lücke zu schließen. Aufbauend auf diesen Fortschritten wurde der Digitale-Zwilling-Ansatz durch die Integration von Computermodellen mit Live-Cell-Calcium-Imaging in os-

teoblastenähnlichen Zellen weiter verbessert. Dies zeigte, dass eine Stimulation im Kilohertz-Bereich keine intrazellulären Calciumkonzentrationen auslöste, während eine Gleichstromstimulation diesen Effekt durch elektrochemische Nebenprodukte induzierte, was die Notwendigkeit unterstreicht, bei der Versuchsplanung zwischen elektrischen und chemischen Effekten zu unterscheiden. Diese reproduzierbare und erweiterbare Plattform bietet ein systematisches Mittel zur Bestimmung optimaler Stimulationsparameter und ermöglicht die Anpassung von Protokollen in Echtzeit durch Rückkopplung mit Live-Zell-Bildgebung. Durch die Förderung des mechanistischen Verständnisses der elektrischen Stimulation in Knochen und Knorpel legt diese Arbeit den Grundstein für systematische, klinisch übertragbare Anwendungen in der regenerativen Medizin.