

Summary

Articular cartilage is the smooth thin layer at the ends of bones in joints that enables near frictionless and pain free movement. The structure of cartilage enables it to bear high loads. Cartilage contains 70% water, attracted by the negatively charged proteoglycan matrix, which results in a swelling pressure. This swelling pressure is balanced by stretching of the dense and stiff collagen fiber network. As there is no blood supply, any cartilage damage is rarely repaired. The type of damage central in this thesis is a full-thickness focal cartilage defect, which is a localized area of cartilage damage. They are common, cause pain, and generally progress towards osteoarthritis, degeneration of the joint. The SyCaP project within the framework of Chemelot InSciTe is developing a novel synthetic resurfacing implant to treat focal cartilage defects and prevent the accumulation of damage. This is a promising alternative to a total knee arthroplasty. The aim of this thesis is to support the development of the SyCaP implant by predicting the mechanical response of articular cartilage to the presence of such an implant. A more thorough explanation is given in the general introduction in chapter 1.

The second chapter focuses on how focal cartilage defects could be damaging for the surrounding cartilage. We studied whether the collagen fiber network or the proteoglycan matrix plays a larger role. A previously developed and validated fiber reinforced poroviscoelastic swelling model used in these chapters enables the study of mechanical behavior of articular cartilage at a detailed, tissue component level. 2D simulations of cartilage/cartilage contact showed that, in contrast to impact loading (0-2 MPa, 1 ms), compressive creep loading (0.5 MPa, 900 s) caused significant increases in collagen strains that are predictive of damage. A larger defect size mainly affected the collagen strains, opposed to strains in the proteoglycan matrix, which indicates that collagen fiber strain is most important.

The clinical success of the implant can depend on various factors, amongst which are the implant stiffness and the implantation accuracy. The effects of these factors are studied in chapter 3. Simulations with 3D geometries showed that implants, regardless of implantation misalignment and implant stiffness, decrease the risk of damage accumulation. An implantation misalignment can potentially result in damage accumulation because the implant isn't flush with the surrounding tissue and leaves a gap into which surrounding tissue deforms. Implant stiffness has a small effect, a softer implant reduces this effect slightly. However, the implantation alignment is more important. This finding calls for appropriate attention for implantation tools, which should ensure accurate implant placement.

Chapters two and three studied mechanical effects of defects and implants on a detailed, tissue level scale. The significance of these effects on the joint scale remains unclear. More insight into the translation between tissue and joint scale was obtained by performing a literature study comparing the results of in vitro (tissue scale) and in vivo (joint scale) studies

of mechanical overloading of articular cartilage. The central question in chapter 4 is whether damage mechanisms found in in vitro studies match those found in in vivo studies. The literature study showed that there is a significant gap between in vitro and in vivo studies in terms of loading protocols, duration and analysis of results and thus there is information missing. Nevertheless, generally the results of in vitro and in vivo studies are not contradicting. This means that a translation between in vitro and in vivo studies is possible. Computational models can contribute to filling information gaps and enable the translation of conclusions from in vitro results to the in vivo environment and vice versa. This will allow the bundling of the information available currently, and increase the insight into cartilage damage mechanisms.

It is a challenge to combine the detailed tissue level material model with complex 3D knee geometries and loads on joint scale. Therefore, we present a pseudo-viscoelastic material model in chapter 5, in which the fluid behavior is simplified while all other aspects of cartilage material behavior are kept the same. The new model is less complex, faster, and suitable for time scales up to a few seconds, because fluid flow is time-dependent and plays a larger role with increasing time. The model's feasibility was demonstrated by applying it to a full 3D knee geometry, derived from MRI data.

This thesis provides several new insights into how focal cartilage defects are damaging and in which ways resurfacing implants can be a successful treatment option. These insights will benefit the development of superior implants, which will in turn postpone or decrease the need for a total knee prosthesis. To bring this information closer to the clinic, we must be able to translate fundamental insights in effects that lead to cartilage damage development (chapter 2 and 3) to the joint scale. Such translation will enable the development and improvement patient-specific treatment strategies. Knowing that in vitro and in vivo studies generally don't contradict (chapter 4), tissue scale (in vitro) experiments can be employed to make predictions at the joint scale (in vivo). One of the essential developments that would allow such application, is an approach by which fundamental features of cartilage damage and mechanics at the tissue level, can be combined with geometries and loading at the joint scale (chapter 5). In the future, such models are likely to result in predictions of the effects of patient-specific treatments, which will improve the outcome of treatments for the individual patient.

Samenvatting

Kraakbeen is het dunne laagje weefsel aan het einde van botten in gewrichten waardoor vrijwel wrijvingsloze en pijnloze beweging mogelijk is. Door de manier waarop kraakbeen is opgebouwd kan dit kraakbeen hoge belastingen weerstaan. Kraakbeen bestaat voor ongeveer 70% uit water dat wordt aangetrokken door de negatief geladen proteoglycaanmatrix, wat leidt tot een interne zweldruk. Deze zweldruk wordt tegengewerkt door het oprekken van een dicht en stevig collageenvezelnetwerk. Doordat er geen bloedtoevoer is in kraakbeen, kan kraakbeenschade bijna nooit gerepareerd worden. Het type kraakbeenschade dat centraal staat in deze thesis is een focaal kraakbeendefect, lokale kraakbeenschade. Deze defecten komen veel voor en zijn pijnlijk. Daarnaast verspreid de schade zich meestal en ontstaat osteoartrose, een degeneratie van het gewricht. Het SyCaP project binnen het samenwerkingsverband Chemelot InSciTe ontwikkelt een synthetisch implantaat om focale defecten te behandelen en de verspreiding van schade te beperken. Dit is een veelbelovend alternatief voor een kunstmatige knie. Het doel van deze thesis is het ondersteunen van de implantaatontwikkeling door het mechanische gedrag van kraakbeenweefsel rond het implantaat te voorspellen. Uitgebreidere uitleg is gegeven in de algemene introductie in hoofdstuk 1.

In hoofdstuk 2 is onderzocht op welke manier focale kraakbeendefecten schadelijk zijn voor het omliggende kraakbeen en of het collageennetwerk of de proteoglycaanmatrix hierin een grotere rol speelt. Met een vezelversterkt poroviscoelastisch zwelmodel is het mogelijk om het mechanische gedrag van kraakbeen gedetailleerd te bestuderen, op weefselschaal. Uit 2D simulaties bleek dat in tegenstelling tot stootbelasting (0-2 MPa, 1 ms), kruipbelasting (0.5 MPa, 900 s) tot hoge rekken in het collageen leidde die gerelateerd zijn aan kraakbeenschade. Daarnaast bleek dat grotere defecten vooral invloed hadden op de collageenrekken, wat erop duidt dat collageenrek belangrijker is dan rekken in de proteoglycaanmatrix.

Het succes van het implantaat kan afhangen van verschillende factoren, waaronder implantaatstijfheid en implantatieprecisie, welke onderzocht zijn in hoofdstuk 3. Uit simulaties met 3D geometrieën bleek dat implantaten, ongeacht afwijking en stijfheid, het risico op schadespreiding verminderden. Een implantatieafwijking kan tot schadespreiding leiden doordat het implantaat niet netjes aansluit en kraakbeen in het daardoor ontstane gat gedrukt wordt. Stijfheid van het implantaat heeft een klein effect, want een zachter implantaat kan dit effect verlichten, maar implantatieprecisie is belangrijker. Dit betekent dat de ontwikkeling van betere implantatietools cruciaal is.

Om meer inzicht te krijgen in hoe de vindingen tot nu toe vertaald kunnen worden naar de gewrichtsschaal hebben we een literatuurstudie uitgevoerd in hoofdstuk 4. Door de resultaten van in vitro (weefselschaal) en in vivo (gewrichtsschaal) studies te vergelijken is onderzocht of

schademechanismen overeenkomen. Hoewel er een grote afstand is aangetoond in belastingprotocollen, studieduur en analyse van resultaten tussen de studietypes, spreken in vitro en in vivo studies elkaar niet tegen. Dit betekent dat er een translatie mogelijk is tussen in vitro en in vivo studies. Computermodellen kunnen een bijdrage leveren aan de translatie van in vitro naar in vivo en andersom door informatie te bundelen in één model.

Het is een uitdaging om het gedetailleerde materiaalmodel op weefselschaal te gebruiken samen met complexe 3D knie geometrieën en belastingen op gewrichtsschaal. Daarom presenteren we in hoofdstuk 5 een pseudo-poroviscoelastisch materiaalmodel waarin vloeistof wordt vereenvoudigd terwijl we het andere materiaalgedrag intact laten. Het nieuwe model is minder complex, sneller en geschikt voor tijdschalen tot enkele seconden, omdat vloeistofstroming tijdsafhankelijk is en een grote rol speelt bij lange tijdsduur. We hebben het nieuwe model kunnen combineren met een volledige 3D knie geometrie, afkomstig van MRI data.

Deze thesis bevat nieuwe inzichten in hoe focale defecten schadelijk zijn en hoe implantaten een succesvolle behandeling kunnen zijn. Deze inzichten dragen bij aan de ontwikkeling van betere implantaten, die de noodzaak van een kunstmatige knie kan uitstellen of verminderen. De translatie van deze inzichten op weefselschaal naar de gewrichtsschaal is van belang om dichterbij de kliniek te komen. We hebben een pseudo-poroviscoelastisch materiaalmodel ontwikkeld waarmee we gedetailleerd materiaalgedrag kunnen combineren met belastingen en geometrieën op gewrichtsschaal en dus die translatie kunnen bevorderen. In de toekomst dragen deze modellen bij aan het dichten van kennisgaten en betrouwbare voorspellingen van de uitkomst van behandelingen, wat de klinische uitkomst van behandelingen ten goede zal komen.