

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Institut für Biowissenschaften - Fachgebiet: *Experimentalphysik*

Betreuer: Prof. Dr. Sylvia Speller und Prof. Dr. Dr. Peer Kämmerer

Laura Lembcke (E-Mail: laura.lembcke@uni-rostock.de)

Elektrische Stimulation als biophysikalischer Regulator zellulärer Prozesse *in vitro*

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Validierung eines physikalisch definierten Systems zur niederfrequenten elektrischen Stimulation mit sinusförmigem Wechselstrom sowie die Untersuchung früher biologischer Effekte in humanen mesenchymalen Stammzellen unter Berücksichtigung onkologischer Randbedingungen. Elektrische *in vitro*-Stimulationsstudien erfassen die tatsächliche Exposition der Zellen häufig unzureichend, da elektrische Parameter und Grenzflächenprozesse oft nicht vollständig charakterisiert werden. Dies erschwert die Vergleichbarkeit zwischen Studien sowie die quantitative Interpretation biologischer Effekte. Vor diesem Hintergrund wurde ein implantatnahes Stimulationssystem weiterentwickelt, das heterogene elektrische Feldverteilungen erzeugt und realistische Expositionsbedingungen implantatbasierter Stimulationskonzepte abbildet. Durch die kontinuierliche Erfassung der Eingangs- und Ausgangsspannungen während der Stimulationsversuche und deren anschließende Analyse wurden Strom, Impedanz und Phasenlage abgeleitet. Dies ermöglichte eine impedanzinformierte Expositionsdefinition sowie eine zellnahe Quantifizierung elektrischer Feldstärken unter Berücksichtigung des Elektroden–Elektrolyt-Interfaces.

Bei 20 Hz zeigte das System ein spannungsabhängiges nichtlineares Verhalten, während bei 1 kHz eine nahezu lineare Skalierung beobachtet wurde. Ein biologisch stabiles Stimulationsfenster konnte im Niedrigfeldbereich definiert werden, in dem der größte Flächenanteil der zellnahen Exposition unter 5 Vm^{-1} lag, mit relevanten Anteilen zwischen 5 und 15 Vm^{-1} . In diesem Regime wurden in mesenchymalen Stammzellen aus zwei unterschiedlichen Gewebequellen selektive osteogene und stressassoziierte Programme moduliert, ohne eine konsistente Beeinträchtigung der metabolischen Aktivität oder der Repopulationsfähigkeit. Bei 1 kHz blieben im untersuchten Feldstärkebereich weitgehend biologische Effekte aus. Die Ergebnisse unterstreichen die Frequenz-, Feldstärke- und Zelltypspezifität elektrischer Stimulationsantworten unter kontrollierten, physikalisch definierten Expositionsbedingungen.

Da solche Stimulationskonzepte potenziell zur Behandlung kritischer mandibulärer Knochendefekte eingesetzt werden könnten, wie sie nach Tumorresektionen auftreten, wurde zusätzlich ein biologischer Sicherheitscheck im Modell des Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms durchgeführt. Hier zeigte die elektrische Stimulation keine konsistente tumorsupportive Aktivierung.

Insgesamt etabliert diese Arbeit einen physikalisch und biologisch validierten Parameterraum für niederfrequente elektrische Stimulation und schafft eine quantitative Grundlage für die präklinische Entwicklung elektrisch aktiver Implantate zur Unterstützung der mandibulären Knochenregeneration.

Electrical Stimulation as a biophysical regulator of cellular processes *in vitro*

Abstract

The aim of this study was to develop and validate a physically defined system for low-frequency electrical stimulation using sinusoidal alternating current and to investigate early biological effects in human mesenchymal stem cells under oncological boundary conditions. *In vitro* electrical stimulation studies often insufficiently capture the actual exposure of cells because electrical parameters and interfacial processes are not fully characterized. This limits the comparability between studies and complicates the quantitative interpretation of biological effects. To address this limitation, an implant-associated stimulation system was further developed that generates heterogeneous electric field distributions and reproduces realistic exposure conditions relevant for implant-based stimulation concepts. Continuous recording of input and output voltages during stimulation experiments, followed by subsequent analysis, enabled the derivation of current, impedance, and phase angle. This enabled an impedance-informed definition of electric field exposure at the cellular level that accounts for the electrode–electrolyte interface.

At 20 Hz, the system exhibited voltage-dependent nonlinearity, whereas nearly linear scaling was observed at 1 kHz. A biologically stable stimulation window was identified within the low-field regime, in which the largest fraction of the exposure area remained below 5 Vm⁻¹, with relevant fractions between 5 and 15 Vm⁻¹. Within this regime, selective osteogenic and stress-associated programs were modulated in mesenchymal stem cells derived from two different tissue sources without consistent impairment of metabolic activity or repopulation capacity. In contrast, biological effects remained largely absent at 1 kHz within the investigated field strength range. These findings demonstrate that cellular responses to electrical stimulation depend on frequency, field strength, and cell type under controlled and physically defined exposure conditions.

Because such stimulation concepts may potentially be applied to treat critical mandibular bone defects that arise after tumor resection, an additional biological safety assessment was performed using a head and neck squamous cell carcinoma model. Electrical stimulation did not induce consistent tumor-supportive activation.

Overall, this work establishes a physically and biologically validated parameter space for low-frequency electrical stimulation and provides a quantitative basis for the preclinical development of electrically active implants to support mandibular bone regeneration.