

Knorpelreparatur: Versprechen von adhäsiven orthopädischen Hydrogelen

[Peyman Karami](#)^{1,2}, [Alexis Laurent](#)^{3,4}, [Virginie Philippe](#)^{1,4}, [Lee Ann Applegate](#)^{4,5,6}, [Dominique P Pioletti](#)², [Robin Martin](#)^{1,*}

Schnitt: Luigi Canullo

[Informationen zum Autor](#) [Anmerkungen zum Artikel](#) [Informationen zu Urheberrecht und Lizenz](#)
PMCID: PMC11432485 PMID: [39337473](#)

Abstrakt

Die Knorpelreparatur ist nach wie vor eine große Herausforderung in der Humanorthopädie, die den Einsatz innovativer Strategien zur Überwindung bestehender technischer und klinischer Einschränkungen erfordert. Adhäsive Hydrogele haben sich als vielversprechende Kandidaten für die Förderung der Knorpelreparatur und das Tissue Engineering erwiesen und bieten entscheidende Vorteile wie eine verbesserte Gewebeintegration und therapeutisches Potenzial. Dieser umfassende Überblick befasst sich mit der Landschaft der adhäsiven Hydrogele in der Knorpelreparatur und erörtert die identifizierten Herausforderungen, die Unzulänglichkeiten der aktuellen Behandlungsoptionen und die einzigartigen Vorteile von adhäsiven Hydrogelprodukten und Gerüsten. Unter Betonung der kritischen Notwendigkeit einer in situ lateralen Integration mit umgebendem Gewebe untersuchen wir die derzeitigen Einschränkungen und skizzieren Zukunftsperspektiven für Hydrogel-Gerüste in der Knorpelreparatur. Darüber hinaus untersuchen wir den klinischen Translationsweg und regulatorische Überlegungen, die für adhäsive Hydrogele spezifisch sind. Insgesamt fasst diese Übersichtsarbeit die bestehenden Erkenntnisse und Wissenslücken zusammen und zeigt Richtungen für die zukünftige Forschung in Bezug auf adhäsive Hydrogel-basierte Geräte zur Weiterentwicklung des Knorpelgewebe-Engineerings auf.

Schlüsselwörter: Hydrogel, Knorpel, Adhäsion, ACI, Träger, Verabreichung, Therapeutika, Integration

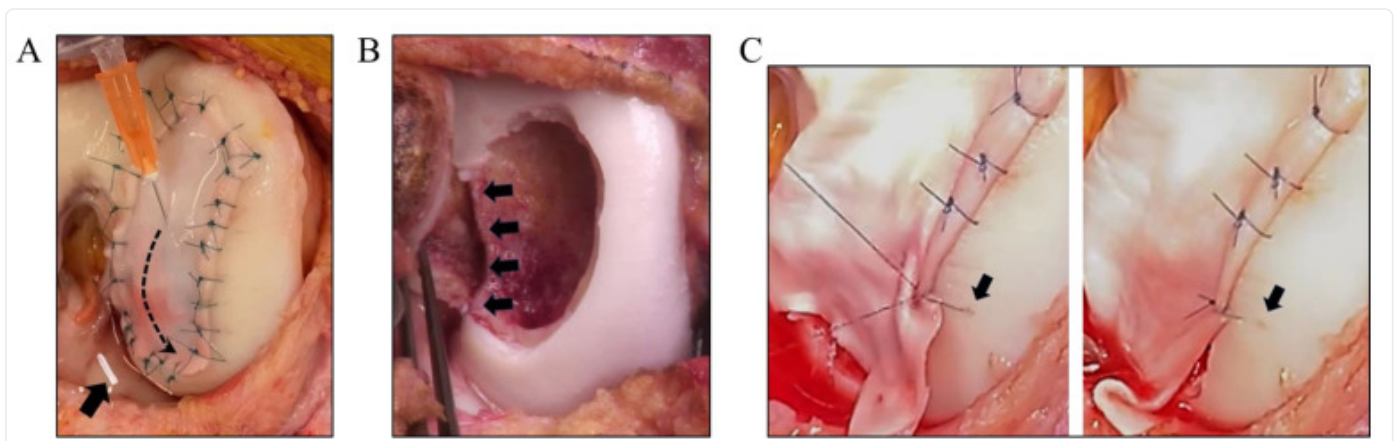
1. Einleitung

Fokale Knorpeldefekte stellen aufgrund der begrenzten Regenerationsfähigkeit des Knorpels erhebliche klinische Herausforderungen dar [1]. Diese Defekte sind oft traumatischen Ursprungs und betreffen in der Regel eine jüngere Bevölkerung. Die International Cartilage Repair Society (ICRS) klassifiziert sie anhand ihrer Tiefe in vier Grade. Die meisten Läsionen sind oberflächlich (Grad I-II), verursachen nur wenige oder keine Symptome und sprechen im Allgemeinen gut auf eine konservative Behandlung an. Schwerere chondrale Läsionen (Grad III) betreffen jedoch mehr als 50 % der Knorpeldicke, und Läsionen Grad IV können zu einem vollständigen Knorpelverlust führen. Diese fortgeschrittenen Defekte sind mit erheblichen Schmerzen und Funktionseinschränkungen verbunden, die oft einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen. Chondralschäden können auch von einer Schädigung des darunter liegenden Knochens begleitet sein, wodurch osteochondrale Läsionen entstehen. Eine Knochenbeteiligung tritt in der Regel als Folge eines Knorpelverlusts auf, was zu Erkrankungen wie Sklerose und subchondraler Zystenbildung führt. In einigen Fällen ist vor allem der Knochen betroffen, wie bei der Osteochondritis dissecans, die zum Verlust des darüber liegenden Knorpels führen kann. Während traditionelle Behandlungen wie Mikrofrakturierung (MF) und Mosaikplastik immer noch häufig zur Knorpelreparatur eingesetzt werden, sind sie auf kleine Läsionen (<2 cm²) beschränkt und führen oft zu inkonsistenten Langzeitergebnissen. Diese Einschränkungen haben die Entwicklung zellbasierter Therapien wie der autologen Chondrozytenimplantation (ACI) vorangetrieben. ACI bietet mehrere Vorteile, darunter die Produktion von hyalinähnlichem Knorpel, die langfristige Wirksamkeit und die Fähigkeit, größere Läsionen zu behandeln [2,3].

Bei zellbasierten Therapien zur Knorpelreparatur ist der ideale Träger für die Verabreichung von Therapeutika (z. B. autologe Chondrozyten, Stammzellen, Wachstumsfaktoren) nach wie vor ein Diskussionsthema unter Forschern und Klinikern [4]. Bei der ACI der ersten Generation wurde ein Periostlappen verwendet, um den Defekt und die implantierten Zellen abzudecken. Diese Technik hat sich aufgrund des Risikos einer Transplantathypertrophie und

der relativen Invasivität des Verfahrens zur autologen Transplantation der zweiten Generation entwickelt. Bei ACI der zweiten Generation werden Kollagenmembranen über die Defektstelle genäht, um die kultivierten Zellen an Ort und Stelle zu halten. Vor kurzem haben wir am Universitätsspital Lausanne die ACI der zweiten Generation mit einem speziellen Nährmedium unter Verwendung von humanem Thrombozytenlysat (hPL) eingeführt [5,6]. Dieses Medium wurde entwickelt, um die Proliferation und Funktionalität der menschlichen Gelenkchondrozyten für die klinische Implantation zu optimieren. Wir zeigten, dass die Zellen, die mit hPL in einer Monoschicht kultiviert wurden, ähnliche Wachstumseigenschaften aufweisen wie diejenigen, die mit autologem humanem Serum (aHS) kultiviert wurden, einschließlich Zellmorphologie und Wachstumsraten. Wir haben die Chondro-Gide-Membranen aufgrund ihrer bisher weit verbreiteten Verwendung im Feld ausgewählt [7]. Obwohl diese Generation einige negative Probleme der ACI der ersten Generation adressierte, insbesondere bei größeren Defekten, blieben Herausforderungen bei der Zellretention und -verteilung bestehen [2]. Nachdem die Zellsuspension unter die Membran injiziert wurde, wurde häufig Fibrinkleber verwendet, um die Injektionsstelle abzudichten und ein Austreten der Zellen zu verhindern [8]. Die Sicherstellung einer ordnungsgemäßen Abdichtung, insbesondere ohne übermäßigen Klebstoffauftrag, ist jedoch eine chirurgische Herausforderung, insbesondere bei schlecht eingedämmten Defekten. Darüber hinaus ist es schwierig, ein Gleichgewicht zwischen Dichtheit und Sanftheit der Membran herzustellen, um die Integrität sowohl der Membran als auch der darunter liegenden Zellen zu erhalten. Ungleichmäßige Spannung kann zu Lücken oder Falten in der Membran führen, und trotz sorgfältiger Naht besteht immer die Gefahr, dass Chondrozytensuspension austritt, was die Anzahl der für die Reparatur verfügbaren Zellen erheblich reduzieren und das klinische Ergebnis beeinträchtigen kann. Viele chondrale Defekte haben eine eingeschränkte Sichtbarkeit und einen eingeschränkten Zugang, was zusätzliche Schwierigkeiten bei der Zellverabreichung mit sich bringt, und Nähte, die an den Rändern angebracht werden, können scheren (siehe [Abbildung 1](#)).

Abbildung 1.



[In einem neuen Tab öffnen](#)

Einige bestehende kritische Herausforderungen bei der therapeutischen Verabreichung und Retention in zellbasierten Therapien, wie z. B. (A) das Austreten der Zellsuspension zwischen den Nähten und die schwache Leistung des Fibrinklebers, (B) die Anwendung in nicht eingedämmten Defekten und (C) die Komplexität der Naht am umgebenden Knorpel: Geweberisse durch Nahtstraffung.

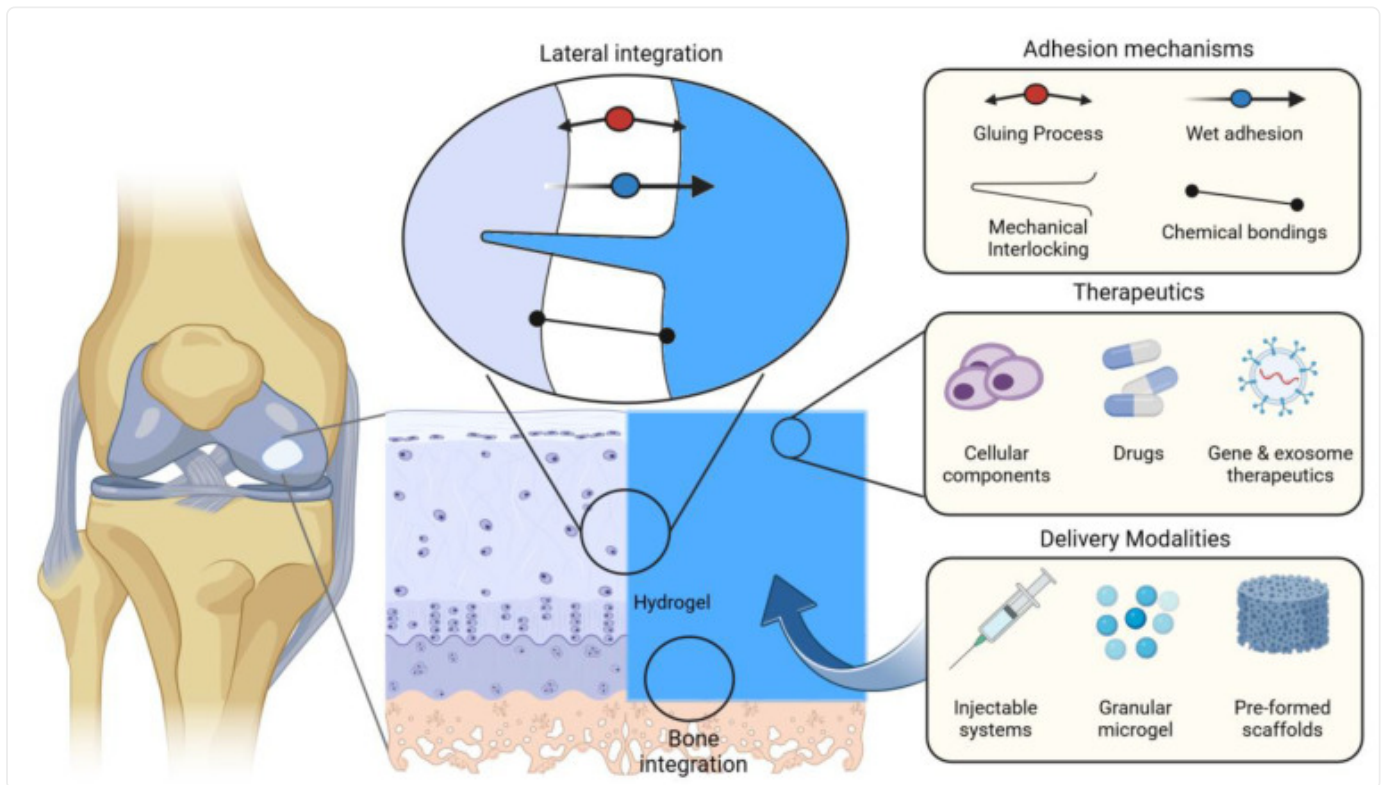
Bei ACI der dritten Generation bieten Träger wie 3D-Gerüste, Membranen, Kügelchen und injizierbare Matrizen eine strukturierte Umgebung, die die Gewebbildung potenziell verbessern kann [9]. Diese Ansätze sind jedoch mit ungelösten Herausforderungen verbunden, wie z. B. der anfänglichen Konsistenz, der Anwendung in nicht eingedämmten Defekten, der Stabilität des Transplantats während der anfänglichen Heilungsphase und der gleichmäßigen Zellverteilung. Die Positionierung des zellbeladenen Gerüsts ist der Schlüssel zu einer optimalen Abdeckung und Integration innerhalb der Knorpeldefektstelle. Da es unregelmäßige Schwankungen in Größe und Tiefe von Knorpeldefekten gibt, wird das Gerüst während der Implantation oft angepasst oder getrimmt, um sich an bestimmte Konturen der Defektstelle anzupassen [10]. Trotz der Verwendung von Fibrinkleber zur

Verbesserung der Stabilität ist die Sicherung des implantierten Gerüsts mit struktureller Integrität eine Herausforderung, insbesondere in Bereichen mit hoher Belastung. Obwohl die Verwendung von kleinen Kügelchen und Microcarriern dazu führen kann, dass eine hohe Dichte an Zellen oder bioaktiven Wirkstoffen mit einer kontrollierten Freisetzung von Therapeutika im Laufe der Zeit freigesetzt wird [11,12], bergen sie das Risiko einer begrenzten Stabilität, einer ungleichmäßigen Verteilung und einer potenziellen Migration vom Zielort.

Insbesondere die Integration der implantierten Komponenten mit dem umgebenden nativen Knorpel und dem darunterliegenden Knochen ist entscheidend für den Reparaturprozess [13]. Klinisch ist dies entscheidend, um die Haltbarkeit und Funktionalität der Reparatur zu gewährleisten. Laterale Integration bezieht sich auf die Fähigkeit des neuen Knorpels, sich nahtlos mit dem angrenzenden nativen Knorpel zu verbinden. Eine schwache laterale Integration kann zu schwachen Schnittstellen und Fehlerstellen führen. Obwohl dieses biologische Konzept in der klinischen Diskussion nicht häufig hervorgehoben wird, ist es für die Langzeitstabilität und Funktionalität von repariertem Knorpel unerlässlich. Die Integration in den subchondralen Knochen ist ebenfalls entscheidend, um dem reparierten Bereich Stabilität zu verleihen. Innovative Gerüstkonstruktionen und Biomaterialien sind daher erforderlich, um diese Herausforderungen effektiv zu bewältigen.

Trotz jahrzehntelanger Forschung und einer dringenden klinischen Nachfrage nach verbesserten Behandlungen für Knorpelläsionen ist die Zulassung von Verabreichungsprodukten für die Knorpelreparatur und -regeneration bisher gering [14]. In jüngster Zeit haben adhäsive Hydrogele ein großes Potenzial für das Knorpelgewebe-Engineering gezeigt. Die Fähigkeit dieser Materialien, ohne aufwendiges Nähen an der Defektstelle zu haften, könnte möglicherweise die Integration in das umgebende Gewebe erleichtern und das Risiko einer Verschiebung verringern (Abbildung 2). Dies wiederum reduziert das Risiko von Zelleckagen und fördert eine gleichmäßige Gewebebildung. Durch die Nachahmung der nativen Umgebung der extrazellulären Matrix (ECM) könnten Hydrogel-Gerüste eine förderliche Mikroumgebung für das Zellwachstum und die Geweberegeneration bieten. Diese wassergequollenen Materialien könnten die Eindämmung und Verteilung der Zellen verbessern, den Heilungsprozess mechanisch unterstützen und kontrollierte Abbauraten bieten [15,16]. Diese innovativen Materialien könnten einige der bestehenden Herausforderungen bei den oben genannten Knorpeltherapien angehen.

Abbildung 2.



[In einem neuen Tab öffnen](#)

Schematische Darstellung von adhäsiven Hydrogelen als vielversprechende therapeutische Träger bei der Knorpelreparatur und den damit verbundenen Gewebeintegrationsmechanismen. Es werden verschiedene Mechanismen zur Förderung der Adhäsionsleistung von Hydrogelsystemen, therapeutische Optionen und Hydrogel-Verabreichungsmethoden gezeigt.

In dieser Übersichtsarbeit stellen wir das Potenzial von adhäsiven Hydrogelen bei der Bewältigung der Herausforderungen bei der Reparatur von Knorpelläsionen vor. Wir werden die aktuellen Behandlungsgrenzen, die Prinzipien des Knorpelgewebe-Engineerings und die Art und Weise, wie adhäsive Hydrogele einzigartige Vorteile für die Knorpelreparatur bieten könnten, diskutieren. Durch die Hervorhebung der jüngsten Fortschritte wollen wir Einblicke in zukünftige Forschungsrichtungen und die klinische Weiterentwicklung von adhäsiven orthopädischen Hydrogelen geben.

2. Bestehende Behandlungen und Herausforderungen bei der Knorpelreparatur

Die derzeitigen Behandlungen für die Knorpelreparatur umfassen eine Reihe von Ansätzen, darunter Knochenmarkstimulationstechniken (BMS), osteochondrale Autotransplantattransfers, osteochondrale Allotransplantattransplantationen und verschiedene Generationen von ACI. Obwohl diese Behandlungen unterschiedliche Erfolge bei der Linderung der Symptome und der Wiederherstellung der Funktion gezeigt haben, sind sie nicht ohne Einschränkungen [17].

Auch heute noch ist die BMS die am häufigsten eingesetzte chirurgische Methode bei der Knorpelreparatur, vor allem aufgrund der geringeren Kosten und der Einfachheit der Operation im Vergleich zu exogenen Zelltherapien. Als weniger invasives Verfahren werden kleine Löcher in den Knochen unter dem geschädigten Knorpel gebohrt,

um die Bildung von Reparaturgewebe zu stimulieren [3]. BMS-Techniken haben sich aus der Mikrofrakturierungsmethode entwickelt, die von Pridie in den 1950er Jahren entwickelt und später von Steadman in den 1980er Jahren zur Mikroperforation weiterentwickelt wurde [18]. Die augmentierte Mikrofraktur ist eine neuere Entwicklung, bei der ein biokompatibles Gerüst oder eine biokompatible Matrix über dem Defektbereich vorhanden ist, um die Stabilität des induzierten Blutgerinnsels und die Gewebequalität zu verbessern. Im Jahr 2003 wurde von Behrens die AMIC eingeführt, bei der eine Kollagen-I/III-Membran verwendet wurde, um die aus den Bohrlöchern freigesetzten Zellen einzufangen, was zur Bildung einer ausgeprägteren faserknorpeligen Schicht führte [19].

Darüber hinaus wurden drei Generationen von ACI entwickelt, wobei die zweite und dritte Generation am häufigsten verwendet werden. Die ACI der ersten Generation wurde ursprünglich 1987 von Brittberg et al. eingeführt. In zwei Schritten werden Zellen aus einem kleinen Stück gesunden Knorpels isoliert, in vitro amplifiziert und eine Suspension aus kultivierten autologen Chondrozyten unter einen aus der Tibia entnommenen Periostlappen injiziert [20,21]. ACI der zweiten Generation (C-ACI) verwendeten eine Kollagenmembran, um die Zelleindämmung zu verbessern und die Hypertrophie zu reduzieren [22]. Insbesondere sind ACI-Therapien in Bereichen wirksamer, die geringeren mechanischen Beanspruchungen ausgesetzt sind, im Gegensatz zu den hochbelasteten Regionen wie dem Patellofemoralgelenk. Die Matrix-induzierte ACI (MACI), die Technik der dritten Generation, wurde Anfang der 2000er Jahre eingeführt und beinhaltet die Aussaat von Zellen auf ein 3D-Gerüst mit spezifischen Inkubationszeiten, um die frühe Zelldifferenzierung vor der Implantation zu unterstützen und die Herausforderungen im Zusammenhang mit der arthroskopischen Implantation und der Notwendigkeit von Nähten zu bewältigen. Obwohl es eine Tendenz zur Verwendung von ACI der dritten Generation gibt, bleibt ein effizientes Verabreichungssystem, wie bereits erwähnt, ein chirurgisches Problem.

Darüber hinaus behindern bei den verfügbaren Therapieansätzen Parameter wie unvollständiger Gewebeumbau, Gerüstabbau und unzureichende zelluläre Infiltration die Bildung starker Gewebegrenzflächen zwischen der Reparaturstelle und dem umgebenden gesunden Gewebe. Solche Faktoren können zu ungleichmäßigen Integrationsmustern führen, was zu potenziellen Schwachstellen und Schwachstellen innerhalb des reparierten Knorpels führt. Diese Einschränkungen sind besonders signifikant bei klassischen Knochenmarkstimulationstechniken und autologen osteochondralen Transplantationen, bei denen eine Verschlechterung der Ergebnisse nach zwei Jahren beobachtet wurde, insbesondere bei jüngeren Patienten [2]. Die Verwendung von Gerüsten oder Matrizen führt zu zusätzlichen Komplexitäten, da der Abbau von Gerüsten und potenzielle Fehlanpassungen in den Gerüsteigenschaften die Gewebeintegration stören und die mechanische Stabilität an der Grenzfläche beeinträchtigen können. Darüber hinaus behindert die Bildung von fibrösem oder faserknorpeligem Gewebe anstelle von hyalinähnlichem Knorpel den Erfolg zusätzlich. In [Tabelle 1](#) wird ein Vergleich der bestehenden Behandlungen zur Knorpelreparatur gegeben.

Tabelle 1.

Historischer Vergleich bestehender Behandlungen zur Knorpelreparatur, einschließlich ihrer jeweiligen Vorteile, Grenzen und Implikationen für die Gewebeintegration.

Behandlungsmethode	Vorteile	Begrenzungen	Integrationsmechanismen	Implikationen Faktoren Schwächen Integrations- Phasen
Stimulation des Knochenmarks	<ul style="list-style-type: none"> - Minimalinvasives Verfahren - Kostengünstig - Geeignet für kleine Defekte 	<ul style="list-style-type: none"> - Faserknorpel anstelle von hyalinen Knorpel - Begrenzte Haltbarkeit und Langzeitwirksamkeit - Nicht geeignet für große Defekte 	<ul style="list-style-type: none"> - Gerinnselbildung und Rekrutierung von mesenchymalen Stammzellen 	<ul style="list-style-type: none"> - Unvollständige Gewebebildung - Begränzte Matrixproduktion - Die mechanische Eigenschaften langfristig beeinflusst
Osteochondraler Autotransplantattransfer (OATS) und Mosaikplastik	<ul style="list-style-type: none"> - Verwendet patienteneigenes osteochondrales Gewebe - Strukturelle Unterstützung und sofortige Stabilität 	<ul style="list-style-type: none"> - Eingeschränkte Verfügbarkeit von Spendergewebe - Risiko einer Morbidität an der Spenderstelle - Nicht geeignet für größere Defekte 	<ul style="list-style-type: none"> - Integration durch präzises Transplantat-Matching - Förderung der Chondrozytenmigration und Matrixproduktion - Knochen-zu-Knochen-Fusion 	<ul style="list-style-type: none"> - Herabsetzung der Integration - Transplantat-Wirt-Interaktion - Unvollständige Knochen-Transplantat-Wirt-Interaktion - Unvollständige Zellmatrix
Osteochondrale Allotransplantat-Transplantation	<ul style="list-style-type: none"> - Bietet reifen, hyalinähnlichen Knorpel - Geeignet für größere Defekte - Eliminiert das Risiko einer Morbidität an der Spenderstelle im Vergleich zu Autotransplantaten 	<ul style="list-style-type: none"> - Begrenzte Verfügbarkeit von passenden Transplantaten - Hohe Kosten - Erfordert eine Anpassung der Transplantatgröße und -kontur - Anforderung, das Transplantat innerhalb von 28 Tagen zu implantieren. 	<ul style="list-style-type: none"> - Integration durch präzises Transplantat-Matching - Förderung der Chondrozytenmigration und Matrixproduktion - Knochen-zu-Knochen-Fusion 	<ul style="list-style-type: none"> - Erfolgreiche Vorbereitung - Wirt-Interaktion - Unvollständige Übertragung - Wirt-Interaktion - Unvollständige Zellmatrix
ACI der ersten und zweiten Generation	<ul style="list-style-type: none"> - Potenzial für hyaline Knorpelbildung 	<ul style="list-style-type: none"> - Begrenzte Verfügbarkeit von gesunden Chondrozyten für die Implantation - Risiko von Zelleckagen - Weitere Gewebeschäden durch Vernähen der Membran 	<ul style="list-style-type: none"> - Chondrozytenproliferation und Matrixproduktion - Allmähliche Infiltration nativer Zellen und Matrix aus dem umgebenden Gewebe 	<ul style="list-style-type: none"> - Einmalige Zellrekrutierung - Übermäßige Defektgröße - Unvollständige Zellmatrix - Herabsetzung bei der Einheilung

Behandlungsmethode	Vorteile	Begrenzungen	Integrationsmechanismen	Implantatfaktorschwache Integration Phas
ACI der dritten Generation	- Verbesserte Zellretention und -verteilung innerhalb von Zellträgern - Frühe Zelldifferenzierung mit vorgesäten Gerüsten	- Begrenzte Verfügbarkeit von Chondrozyten für die Implantation - Höhere Kosten im Vergleich zu herkömmlicher ACI	- Chondrozytenproliferation und Matrixproduktion im Gerüst - Allmähliche Infiltration nativer Zellen und Matrix aus dem umgebenden Gewebe	- Unzureichende Zelln Matr - Der Gerü Gewe beein Subc Prod extra

[In einem neuen Tab öffnen](#)

3. Stand der Technik bei adhäsiven Hydrogelen

Hydrogele sind 3D-vernetzte Netzwerke von Polymeren mit hohem Wassergehalt, die so gestaltet werden können, dass sie eine breite Palette von physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften bieten. Diese Materialien haben die Fähigkeit, die strukturellen und biochemischen Eigenschaften der nativen ECM nachzuahmen [32].

3.1. Zusammensetzung des Hydrogels

Es gibt drei Kategorien von Hydrogelen für Knorpelgewebe-Engineering-Anwendungen, die auf dem Polymertyp basieren, einschließlich natürlicher, synthetischer und hybrider Hydrogele (siehe [Tabelle 2](#)). Natürliche Hydrogele (z. B. Gelatine, Hyaluronsäure, Chitosan usw.) werden aus biologischen Quellen gewonnen und bieten eine intrinsische Bioaktivität und Biokompatibilität. Dies macht sie zu einer attraktiven Wahl zur Unterstützung der Zelladhäsion, -proliferation und -differenzierung [33]. Ihre schlechten mechanischen Eigenschaften und ihre schnelle Abbaukinetik erfordern jedoch möglicherweise eine Optimierung, um der des nativen Knorpelgewebes zu entsprechen. Verschiedene Strategien wie chemische Vernetzung, Mischen mit anderen Verstärkungsmaterialien (z. B. Kollagen oder Seidenfibroin) und die Einbeziehung bioaktiver Moleküle könnten eingesetzt werden, um die Leistung natürlicher Hydrogele zu verbessern. Solche Strategien könnten die Aufrechterhaltung der Biokompatibilität des Gerüsts erleichtern und gleichzeitig seine mechanischen und biologischen Eigenschaften verbessern. Einige natürliche Hydrogele können mit bioaktiven Verbindungen aus natürlichen Quellen ergänzt werden, wie z. B. natürlichen Antioxidantien. Diese Verbindungen helfen, Entzündungen im verletzten Bereich zu reduzieren und die Geweberegeneration zu fördern.

Synthetische Hydrogelkomponenten (z. B. Polyethylenglykol (PEG), Poly(N-isopropylacrylamid) (PNIPAAm) und Polyvinylalkohol (PVA) usw.) bieten eine präzise Kontrolle über mechanische und biochemische Eigenschaften [34]. Diese Materialien können mit zelladhäsiven Peptiden, Wachstumsfaktoren oder anderen bioaktiven Molekülen funktionalisiert werden, um zelluläre Interaktionen und die Geweberegeneration zu verbessern. In hybriden Hydrogelen werden natürliche und synthetische Komponenten kombiniert, um die Vorteile beider Materialien synergetisch zu nutzen und ihre Grenzen zu minimieren.

Aus dem Meer gewonnene Hydrogele, wie sie auf Alginat, Agarose und Chitosan basieren, bieten unterschiedliche biochemische und mechanische Eigenschaften, die für die Knorpelreparatur von Vorteil sein können. Zum Beispiel sind Alginat und Agarose für ihre Biokompatibilität und ihre Fähigkeit bekannt, Hydrogele zu bilden, die die

extrazelluläre Matrix nachahmen und so das Zellwachstum und die Geweberegeneration effektiv unterstützen [35]. Aus Muscheln gewonnene Bioklebstoffe haben in der biomedizinischen Forschung aufgrund ihrer starken Haftigenschaften, auch in feuchten Umgebungen, Aufmerksamkeit erregt. Diese Bioklebstoffe, die von den Adhäsionsproteinen inspiriert sind, die von Muscheln verwendet werden, um sich an nassen Oberflächen zu befestigen, können in Hydrogelformulierungen eingearbeitet werden, um ihre Stabilität und ihre Adhäsionseigenschaften auf Gewebeoberflächen zu verbessern [36].

Während adhäsive Hydrogele einzigartige Vorteile in Bezug auf die Adhäsion und Integration des Gewebes bieten, sollte ihre Abbaukinetik, wie die anderer Hydrogele, auf die spezifischen therapeutischen Anforderungen zugeschnitten sein, um sicherzustellen, dass sie die notwendige Unterstützung während des Heilungsprozesses bieten.

Klinische Auswirkungen

Klinisch gesehen fördern natürliche Hydrogele zwar physiologische Heilungsprozesse [37], aber die Konsistenz und Reproduzierbarkeit synthetischer Hydrogele bieten eine vorhersagbare Leistung bei chirurgischen Ergebnissen. Der Mangel an inhärenter Bioaktivität und das Potenzial für Fremdkörperreaktionen erfordern jedoch eine gründliche Bewertung, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

Insbesondere sollten Hydrogele eine kontrollierte Abbaukinetik aufweisen, um den Regenerations- und Umbauraten des Gewebes zu entsprechen. Ein schneller Abbau kann die strukturelle Integrität beeinträchtigen, während ein langsamer Abbau die Zellinfiltration und die Gewebeintegration einschränken kann [38]. Natürliche Hydrogele werden in der Regel durch enzymatische Prozesse abgebaut. So wird Kollagen durch Kollagenasen abgebaut, während HA durch Hyaluronidasen abgebaut wird. Obwohl die Degradationsattribute durch Vernetzung oder Mischung eingestellt werden können, bleiben die genauen in vivo Degradationsraten weniger vorhersehbar. Synthetische Hydrogele werden je nach ihrer chemischen Struktur über hydrolytische oder enzymatische Wege abgebaut. Obwohl diese Materialien kontrollierte Abbauprofile bieten, die auf ihre Zusammensetzung zugeschnitten sind, müssen die langfristige Biokompatibilität und die potenzielle Akkumulation von Abbaunebenprodukten weiter untersucht werden.

Tabelle 2.

Vergleich von natürlichen, synthetischen und hybriden Hydrogelen für das Knorpelgewebe-Engineering.

Hydrogel Typ	Beispiele (Quelle)	Profis	Nachteile	Referenzen
Natürliche Hydrogele	Alginat (Meer, Algen) Kollagen (tierisch) Hyaluronsäure (tierisch oder bakteriell) Chitosan (Meer, Krebstier) Gelatine (tierisch) Fibrin (tierisch) Cellulose (pflanzlich)	- Bioaktivität und Biokompatibilität - Biologischer Abbau - Unterstützt die Zelladhäsion, -proliferation und -differenzierung - Entzündungshemmend und antioxidativ	- Schlechte mechanische Eigenschaften - Unvorhersehbare Abbaukinetik- Potenzial für Immunogenität	[33,39 kg]
Synthetische Hydrogele	Polyethylenglykol (PEG) Poly(N-isopropylacrylamid) (PNIPAAm) Poly(vinylalkohol) (PVA) Poly(milchsäure-co-glykolsäure) (PLGA) Polycaprolacton (PCL)	- Präzise Kontrolle über mechanische und biochemische Eigenschaften - Anpassbares Gerüstdesign - Reproduzierbar	- Risiko von Fremdkörperreaktionen - Schlechte biologische Aktivität - Unsichere langfristige Biokompatibilität	[34,40 kg]
Hybrid-Hydrogele	Kombinationen aus natürlichen und synthetischen Komponenten	- Synerget die Vorteile von natürlichen und synthetischen Materialien - Gleicht Bioaktivität und mechanische Festigkeit aus	- Komplexität in Design und Synthese - Potenzial für ungleichmäßige Degradation oder Integration	[40,41,42 kg]

[In einem neuen Tab öffnen](#)

3.2. Adhäsionsmechanismen von Hydrogelen

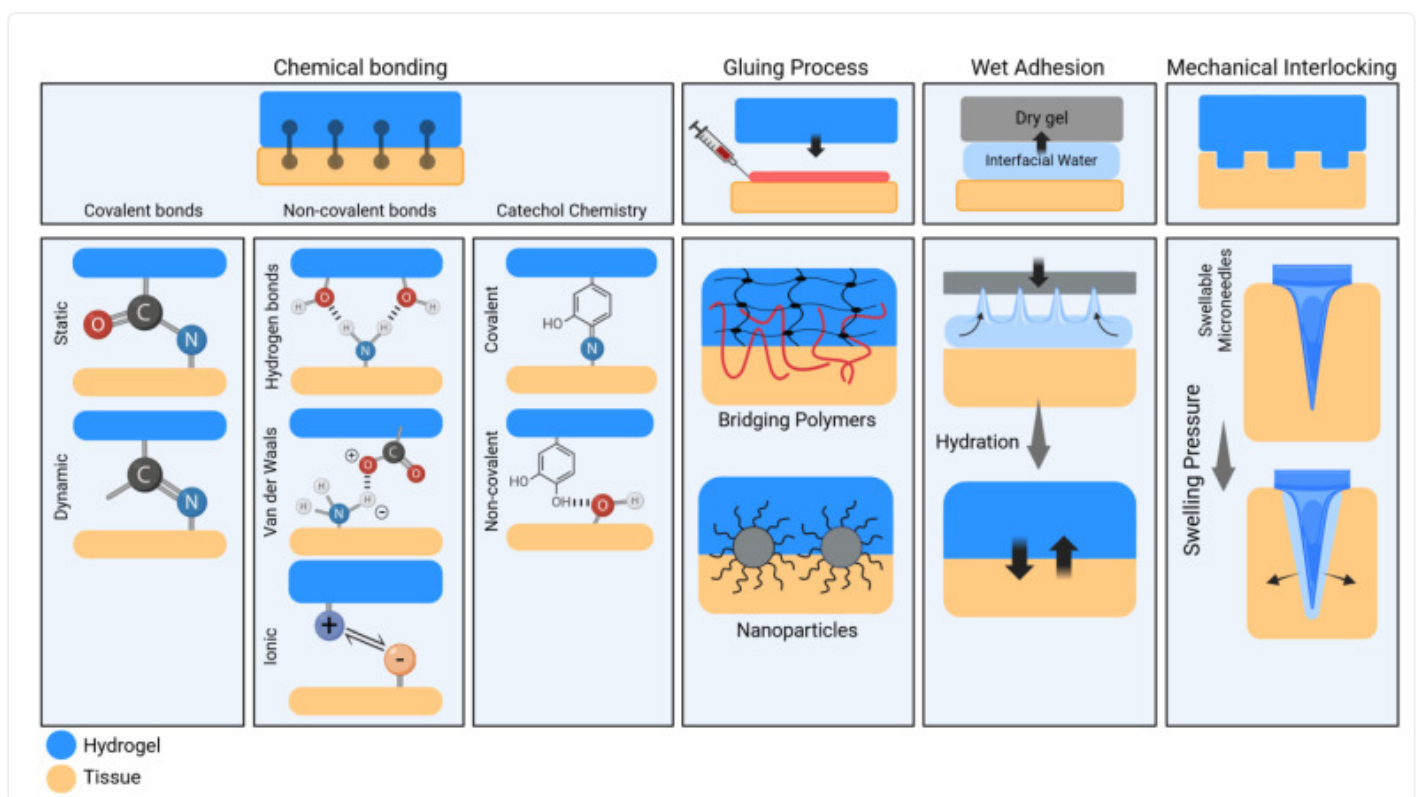
Wichtig ist, dass die Adhäsion von Hydrogelgewebe einen kritischen Aspekt biomedizinischer Anwendungen darstellt und den Erfolg verschiedener therapeutischer Eingriffe beeinflusst. Der Adhäsionsprozess ist die initiale Bindung des Hydrogels an das Gewebe (chemisches Konzept), während sich die Integration auf den langfristigen Einbau des Hydrogels in das Gewebe bezieht. Klinisch ist die Adhäsion für die unmittelbare Stabilität unerlässlich, insbesondere in den schwierigen Umgebungen von Knochen- und Knorpelschnittstellen. Um eine langfristige Integration zu erreichen, ist daher eine ausreichende Ersthaftung unerlässlich. In der Tat ist die Gewebeintegration ein allmählicher Prozess, der von Parametern wie der anfänglichen Adhäsionsstärke, der biologischen Umgebung, der Heilungsfähigkeit und mechanischen Belastungen beeinflusst wird.

Die Adhäsion von Hydrogelen wird durch die Grenzflächenenergie des Hydrogel-Gewebes und die Fähigkeit der Hydrogelnetzwerke zur Energiedissipation während der Verformung beeinflusst [43,44]. Die Grenzflächenenergie wird durch die Oberflächenbeschaffenheit und die Wechselwirkungskräfte bestimmt, während die mechanische Ableitung die Spannungskonzentration reduziert, die Ausbreitung von Rissen verhindert und die Haftung unter dynamischen Bedingungen aufrechterhält. Die Synergie zwischen hoher Grenzflächenenergie und effizienter mechanischer Dissipation ermöglicht es Hydrogelen, stark an der Gewebeoberfläche zu haften [44,45].

Adhäsionsprozesse werden durch die Oberflächenchemie, die Topologie und die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Hydrogels beeinflusst [46]. Es besteht kein direkter Zusammenhang zwischen der Art des Polymers (Zusammensetzung, siehe [Abschnitt 4.1](#)) und der Adhäsion. Die Knochenadhäsion erfordert die Fähigkeit des Materials, sich an einer harten und mineralisierten Oberfläche zu verankern, während die Knorpeladhäsion auf Wechselwirkungen mit EZM-Komponenten beruht und eine reibungslose Integration mit dem umgebenden Gewebe fördert. Die laterale Integration mit dem Knorpel sorgt für eine nahtlose Gelenkfläche, während die Knochenintegration die notwendige mechanische Unterstützung bietet. Effektive Hydrogel-Designs müssen daher sowohl die Adhäsion als auch die Integration optimieren, um die klinischen Ergebnisse bei der Knorpelreparatur zu verbessern.

Adhäsive Hydrogele können auf der Grundlage ihrer Grenzflächenhaftungsprinzipien systematisch in vier Kategorien eingeteilt werden (siehe [Abbildung 3](#)).

Abbildung 3.



[In einem neuen Tab öffnen](#)

Klassifikation und Mechanismen der Hydrogeladhäsion an Geweben anhand repräsentativer Beispiele. Erläuterungen zu den klebrigen Aspekten finden Sie im Text.

3.2.1. Chemische Bindung

Hydrogele dieser Kategorie erreichen die Adhäsion durch chemische Wechselwirkungen zwischen funktionellen Gruppen, die auf der Hydrogeloberfläche vorhanden sind, und komplementären Einheiten innerhalb des Knorpelgewebesubstrats [47,48,49,50]. In der Regel können ein oder mehrere Mechanismen eingesetzt werden, um eine chemische Bindung an den Grenzflächen zu erzeugen. Die Gesamtbindungsenergie sollte ausreichend sein, um das Hydrogel sicher an Ort und Stelle zu halten, unabhängig von der spezifischen Bindungsart oder dem verwendeten Mechanismus.

Kovalente Bindung

Diese Bindungen sind entscheidend für Adhäsionsprozesse sowohl mit statischen (irreversiblen) als auch mit dynamischen (reversiblen) Bindungen. Ein Beispiel hierfür ist die Herstellung kovalenter Amidbindungen unter Verwendung der Carbodiimid/Hydroxysuccinimid-Kupplungschemie, die zu einer starken und irreversiblen Adhäsion zwischen Carboxylaten an Hydrogelketten und primären Amingruppen auf Gewebeoberflächen führt. Darüber hinaus erhöhen dynamische kovalente Bindungen, wie z. B. die Basenverbindungen von Schiff, die Adhäsionsstärke, so dass Hydrogele an verschiedenen nassen Gewebeoberflächen haften können [51].

Nicht-kovalente Wechselwirkungen

Nicht-kovalente oder supramolekulare Wechselwirkungen, bei denen Elektronen nicht geteilt werden, tragen ebenfalls zur Adhäsion zwischen Hydrogel und Gewebe bei. Zu diesen Wechselwirkungen gehören Wasserstoffbrückenbindungen, Van-der-Waals-Kräfte, elektrostatische, hydrophobe und Wirt-Gast-Wechselwirkungen. Obwohl supramolekulare Wechselwirkungen als schwächer als kovalente Bindungen gelten, können sie dennoch zu einer starken Adhäsion führen. Zum Beispiel sind Wasserstoffbrückenbindungen und Van-der-Waals-Kräfte wichtig für Adhäsionsmechanismen, die auf funktionellen Gruppen von Hydrogel-Rückgratpolymeren und Gewebeoberflächen basieren. Elektrostatische Wechselwirkungen hingegen beinhalten die Anziehung oder Abstoßung geladener Einheiten, die in Elektroadhäsionsprozessen für die Gewebeadhäsion genutzt werden können [52,53].

Katechol Chemie

Inspiziert von Meerestieren und der Adhäsion von Muscheln, hat sich die Catecholchemie als vielversprechender Ansatz für die Herstellung von gewebeadhäsiven Hydrogelen erwiesen [54,55]. Die bemerkenswerte Adhäsionsfähigkeit von Muscheln an verschiedenen Substraten wird durch die Sekretion einer Aminosäure namens 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) vermittelt, die Catecholgruppen enthält [56]. Synthetische Moleküle, die der Catechol-Struktur von DOPA ähneln, wie Dopamin (DA) und Gerbsäure (TA), wurden erfolgreich in Hydrogelformulierungen eingebaut, um die Adhäsionsmechanismen von Muscheln nachzuahmen. Diese Adhäsionsmechanismen beinhalten eine Kombination von kovalenten (z. B. Schiff-Base, Michael-Addition) und nicht-kovalenten Bindungen (z. B. Wasserstoffbrückenbindungen, π - π -Stapelung, Metallkoordination) zwischen Catechol und funktionellen Gruppen auf Gewebeoberflächen.

3.2.2. Grenzflächenverklebung

Die Grenzflächenverklebung ist nach wie vor eine gängige Technik, um die Adhäsion zwischen Hydrogelen und Gewebeoberflächen zu erreichen. Durch das direkte Auftragen von Klebstoffen an der Grenzfläche fließen und diffundieren diese Lösungen bidirektional und durchdringen Mikrostrukturen [51]. Nach dem Aushärten, typischerweise nach einer bestimmten Zeitspanne, bildet der Klebstoff eine Bindebrücke zwischen den beiden Oberflächen.

Verschiedene Polymere, die als Brückenpolymere bekannt sind, wurden auf ihre topologische Adhäsion untersucht, darunter Chitosan, Alginat, Carboxymethylcellulose, PAA und Polyacrylamid (PAAM) [57]. Forscher haben schnelle, zähe Doppelnetzwerk-Hydrogele entwickelt, die Chitosan als Brückenpolymer verwenden, was zu einer starken Gewebeadhäsion führt, die auf interpenetrierte Chitosan-Makromoleküle zurückzuführen ist, die leicht diffundieren und sich mit Hydrogelketten und Gewebefasern verwickeln.

Ein ähnlicher Ansatz kann durch die Verwendung von selbstklebenden Nanopartikeln umgesetzt werden. Siliziumdioxid-Nanopartikelösungen wurden als Klebstoff zwischen Hydrogel und Gewebeoberflächen eingeführt. Adhäsionsmechanismen beruhen auf der chemischen Adsorption von Hydrogel-Polymerketten und Gewebefasern an der Nanopartikeloberfläche, wodurch Brücken zwischen Nanopartikeln gebildet werden. Diese Brücken werden durch reversible chemische Van-der-Waals-Kräfte zusammengehalten, was ein kontinuierliches Ablösen und erneutes Adsorption von Hydrogelketten und Gewebefasern unter Spannung ermöglicht, einen Kettenbruch verhindert und eine ausreichende Hydrogel-Gewebeadhäsion gewährleistet [58,59].

3.2.3. Nasse Adhäsion

Bei der biomedizinischen Adhäsion ist die Überwindung der Herausforderungen, die nasse Oberflächen mit sich bringen, von entscheidender Bedeutung. Die Nassadhäsion, die von Mechanismen wie Oberflächenspannung, Kapillarkraft und Van-der-Waals-Wechselwirkungen beeinflusst wird, erweist sich als wirksamer Ansatz, um diese Herausforderung zu bewältigen. Neuere Ansätze betreffen die Entwicklung von Formulierungen für trockenes doppelseitiges Klebeband (DST) [60]. Diese Bänder haften schnell, indem sie Grenzflächenwasser entfernen und eine vorübergehende Vernetzung initiieren, gefolgt von einer kovalenten Bindung mit Gewebeamino-Gruppen. In ähnlicher Weise verwenden Hydrogel-Tapes die Catechol-Chemie und bilden im Laufe der Zeit allmählich kovalente Bindungen mit Gewebeamino-Gruppen. Dieser zweistufige Adhäsionsmechanismus bietet eine sofortige Verklebung und Langzeitstabilität, was diese Tapes für verschiedene biomedizinische Anwendungen vielversprechend macht. Darüber hinaus können technische Oberflächengeometrien oder -muster die Haftung auf Gewebesubstraten durch topo-geometrische Strukturierung verbessern. Diese Muster können mikro- oder nanoskalige Merkmale enthalten, die entwickelt wurden, um die Kontaktfläche zu maximieren, das Einwachsen von Gewebe zu fördern oder die mechanische Kopplung zwischen dem Hydrogel und der Gewebegrenzfläche zu optimieren. Auch hier gilt, dass die Adhäsionsaufrechterhaltung unter nassen Bedingungen aus hydrophilen Materialien wie PEDMA hergestellt werden kann, wenn man andere effiziente biologische Nachahmungsbeispiele mit Gecko-inspirierten Mikrosäulen nimmt. In ähnlicher Weise werden die hexagonalen Fußballenmuster des Laubfrosches mit Mikrorillen für die Wasserausscheidung und die hexagonalen geometrischen Merkmale von Laubfröschen in gewebehafte Hydrogele übersetzt [61]. Diese bioinspirierten Designs verbessern die Unterwasserhaftung, demonstrieren eine effektive Grenzflächeninteraktion zwischen Hydrogel und Substrat und sind daher perfekte biologische Beispiele für die Nachahmung von Bioengineering.

3.2.4. Mechanisches Stellwerk

Adhäsive Hydrogele, die mechanische Verriegelungsmechanismen verwenden, beruhen auf physikalischer Verschränkung oder ineinandergreifenden Strukturen, um das Hydrogel auf dem Gewebesubstrat zu verankern. Die mikroskopischen Merkmale oder die Oberflächenrauheit der Hydrogel-Grenzfläche verbessern die mechanische Verzahnung und erleichtern die Haftung an Gewebeoberflächen [62,63]. In Anlehnung an *Parasiten wie Pomphorhynchus laevis* entwickelten die Forscher beispielsweise Mikronadeln mit quellfähigen Hydrogelspitzen. Diese Spitzen, die mit einem Poly(styrol)-Block-PAA-Copolymer-Hydrogel beschichtet sind, absorbieren Gewebeflüssigkeiten, quellen auf und verbessern die Haftung im Vergleich zu unbeschichteten Mikronadeln erheblich [62].

Die Entstehungszeit von Hydrogelen wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, wie z. B. dem Design des Hydrogelnetzwerks, dem Aushärtungsprozess, den Reaktionsbedingungen, der aufgewendeten Energie und chemischen Modifikationen. Bei lichterhärtenden Hydrogelen beispielsweise beruht die Kinetik des Aushärtungsprozesses auf dem definierten Photoinitiortyp und den Spezifikationen für die Konzentration sowie die Lichtquellenspezifikationen. Die Intensität und Dauer der Lichteinwirkung wirken sich direkt auf die Polymerisation und die erhaltenen Systemeigenschaften aus [64].

3.2.5. Klinische Auswirkungen

Das Verständnis der Adhäsionsmechanismen von Hydrogelen ist für eine erfolgreiche Anwendung im klinischen Umfeld erforderlich. Eine effektive Adhäsion wirkt sich sowohl auf die unmittelbare Stabilität von Implantaten als auch auf die langfristigen Ergebnisse aus. Wenn ein Hydrogel an der Stelle des Knorpeldefekts nicht richtig positioniert oder nicht vollständig ausgehärtet ist, kann es nicht richtig haften oder eine schlechte Abdeckung bieten, was die Reparatur und Integration beeinträchtigen kann. Eine falsche Positionierung kann auch zu Verschiebungen oder Verschlechterungen und letztendlich zu mechanischen Beschädigungen oder Funktionsverlusten führen. Bei injizierbaren Hydrogelen ist es wichtig, den Vorläuferfluss und die richtige Platzierung zu kontrollieren. Der Fluss von steriler Kochsalzlösung bei chirurgischen Eingriffen ist eine Herausforderung, da sie das Hydrogel verdrängen oder verdünnen kann. Dies kann jedoch durch die Verwendung von Viskositätserhöhenden Additiven oder den Einsatz von Techniken zur vorübergehenden Trocknung der Defektstelle vor der Anwendung erreicht werden. Außerdem kann durch die Optimierung des Aushärtungsprozesses sichergestellt werden, dass das Hydrogel richtig aushärtet.

In den letzten Jahren haben Fortschritte bei der Herstellung von Hydrogelen die Entwicklung verschiedener anpassbarer und funktionaler Gerüste mit räumlicher Kontrolle über mechanische und biochemische Signale ermöglicht. Trotz erheblicher Fortschritte gibt es nach wie vor Herausforderungen bei der Optimierung der Adhäsionseigenschaften von Hydrogelen, um eine perfekte Grenzflächenbildung zu ermöglichen und eine nahtlose Integration mit nativem Knorpelgewebe zu erreichen. Faktoren wie Gerüstgeometrie, Oberflächenchemie und mechanische Eigenschaften beeinflussen die Adhäsionskinetik und Stabilität von Hydrogel-Gewebe-Grenzflächen. Darüber hinaus bringt die dynamische Natur des Knorpelgewebes zusätzliche Komplexitäten mit sich.

3.3. Adhäsive Hydrogele für die Abgabe von Bestandteilen

Adhäsive Hydrogele bieten eine Lösung, die als Träger zur Abgabe von Therapeutika und zellulären Komponenten dient und die Geweberegeneration erleichtert. Die aktuelle Forschung auf diesem Gebiet umfasst verschiedene Strategien, die auf der Grundlage der in Hydrogelmatrizen enthaltenen Bestandteile kategorisiert werden [65]. Im Folgenden beschreiben wir diese Untersuchungen, klassifizieren sie basierend auf dem in den Hydrogelen verkapselten Bestandteilstyp und diskutieren ihre Auswirkungen auf das Management der Knorpelreparatur (Tabelle 3).

3.3.1. Hydrogele mit Einarbeitung des Therapeutikums

Diese Hydrogel-basierten Wirkstoffabgabesysteme bieten eine anhaltende Freisetzung von Therapeutika und zielen auf Schlüsselwege ab, die an der Knorpelreparatur und der Entzündungsmodulation beteiligt sind [66,67]. Hydrogele, die mit Therapeutika beladen sind, einschließlich nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAIDs), Kortikosteroide und entzündungsmodulierender Medikamente, haben aufgrund ihres Potenzials zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen große Aufmerksamkeit erregt. Während NSAIDs und Kortikosteroide symptomatische Linderung bieten, erfordern Bedenken hinsichtlich unerwünschter Wirkungen alternative Verabreichungsstrategien. Neue Forschungsergebnisse untersuchen die Verkapselung von Methotrexat, Hydroxychloroquin und anderen entzündungshemmenden Wirkstoffen in Hydrogelmatrizen, um Nebenwirkungen zu mildern und die therapeutische Wirksamkeit zu verbessern. Diese mit Medikamenten beladenen Hydrogele versprechen eine anhaltende Wirkstofffreisetzung, eine lokalisierte Verabreichung und verbesserte Patientenergebnisse bei der Behandlung von Knorpeldefekten.

3.3.2. Hydrogele mit zellulären Bestandteilen und verschiedenen Zelltypen

Die Integration zellulärer Quellen und ihrer Bestandteile wie Chondrozyten, mesenchymale Stammzellen (MSCs) und Zytokincocktails in Hydrogel-Gerüste als unterstützende Mikroumgebungen erleichtert die Bildung von funktionellem Knorpelgewebe [16,68]. Primäre artikuläre Chondrozyten sind die am weitesten verbreiteten Zellen zur Regeneration des hyalinen Knorpels, aber die Gewinnung ausreichender autologe Zellen bleibt eine wesentliche Einschränkung [69]. Bei der In-vitro-Zellexpansion besteht das Risiko eines irreversiblen Verlusts des chondrogenen Phänotyps; Daher könnte eine Supplementierung mit Wachstumsfaktoren erforderlich sein, um die Kapazität der Chondrozytengewebbildung aufrechtzuerhalten [26]. Nicht-artikuläre Chondrozyten aus Quellen wie Rippen- und Nasenknorpel werden aufgrund ihrer ähnlichen biochemischen Eigenschaften wie Gelenkknorpel als Alternativen untersucht. Nasale Chondrozyten zeigen beispielsweise vielversprechende Ergebnisse in klinischen Studien zur Knorpelreparatur in Europa [70]. Studien haben die Wirksamkeit von MSCs bei der Verringerung von Entzündungen, der Förderung der Chondrogenese und der Verbesserung der Gewebereparatur in präklinischen Modellen gezeigt. Darüber hinaus birgt der Einbau spezifischer Zytokine und Peptide in Hydrogelformulierungen das Potenzial, die lokale Mikroumgebung zu modulieren, die Geweberegeneration zu stimulieren und die Krankheitspathologie abzuschwächen [71]. Plättchenreiches Plasma (PRP), das aus dem standardisierten Blut des Patienten entnommen wurde, wurde auch mit Hydrogelen kombiniert und als verbesserte Option zur Viskoergänzung verwendet, um den Knorpelabbau im klinischen Umfeld zu reduzieren [72,73]. Diese zellbeladenen und/oder biologischen Komponenten-Hydrogele bieten einen facettenreichen Ansatz, um die komplexe Pathophysiologie der Läsion zu adressieren und die Knorpelreparatur zu fördern.

3.3.3. Gentherapie und Exosomentherapeutika

Gentherapien und exosomenbasierte Ansätze sind vielversprechend, um das regenerative Potenzial von adhäsiven Hydrogelen zu verbessern [74]. Gen-Delivery-Systeme, die Transkriptionsfaktoren wie Sox9 verkapseln, zielen darauf ab, die Chondrozytendifferenzierung und die Knorpelbildung zu fördern. In ähnlicher Weise weisen Exosomen, die von MSCs abgeleitet sind, regenerative Eigenschaften auf, die Immunreaktionen modulieren und die Gewebereparatur erleichtern. Die Integration von Genvektoren oder Exosomen-Nutzlasten in Hydrogel-Matrizen ermöglicht eine gezielte Verabreichung und eine anhaltende Freisetzung, wodurch die Reparaturprozesse verbessert werden, solange der Herstellungsprozess der komplexen Biologika gut standardisiert ist.

Tabelle 3.

Überblick über verschiedene Komponenten, die in adhäsiven Hydrogelen für das Knorpelgewebe-Engineering verwendet werden. Die Tabelle kategorisiert verschiedene Komponenten, darunter Medikamente, Zellen, Zytokine, Peptide, plättchenreiches Plasma (PRP), Gene und Exosomen, die üblicherweise in adhäsive Hydrogele für Knorpelgewebe-Engineering-Anwendungen eingebaut werden.

Bestandteil	Klassifikation	Funktion	Beispiele/Referenzen
Therapeutika	NSAIDs	Linderung von Schmerzen und Entzündungen, Verringerung von Gelenkschwellungen und Hemmung des Fortschreitens von Osteoarthritis (OA)	Ibuprofen [75], Naproxen [76], Celecoxib [77], Methotrexat [78] und Hydroxychloroquin [79]
	Corticosteroide	Linderung von Schmerzen und Entzündungen, Reduzierung von Gelenkschwellungen und Hemmung des Fortschreitens der Arthrose	Prednison [80], Dexamethason [81] und Triamcinolon [82]
Zelluläre Quellen und Komponenten	Zellen	Fördern Sie die Geweberegeneration, reduzieren Sie Entzündungen und verbessern Sie die Gewebereparatur	Gelenkchondrozyten, nasale Chondrozyten, mesenchymale Stammzellen (MSCs), aus Fettgewebe gewonnene Stammzellen (ASCs) [83] und Vorläuferzellen [84]
	Zytokine	Fördern Sie die Knorpelregeneration	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF), TGF- β [85]
	Peptide	Fördern Sie die Knorpelregeneration	CK2.1 [86]
	Plättchenreiches Plasma	Fördern Sie die Knorpelregeneration, reduzieren Sie Entzündungen und verbessern Sie die Gewebereparatur	Konzentrierte Blutplättchen [87]
Gentherapie und Exosomen-Verabreichung	Transkriptionsfaktoren	Verbessern Sie die Chondrozytendifferenzierung und fördern Sie die Gewebereparatur	Sox 9 [88]
	Gen-Vektoren	Verbessern Sie die Chondrozytendifferenzierung und fördern Sie die Gewebereparatur	Lentivirale Vektoren, rekombinante adeno-assoziierte Viren (rAAV) [89]
	MSC-abgeleitete Exosomen	Modulieren Sie die Immunantwort und verbessern Sie die Geweberegeneration	MSC-abgeleitete Exosomen [90]

[In einem neuen Tab öffnen](#)

3.4. Modalitäten der Hydrogel-Verabreichung

Zusätzlich zu den in den Hydrogelen verkapselten Bestandteilen sind die Verabreichungsmodalitäten wichtig für die Bestimmung ihrer Wirksamkeit und Anwendbarkeit im klinischen Umfeld. Adhäsive Hydrogelsysteme können

mit verschiedenen Modalitäten verabreicht oder implantiert werden, einschließlich injizierbarer [91], granulärer [92] und vorgeformter Systeme [93].

3.4.1. Injizierbare Hydrogele

Injizierbare Hydrogele sind parenterale Formulierungen, die minimalinvasiv durch Nadeln oder Katheter an die Zielstelle abgegeben werden können. Injizierbare Hydrogele bieten Vorteile in Bezug auf die einfache Verabreichung, die Anpassungsfähigkeit an unregelmäßig geformte Defekte und die minimalinvasive Verabreichung, wodurch sie für arthroskopische Eingriffe und andere intraartikuläre Anwendungen geeignet sind [94]. Als injizierbares System zeigte ein von Sharma et al. entwickeltes Hydrogel aus Poly(ethylenglykol)diacrylat (PEGDA) in Kombination mit Chondroitinsulfat-Klebstoff eine Wirksamkeit bei der Unterstützung der Knorpelmatrixproduktion und der Verbesserung der Gewebereparatur bei Gelenkdefekten. Präklinische und klinische Pilotstudien zeigten eine verbesserte Gewebefüllung, reduzierte Schmerzen und eine verbesserte Kniefunktion [95].

3.4.2. Körnige Hydrogele

Granuläre Hydrogele bestehen aus Hydrogelpartikeln oder Granulaten, die in Defekte oder Hohlräume gepackt werden können, um Hohlräume zu füllen und die Geweberegeneration zu fördern [96,97]. Diese Granulate können direkt in die Defektstelle injiziert oder implantiert werden, wo sie sich den unregelmäßigen Konturen des Gewebes anpassen und die Zellinfiltration und Matrixablagerung fördern. Zhu et al. entwickelten ein körniges Hydrogel, das aus Hyaluronsäure, Polyethylenglykol und Gelatine besteht. Dieser Ansatz, der das Photoglühen nach der Injektion beinhaltet, erleichtert die Expansion der Chondrozyten und behält ihren Phänotyp bei, was zu einer verbesserten hyalinartigen Knorpelregeneration führt [92].

3.4.3. Vorgeformte Hydrogele

Vorgeformte Hydrogele werden ex vivo vor der Implantation in bestimmte Formen oder Größen gebracht. Diese Hydrogele werden in der Regel in die gewünschte Geometrie gegossen oder gegossen und dann in die Defektstelle implantiert. Vorgeformte Hydrogele ermöglichen eine präzise Kontrolle über die Struktur und die Eigenschaften des Hydrogels und ermöglichen maßgeschneiderte Designs für patientenspezifische Anwendungen. Wei et al. entwickelten einen Ansatz, der 3D-Drucktechnologie und vorgeformte adhäsive Hydrogele verwendet, um die dreischichtige Struktur des Gelenkknorpels zu replizieren und Schmier-, Belastungs- und Adhäsivfixierungsfunktionen zu bieten. In-vitro-Daten haben gezeigt, dass die Klebeschicht an der Unterseite des Kompositgerüsts eine Befestigung an der subchondralen Knochenkomponente ermöglichte [93].

4. Laterale Integration, ein ungedeckter Bedarf bei Trägern für die zelluläre Therapie von Knorpeldefekten

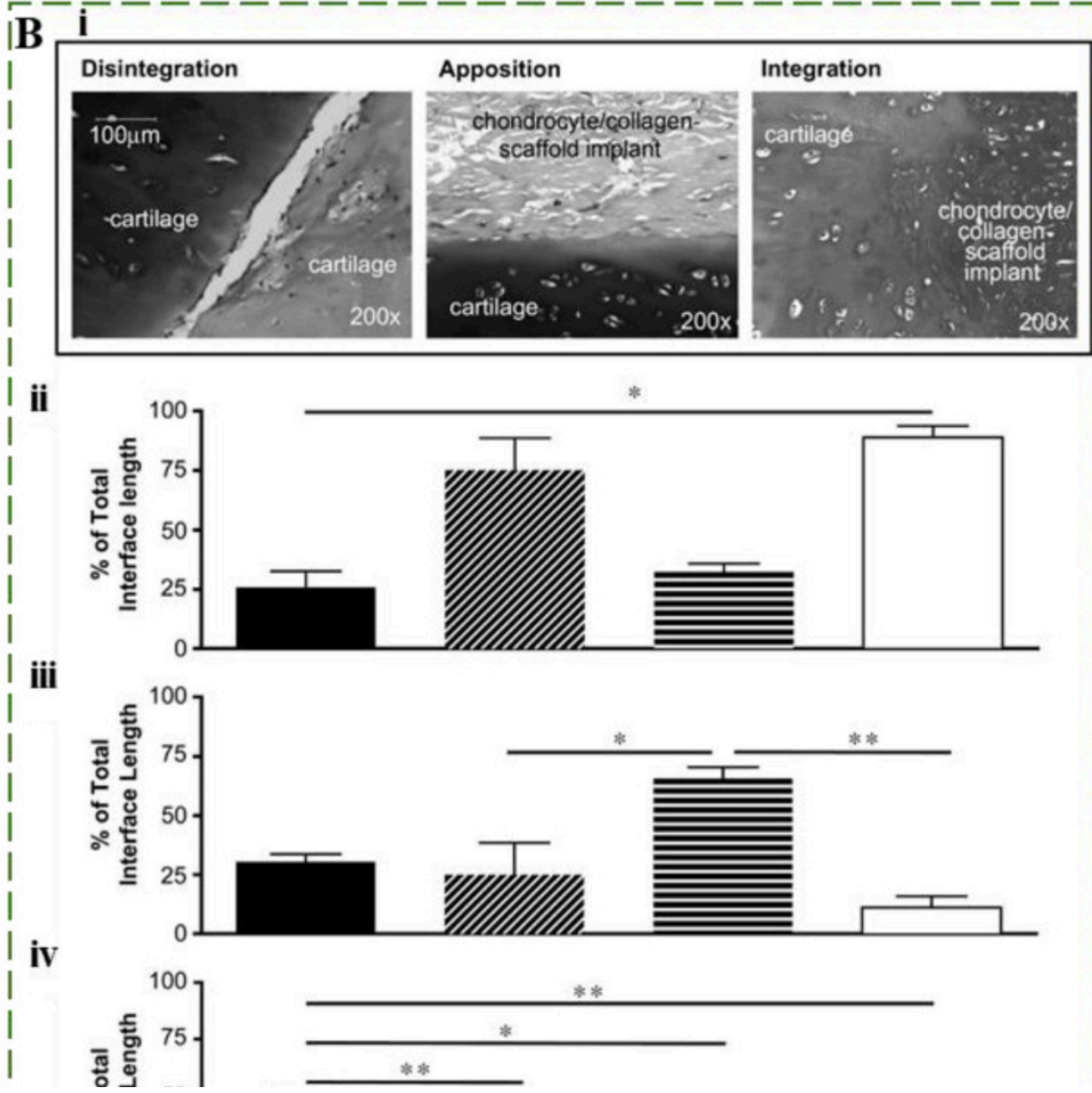
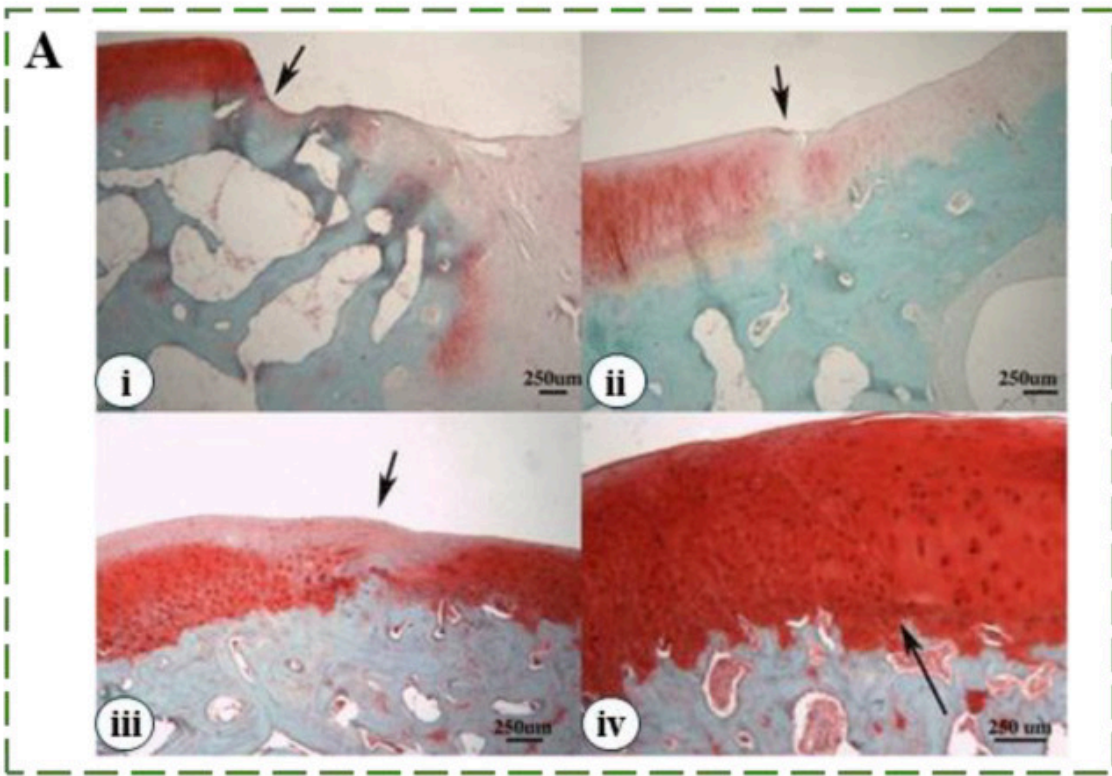
Wie bereits erwähnt, bleibt das Erreichen einer effektiven Integration zwischen repariertem Knorpel und umgebendem Gewebe, insbesondere der lateralen Integration, eine große Herausforderung. Trotz Fortschritten ist es nach wie vor schwierig, einen Klebstoff zu entwickeln, der eine robuste laterale Integration gewährleistet. Eine adäquate Integration ist entscheidend für die Wiederherstellung der Kontinuität der Gelenkoberfläche, die Aufrechterhaltung der biomechanischen Eigenschaften und die Verhinderung einer sekundären Knorpeldegeneration. Wichtig ist, dass eine unzureichende Integration zu biomechanischen Fehlanpassungen, erhöhter Reibung und Beeinträchtigung der Gelenkfunktion führen kann. Daher besteht nach wie vor eine Herausforderung bei der Etablierung stabiler Grenzflächen, die in der Lage sind, physiologischen Belastungen standzuhalten und die strukturelle Integrität zu erhalten. Das Fehlen wirksamer Strategien zur Förderung der lateralen Integration stellt ein erhebliches Hindernis für die klinische Umsetzung von Knorpelgewebe-Engineering-Ansätzen dar.

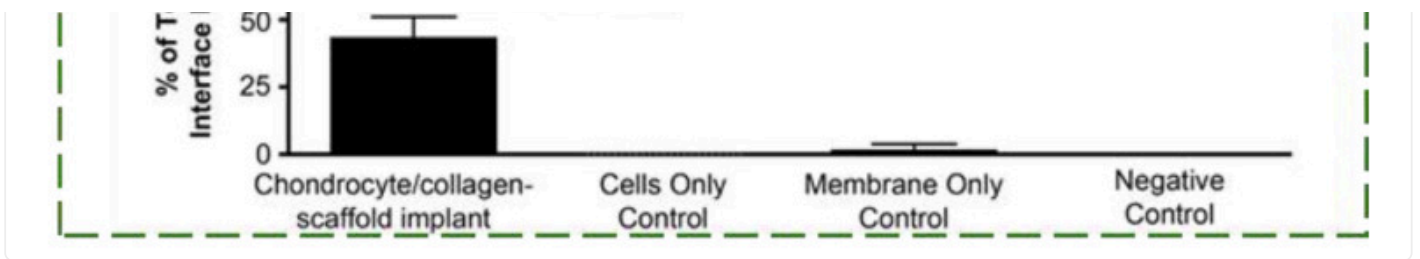
Die laterale Integration ist entscheidend, um das Fortschreiten der Gewebedegeneration zu stoppen. Das Vorhandensein von Fissuren und vertikalen Rissen als strukturelle Fehlstellen im betroffenen Knorpel [98] könnte

die Knorpelmechanobiologie beeinträchtigen und ihre Fähigkeit, Lasten effektiv zu tragen, verringern [99].

Die Sicherstellung einer stabilen und langfristigen lateralen Integration ist bei Knorpelreparaturstrategien von entscheidender Bedeutung, da eine initiale Integration nicht immer eine dauerhafte Stabilität gewährleistet. Die Beschaffenheit des chondralen Reparaturgewebes geht oft in einen suboptimalen faserknorpeligen Zustand über, mit veränderten Kollagenverhältnissen und reduzierten Proteoglykangehalten, wodurch seine Ähnlichkeit mit gesundem hyalinen Knorpel verringert wird. Wie Shapiro et al. zeigten, ist das faserknorpelige Gewebe trotz seiner anfänglichen Verschmelzung mit dem Wirtsgewebe aufgrund seiner inhärenten biomechanischen Schwächen anfällig für die Entwicklung von Mikrofrakturen entlang der lateralen Ränder zwischen dem Wirt und der Reparaturstelle. Diese Mikrofrakturen entwickeln sich im Laufe der Zeit zu tieferen Fissuren, was letztendlich zu einer Verschlechterung des Reparaturgewebes führt [100]. Wie in [Abbildung 4A\(i-iv\)](#) gezeigt, werden verschiedene Integrationsgrade beobachtet, die von der anfänglichen Fusion mit dem Wirtsgewebe bis hin zu einer qualitativ hochwertigen Integration reichen [101]. Darüber hinaus ist die Quantifizierung des Ausmaßes der Integration wichtig, um die Wirksamkeit von Knorpelreparaturinterventionen zu beurteilen. [Abbildung 4B](#) bietet eine schematische Darstellung eines Chondrozyten/Kollagen-Gerüst-Implantatsystems und bietet visuelle Einblicke in den experimentellen Rahmen, der zur Untersuchung der Dynamik der Integrationsqualität verwendet wird. Die Forscher können Parameter wie Desintegration, Apposition und Integration an der Reparaturgrenzfläche quantitativ bewerten ([Abbildung 4B\(i-iv\)](#)). Ein verbessertes Verständnis des Integrationsprozesses leitet daher die Entwicklung von Strategien zur Verbesserung der Integrationsergebnisse [102].

Abbildung 4.





[In einem neuen Tab öffnen](#)

(A) Repräsentative Safranin O-gefärbte Schnitte, die unterschiedliche Grade der Integration mit nativem Knorpel zeigen. Schwarze Pfeile markieren den Verbindungsbereich: (i) Schlechte Integration, keine Gewebefusion; (ii) Integration mit Hypozellularität und Oberflächenrissbildung; (iii) Verbesserte Integration mit Resthypozellularität; (iv) Hervorragende Integration; Reproduktion mit Genehmigung von Ref. [101], Copyright 2014, Springer. (B) Schematische Darstellung der Integrationsuntersuchung für reparierten und nativen Knorpel. Knorpelintegration, die durch ein Chondrozyten-Kollagen-Gerüst-Implantatsystem erleichtert wird: Chondrozyten, die auf eine Kollagenmembran ausgesät werden, bilden das Implantat, das zwischen zwei Knorpelscheiben positioniert ist. In der histomorphometrischen Analyse wurde verglichen, wie gut sich verschiedene Gruppen entlang der Grenzfläche nach 40 Tagen integrierten: implantierte Chondrozyten, nur Zellen, nur Membran und Negativkontrollen. Die Integrationsqualität wurde in Desintegrations-, Appositions- und Integrationsprozentsätze über die Schnittstellenlänge kategorisiert. Die statistische Analyse wurde unter Verwendung der nicht-parametrischen ANOVA Kruskal-Wallis berichtet, gefolgt vom Mann-Whitney-U-Test mit einer Dunn-Post-hoc-Korrektur für mehrere Vergleiche. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Vergleiche, die nicht mit einem Sternchen gekennzeichnet sind, sind statistisch nicht signifikant. Reproduktion mit Genehmigung von [102], Copyright 2009 Elsevier Ltd.

4.1. Mechanismen, die zu Problemen bei der lateralen Integration führen

Herausforderungen bei der lateralen Integration ergeben sich aus der komplexen Natur des Knorpelgewebes, bei der zelluläre Parameter, Gewebeherkunft und EZM-Zusammensetzung die Fähigkeit des Reparaturgewebes beeinflussen, effektiv mit dem umgebenden Knorpel zu verschmelzen [103,104]. Darüber hinaus erschweren Variationen der Zellularität, des Matrixumsatzes und der Stoffwechselaktivität innerhalb der gemeinsamen Mikroumgebung den Integrationsprozess zusätzlich.

Mehrere Faktoren behindern die laterale Integration während der Knorpelreparatur (siehe [Tabelle 4](#)). Zelluläre Faktoren wie die Lebensfähigkeit und der Phänotyp der Chondrozyten, die von verschiedenen intrinsischen und extrinsischen Faktoren beeinflusst werden, beeinflussen die Gewebeintegration erheblich [105]. Spenderbezogene Faktoren, einschließlich Alter und Gewebeherkunft, erschweren den Prozess zusätzlich, da die Chondrozytenfunktion altersbedingt abnimmt und die Biosynthesekapazitäten des Gewebes variieren, was die Integrationsbemühungen behindert. Die EZM, insbesondere das Kollagenetzwerk und das Vorhandensein von Proteoglykanen, schafft zusätzliche Barrieren für die Migration und Integration von Chondrozyten. Darüber hinaus spielen die Eigenschaften von Biomaterialien und die Integrationsprozesse des Gerüsts eine entscheidende Rolle, die die Reparaturergebnisse und den Erfolg der lateralen Integration beeinflussen. Das Verständnis dieser vielschichtigen Mechanismen ist unerlässlich, um effektive Strategien zur Überwindung von Integrationsherausforderungen und zur Verbesserung der Knorpelreparaturergebnisse zu entwickeln.

Tabelle 4.

Mechanismen, die die laterale Integration bei der Knorpelreparatur behindern.

Mechanismus	Beitragende Parameter/Attribute	Beispiele/Frühere Nachweise
Zelluläre Faktoren	Lebensfähigkeit der Chondrozyten: Der Zelltod behindert die Integration zwischen Neoknorpel und vorhandenem Gewebe.	<ul style="list-style-type: none"> - Signifikanter Zelltod an der Grenzfläche zwischen Wirtsgewebe und repariertem Gewebe bei chondralen Defekten mit teilweiser Dicke. - In-vitro-Wunden induzieren eine Zelltodzone, die durch Nekrose und Apoptose gekennzeichnet ist.
	Chondrozyten-Phänotyp: Die Dedifferenzierung während der Expansion beeinträchtigt die Chondrozytenfunktion.	<ul style="list-style-type: none"> - Dedifferenzierte Chondrozyten zeigen eine begrenzte Redifferenzierungsfähigkeit, was die Integration beeinträchtigt. - Eine unvollständige Redifferenzierung kann die normale Chondrozytenfunktion beeinträchtigen.
Spenderbezogene Faktoren	Alter des Spenders: Ein altersbedingter Rückgang der Chondrozytenfunktion behindert die Integration.	<ul style="list-style-type: none"> - Altersbedingte Verminderungen der Chondrozytenfunktion beeinflussen die Reparaturergebnisse. - Junges Gewebe weist im Vergleich zu gealtertem Gewebe bessere Reparatur- und Integrationsergebnisse auf.
	Entwicklungsbedingte Ursprünge: Unterschiede in der Herkunft des Gewebes beeinflussen die Biosynthesekapazitäten und die Matrixproduktion.	<ul style="list-style-type: none"> - Gewebe unterschiedlicher Entwicklungsherkunft können unterschiedliche Integrationsfähigkeiten aufweisen. - Das Mischen von Geweben unterschiedlicher Herkunft kann zu einer Entmischung führen, muss es aber auch nicht.
Faktoren der extrazellulären Matrix	Kollagennetzwerk: Kollagenablagerung und Vernetzung beeinflussen die Integration.	<ul style="list-style-type: none"> - Die Kollagenase-Behandlung verbessert die Integration, indem sie die Kollagenablagerung und die Chondrozytenmigration fördert. - Die Lysyloxidase-vermittelte Vernetzung beeinflusst die Fusion zwischen den Knorpeln.
	Proteoglykane: Das Vorhandensein von Proteoglykanen hemmt die Migration und Integration von Chondrozyten.	<ul style="list-style-type: none"> - Die enzymatische Entfernung von Proteoglykanen erhöht die Beweglichkeit der Chondrozyten und verbessert die Integration. - Der Verlust von Proteoglykanen durch chemische Vernetzer verbessert die Adhäsion der Knorpeloberflächen.
Integration von Biomaterialien und Gerüsten	Geringe Adhäsionsleistung: Eine unzureichende Gerüsthafung beeinträchtigt die Gewebeintegration.	<ul style="list-style-type: none"> - Gerüste mit schlechter Haftung können sich nicht richtig in den umgebenden Knorpel integrieren. - Eine geringe Adhäsion kann zu einer Delamination des reparierten Gewebes vom Wirtsknorpel führen.

Mechanismus	Beitragende Parameter/Attribute	Beispiele/Frühere Nachweise
	Ungeeignete mechanische Eigenschaften: Die Eigenschaften des Gerüsts entsprechen möglicherweise nicht den physiologischen Anforderungen, was sich auf die Integration auswirkt.	- Gerüste mit nicht übereinstimmenden mechanischen Eigenschaften können zu mechanischem Versagen führen und die Integration behindern. - Biomechanisch schwache Gerüste können unter Last zusammenbrechen und die Integration verhindern.
	Unzureichende Biokompatibilität: Gerüstmaterialien können Immunreaktionen oder zytotoxische Wirkungen hervorrufen und die Integration behindern.	- Biokompatibilitätsprobleme mit Gerüstmaterialien können zu Entzündungen führen und die Gewebeintegration behindern. - Die Zytotoxizität von Gerüstkomponenten kann die Funktion und Integration der Chondrozyten beeinträchtigen.
	Unzureichende Porosität: Eine geringe Porosität schränkt die Zellinfiltration und den Nährstoffaustausch ein und beeinträchtigt die Integration.	- Gerüste mit unzureichender Porosität können die Zellmigration und -proliferation einschränken und die Gewebeintegration behindern. - Ein schlechter Nährstoffaustausch aufgrund der geringen Porosität kann die Lebensfähigkeit und Integration der Zellen beeinträchtigen.

[In einem neuen Tab öffnen](#)

4.2. Strategien zur Förderung der lateralen Integration

Als Reaktion auf die Herausforderungen, eine stabile laterale Integration zu erreichen, haben Forscher und Kliniker verschiedene Strategien untersucht, um die Integration zwischen repariertem und nativem Knorpel zu verbessern [106]. Enzymatische Behandlungen, wie z. B. der Kollagenaseverdau, haben sich als vielversprechend erwiesen, um den Gewebeumbau zu fördern und die Kollagenablagerung zu verbessern, wodurch eine bessere Integration ermöglicht wird [107,108]. Darüber hinaus haben Forscher Methoden wie die Behandlung mit Apoptose-Inhibitoren erforscht, um den Tod von Chondrozyten an den Wundrändern zu verhindern [105]. Die Abgabe exogener Chondrozyten an die Knorpelgrenzfläche, die entweder in Fibrinkleber suspendiert oder auf einer Kollagenmembran ausgesät sind, zeigt Potenzial zur Verbesserung der Integration [102,109]. Die Optimierung der Gerüsteigenschaften und die Einbeziehung von Wachstumsfaktoren in den Reparaturprozess sind weitere Strategien, um die Querintegration zu verbessern. Die Feinabstimmung der Gerüstzusammensetzung und -architektur ermöglicht die Schaffung einer Umgebung, die der chondrogenen Differenzierung und Matrixproduktion förderlich ist und eine verbesserte Integration zwischen Reparaturgewebe und umgebendem Knorpel fördert. Darüber hinaus ist die gezielte Verabreichung von Wachstumsfaktoren und Zellquellen vielversprechend, um die Gewebereifung zu fördern und die Integration zu verbessern. [Tabelle 5](#) gibt einen Überblick über die Strategien zur Verbesserung der lateralen Integration.

Tabelle 5.

Strategien zur Verbesserung der lateralen Integration bei der Knorpelreparatur:

Parameter	Mögliche Strategie	Beispiele/Frühere Nachweise
Zelluläre Faktoren	Förderung der Lebensfähigkeit der Chondrozyten: Verwendung von Caspase-Inhibitoren zur Hemmung des apoptotischen Zelltods	Die Hemmung des apoptotischen Zelltods mit Caspase-Inhibitoren wie ZVAD-fmk hat gezeigt, dass der Zelltod teilweise gerettet und die laterale Integration verbessert wird [110].
Verwertung von jungem Gewebe	Nutzung von Geweben jüngerer Spender: Höhere Biosynthesekapazitäten und Integrationspotenzial	Die Transplantation von embryonalem Gewebe in Defekte bei reifen Tieren hat eine verbesserte Wiederherstellung der Oberflächenkontinuität und der lateralen Integration gezeigt [111].
Äußere Reize und Behandlungen	Einsatz von Wachstumsfaktoren: Kontrollierte Freisetzung zur Förderung der Chondrogenese und Gewebeintegration	Die Verwendung von plättchenreichem Plasma (PRP) als Wachstumsfaktormischung führte zu einer besseren Transplantatintegration [112].
	Mechanische Stimulation	Die Stimulation des Spinner-Bioreaktors verbessert die Integration, erhöht den Kollagengehalt und die Genexpression im Zusammenhang mit der Integration. Eine frühe Belastung nach der Operation könnte die Knorpelintegration verbessern [113].
Faktoren der extrazellulären Matrix	Kollagennetzwerk modulieren: Verwendung von Kollagenvernetzungsinhibitoren zur Verbesserung der Fusion.	Die Hemmung der Lysyloxidase-vermittelten Kollagenvernetzung beschleunigte die Kollagenreifung und erhöhte die Adhäsivstärke, wodurch die Integration gefördert wurde [114].
	Manipulation des Proteoglykangehalts: Enzymatische Entfernung von Proteoglykanen zur Förderung der Chondrozytenbeweglichkeit.	Die enzymatische Entfernung von Proteoglykanen erhöhte die Beweglichkeit der Chondrozyten und verbesserte die Integration [115].
Integration von Biomaterialien und Gerüsten	Gerüst-Adhäsion	Ein intrinsisch adhäsives Hydrogel zeigte nach zweitägiger in vivo-Implantation eine Gewebeintegration bei Knorpeldefekten [44].
	Optimale Porosität	Dies ermöglicht eine bessere Zellinfiltration und einen besseren Nährstoffaustausch, wodurch die Integration verbessert wird [116].
Oberflächenmodifikation	Bioadhäsive Klebstoffe und brückenbildende Polymere (z.B. Fibrin, etc.)	Die Verwendung von Chondroitinsulfat (CS), funktionalisiert mit Methacrylat- und Aldehydgruppen, erleichterte die

Parameter	Mögliche Strategie	Beispiele/Frühere Nachweise
		mechanische Stabilität bei der Gewebereparatur [117].

[In einem neuen Tab öffnen](#)

Trotz dieser Bemühungen bleibt das Erreichen einer robusten lateralen Integration bei der Knorpelreparatur eine große klinische Herausforderung. Das komplexe Zusammenspiel von zellulären, matrixbezogenen und Umweltfaktoren, gepaart mit den einzigartigen Eigenschaften des Knorpelgewebes, unterstreicht den Bedarf an kontinuierlicher Forschung und Innovation in diesem Bereich. Während Fortschritte im Tissue Engineering und in der regenerativen Medizin auf bessere Integrationsergebnisse hoffen, sind wirksame Lösungen für dieses seit langem bestehende Problem nach wie vor schwer fassbar.

Klinische Auswirkungen

Sowohl die chirurgische Befestigung als auch die biologische Integration sollten bei einem erfolgreichen Knorpelreparaturansatz berücksichtigt werden. Bei der chirurgischen Befestigung wird die unmittelbare physische Fixierung des Transplantats oder Implantats häufig durch Nahttechniken oder das Aufbringen von Klebmaterialien erreicht. Dieser Prozess sorgt für Stabilität des Transplantats während der anfänglichen Heilungsphase. Die biologische laterale Integration ist jedoch ein allmählicher Bindungsprozess mit benachbartem nativen Knorpel, der durch molekulare und zelluläre Wechselwirkungen vermittelt wird und für die Wiederherstellung der Funktionalität des Gelenks und langfristige Ergebnisse unerlässlich ist. Die sichere Erstbefestigung unterstützt eine effektive biologische Integration.

5. Vor- und Nachteile von selbstklebenden Hydrogel-Gerüsten für die Knorpelreparatur

Selbstklebende Hydrogel-Gerüste bieten im Vergleich zu herkömmlichen Behandlungen und anderen biomaterialbasierten Ansätzen mehrere potenzielle Vorteile für die Knorpelreparatur:

5.1. Verbesserte Gewebeintegration

Wie oben erwähnt, greifen traditionelle Behandlungen oft nicht in der Lage, diesen kritischen Aspekt zu berücksichtigen, was zu suboptimalen Ergebnissen führt [103,116,118]. Bei der Mikrofrakturierung beispielsweise fehlt dem resultierenden Reparaturgewebe in der Regel die strukturelle Integrität und die biomechanischen Eigenschaften des nativen Knorpels, da es sich nicht ausreichend in das umgebende Gewebe integriert. In ähnlicher Weise kann bei der osteochondralen Allotransplantattransplantation die Integration zwischen Spendergewebe und Wirtsknorpel beeinträchtigt sein, was im Laufe der Zeit zum Versagen des Transplantats oder zur Delamination des Transplantats führt. Adhäsive Hydrogel-Gerüste könnten möglicherweise eine Lösung bieten, um diesen ungedeckten Bedarf an verbesserter Gewebeintegration zu decken. Durch die Bereitstellung einer stabilen und mechanisch stützenden Umgebung könnten Hydrogele auch die Bildung von faserigem Gewebe minimieren. Sie können eine sichere Verankerung des Gerüsts in der Defektstelle gewährleisten, das Risiko einer Delamination oder Verschiebung minimieren und die Bildung von dauerhaftem Knorpelgewebe erleichtern.

5.2. Verbesserte Zellretention und Lebensfähigkeit

Die adhäsiven Eigenschaften von Hydrogel-Gerüsten gewährleisten eine effiziente Zellverkapselung und -retention innerhalb der Defektstelle und ermöglichen eine längere Exposition gegenüber der lokalen Mikroumgebung. Diese verbesserte Zellretention fördert die Lebensfähigkeit und Funktionalität der Zelle, maximiert das therapeutische Potenzial der implantierten Zellen und erleichtert die Gewebeheilung [119]. Bei Behandlungen wie der ACI der

zweiten Generation werden therapeutische Zellen häufig mit einem flüssigen Medium in den Knorpeldefekt injiziert. Diese Methode kann jedoch zu einem erheblichen Zellaustritt aus der behandelten Stelle führen, was die Retention und Lebensfähigkeit der implantierten Zellen einschränkt und die Wirksamkeit der Behandlung verringert. Selbstklebende Hydrogel-Gerüste hingegen bieten ein viskoses Medium, das Zellen in der Defektzone einschließen kann, wodurch das Risiko von Zelleckagen verringert und ihre Retention an der Zielstelle verbessert wird.

5.3. Einstellbare Eigenschaften

Hydrogel-Gerüste bieten einstellbare physikalische und biochemische Eigenschaften [44]. Sie ermöglichen die Anpassung von Gerüsten an die mechanischen und biologischen Anforderungen verschiedener Knorpeldefekte. Bei der osteochondralen Allotransplantation beispielsweise stützt sich die Behandlung auf Spendergewebe, um beschädigten Knorpel zu ersetzen, aber die Verfügbarkeit von geeignetem Spendergewebe ist begrenzt. Darüber hinaus kann es eine Herausforderung sein, die Eigenschaften des Spendergewebes mit dem Empfängergewebe abzugleichen, was zu einer Variabilität der Ergebnisse und einem erhöhten Risiko einer Immunabstoßung oder Krankheitsübertragung führt.

5.4. Minimalinvasive Entbindung

Herkömmliche chirurgische Eingriffe erfordern oft große Schnitte und umfangreiche Gewebedissektionen, was zu erheblichen postoperativen Schmerzen und verlängerten Erholungszeiten führt. Zum Beispiel umfasst ACI mehrere Schritte, einschließlich der Entnahme von Chondrozyten, ihrer Kultivierung ex vivo und ihrer anschließenden Reimplantation in die Defektstelle, was invasive Schritte wie das Nähen der Membran und zwei separate Operationen erfordert [6]. Im Gegensatz dazu können selbstklebende Hydrogel-Gerüste über minimalinvasive Techniken wie die Arthroskopie verabreicht werden, die kleinere Schnitte und ein reduziertes Gewebetrauma erfordern. Konkret können injizierbare und in situ heilbare Hydrogele durch ein kleines arthroskopisches Portal direkt in den Knorpeldefekt eingebracht werden [64].

5.5. Biologische Signalübertragung

Hydrogel-Gerüste können so konstruiert werden, dass sie bioaktive Moleküle, Wachstumsfaktoren/Zellquellen und Signale liefern, die den Gewebeumbau, die Angiogenese und entzündungshemmende Reaktionen fördern. Durch die Modulation der lokalen Mikroumgebung erleichtern Hydrogele die Rekrutierung und Differenzierung von Zellen und verbessern die Gewebereparatur und -regeneration weiter über das hinaus, was mit herkömmlichen Behandlungen möglich ist.

5.6. Nachteile von Hydrogel-Gerüsten

Trotz der einzigartigen Vorteile von Hydrogelen bei der Knorpelreparatur können sie auch bestimmte Einschränkungen aufweisen, die berücksichtigt werden müssen. Die Verkapselung von Zellen in Hydrogelnetzwerken kann die Zellbewegung und -proliferation einschränken und in der Folge die natürliche Reparatur und Integration in das Wirtsgewebe behindern; Daher ist ein ordnungsgemäßes Netzwerkdesign unerlässlich. Die Abbaurate von Hydrogelen muss gut kontrolliert werden. Ein schneller Abbau kann zum Verlust ihrer unterstützenden Funktion führen, während ein langsamer Abbau das Zellwachstum und die Regeneration einschränken kann. Variationen in der Hydrogelzubereitung können zu inkonsistenten und unzuverlässigen klinischen Ergebnissen führen. Auch die Langzeitwirkungen und die Biokompatibilität einiger synthetischer Hydrogele sind nicht vollständig verstanden, weshalb ihre Sicherheit und Wirksamkeit weiter untersucht werden sollte.

6. Haftfähigkeit, Funktionalität und Qualitätskontrollen

Mit dem Fokus auf die Adhäsivität und Funktionalität von Hydrogelsystemen untersuchen wir die Überlegungen in Produktionsprozessen und wie die Adhäsivitätseigenschaften von Hydrogelsystemen bewertet werden können. Es

umfasst In-vitro-Testmethoden, In-Prozess-Kontrollen bei der Herstellung und ihr Potenzial zur Vorhersage der Adhäsivität im klinischen Umfeld. Wir betonen auch, wie wichtig es ist, die Adhäsivität unabhängig von biologischen Nutzlasten nachzuweisen, was wichtige Überlegungen zum Produktdesign und zu regulatorischen Aspekten aufzeigt.

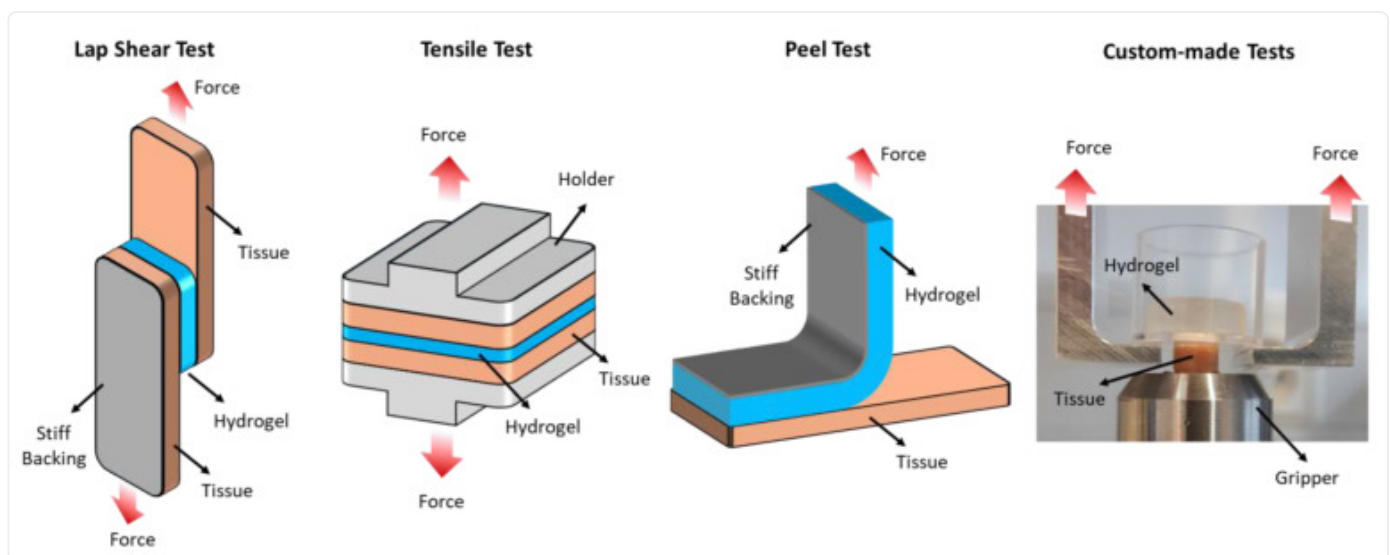
6.1. Beurteilung der Adhäsivität

Robuste Versuchsaufbauten zur Beurteilung der Adhäsivität sind entscheidend, um die Reproduzierbarkeit und hohe Qualität von adhäsiven Hydrogelprodukten zu gewährleisten. Diese Bewertungskriterien umfassen ein umfassendes Spektrum an Prüfmethoden und In-Prozess-Kontrollmaßnahmen, die die Zuverlässigkeit und Leistung des Endprodukts gewährleisten.

6.1.1. Mechanische Prüfung

Die Haftung hängt von chemischen, oberflächenbezogenen und mechanischen Faktoren ab, wird aber häufig durch mechanische Tests bewertet. Standardisierte Testmethoden bieten einen systematischen Ansatz zur Quantifizierung der Klebstoffleistung, der es Forschern ermöglicht, die Wirksamkeit verschiedener Formulierungen zu bewerten und das Produktdesign zu optimieren. Verschiedene mechanische Prüfmethoden, darunter Zug- [120,121], Überlappungsscherung [44,122], Schälens [123,124] und kundenspezifische Prüfungen [45,125], werden eingesetzt, um die Haftfestigkeit und Haltbarkeit des Hydrogels zu bewerten (Abbildung 5).

Abbildung 5.



[In einem neuen Tab öffnen](#)

Mechanische Adhäsionsprüfmethoden, einschließlich Überlappungsscherung, Zug, Schälung und ein Beispiel für einen maßgeschneiderten Prüfaufbau.

Die Überlappungsscherprüfung ist eine weit verbreitete Methode zur Bewertung der Scherfestigkeit von Klebeverbindungen. Bei diesem Test werden zwei mit dem Hydrogel-Klebstoff verbundene Substrate einer Scherkraft ausgesetzt, die parallel zur Klebstoffschnittstelle aufgebracht wird. Die Kraft, die erforderlich ist, um die verklebten Substrate auseinander zu scheren, ist ein quantitatives Maß für die Klebkraft (d. h. die maximale Kraft pro Flächeneinheit). Standardprüfprotokolle, wie z. B. ASTM F2255-05, enthalten Richtlinien für die Durchführung von Überlappungsschertests und die Interpretation der Ergebnisse [126]. Bei der Schälprüfung wird die

Trennfestigkeit der Klebeverbindung unter Zugbeanspruchung bewertet (d. h. die Energie, die erforderlich ist, um die Trennung pro Flächeneinheit voranzutreiben). Standardprotokolle wie ASTM D6862 (Standard Test Method for 90 Degree Peel Resistance of Adhesives) sind häufig verwendete Schältestmethoden. Die Zugprüfung bewertet die Widerstandsfähigkeit der Klebeverbindung gegen Zugkräfte und gibt Aufschluss über Festigkeit und Elastizität. ASTM D897-08 (Standard Test Method for Tensile Properties of Adhesive Bonds) ist ein Beispiel für ein Standard-Zugprüfverfahren, das auf Hydrogel-Klebstoffe anwendbar ist. Während die Einhaltung von Standardprotokollen die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet, können für bestimmte Anwendungen kundenspezifische Testmethoden erforderlich sein. Diese kundenspezifischen Tests simulieren reale Belastungsbedingungen und bieten Einblicke in die Klebstoffleistung. Die Validierung und Korrelation mit etablierten Standards ist jedoch unerlässlich, um Genauigkeit und Zuverlässigkeit zu gewährleisten [45].

Es ist zu beachten, dass die biologische Komplexität der Gewebegrenzflächen und die dynamische Natur physiologischer Bedingungen die Adhäsionsleistung anders beeinflussen können als in kontrollierten Laborumgebungen. Daher ist die Validierung von in vitro Befunden mit in vivo Tiermodellen unerlässlich. Darüber hinaus kann das Vorhandensein biologischer Nutzlasten, wie z. B. Zellen oder Wachstumsfaktoren, möglicherweise die adhäsiven Eigenschaften eines bestimmten Hydrogels verbessern oder verändern. Die Bewertung der Adhäsivität dieser Materialien ohne biologische Komponenten kann Einblicke in ihre intrinsischen Eigenschaften geben, so dass beurteilt werden kann, ob die Adhäsivfunktion auch ohne zusätzliche bioaktive Elemente wirksam bleibt.

6.1.2. Physikalisch-chemische Charakterisierung

Die rheologische Analyse gibt Aufschluss über die viskoelastischen Eigenschaften von Hydrogel-Klebstoffen (z.B. Viskosität, Elastizität, etc.). So weisen optimierte injizierbare Hydrogelsysteme je nach Formulierung häufig einen Viskositätsbereich zwischen 1000 und 10.000 Pa und Werte des Speichermoduls (G') zwischen 10 und 100 kPa auf. Durch die Analyse des rheologischen Verhaltens des Hydrogels, insbesondere für injizierbare Hydrogelsysteme, ist es möglich, die endgültige Formulierung und die Verarbeitungsparameter zu optimieren.

Die mechanische Charakterisierung von Volumen ist unerlässlich, um die Eignung von Hydrogelen für biomedizinische Anwendungen zu bestimmen. Bei der Zugprüfung werden die Festigkeit, Elastizität und das Verformungsverhalten von Hydrogelen bewertet, indem sie einer einachsigen Zugspannung ausgesetzt werden. Bei diesem Test werden Parameter wie Zugfestigkeit, Elastizitätsmodul und Bruchdehnung gemessen. Kompressionstests werden auch verwendet, um das Verhalten von Hydrogelen unter Druckkräften zu beurteilen, was für Anwendungen in tragenden Geweben wie Knorpel von entscheidender Bedeutung ist. Die Spannungs-Dehnungs-Reaktion aus diesem Test hilft bei der Bestimmung der Fähigkeit des Hydrogels, Druckbelastungen standzuhalten.

6.2. In-Prozess-Kontrollmaßnahmen

Zusätzlich zu den mechanischen Endpunktprüfungen können weitere In-Prozess-Kontrollmaßnahmen, einschließlich der Echtzeitüberwachung kritischer Prozessparameter und Zwischenprodukttests, implementiert werden, um die Reproduzierbarkeit, Qualität und Sicherheit der Klebstoff-Hydrogel-/Polymerproduktion zu gewährleisten. Während des gesamten Herstellungsprozesses zielt dieser proaktive Ansatz darauf ab, Abweichungen oder Anomalien zu erkennen, die sich auf das Endprodukt auswirken können. Daher sind strenge Kontrollen von Herstellungsparametern wie Materialzusammensetzung, Vernetzungsdichte und Verarbeitungsbedingungen unerlässlich und ermöglichen es den Herstellern, potenzielle Probleme zu erkennen und zu beheben, bevor sie sich auf die Produktqualität auswirken. Die Etablierung aktueller Good Manufacturing Practices (cGMP) und die Implementierung robuster Designkontrollen tragen dazu bei, die Variabilität zu minimieren und die Einheitlichkeit des Produkts zu gewährleisten.

6.2.1. Chemische Charakterisierung

Die iterative Überwachung der chemischen Zusammensetzung und Reinheit ist unerlässlich, um die Integrität von Rohstoffen, Zwischenprodukten und Endprodukten zu überprüfen. Techniken wie Spektroskopie (z. B. FTIR, NMR), Chromatographie (z. B. HPLC, GC) und Massenspektrometrie können eingesetzt werden, um die

Zusammensetzung, die molekulare Struktur und das Vorhandensein von Verunreinigungen im adhäsiven Hydrogel/Polymer zu analysieren. Die Einhaltung der GMP-Vorschriften stellt sicher, dass die chemischen Charakterisierungsprozesse den geltenden Qualitätsstandards und regulatorischen Anforderungen entsprechen.

6.2.2. Effizienz der Vernetzung

Die Überwachung des Vernetzungsprozesses ist für Hydrogel-basierte Klebstoffe von entscheidender Bedeutung, um eine ordnungsgemäße Gelierung und strukturelle Integrität zu gewährleisten. Techniken wie die Gelpermeationschromatographie (GPC) oder die dynamisch-mechanische Analyse (DMA) können verwendet werden, um den Grad der Vernetzung, die Polymernetzwerkbildung und die mechanischen Eigenschaften des adhäsiven Hydrogels während der Produktion zu bewerten.

6.2.3. Sterilität und Keimbelastungskontrolle

Die Sicherstellung der Sterilität von adhäsiven Hydrogelen/Polymerprodukten ist von entscheidender Bedeutung. Sterilitätstests, mikrobielle Enumeration und Endotoxin-Assays werden durchgeführt, um die Einhaltung der mikrobiellen Kontrollstandards und der regulatorischen Anforderungen für Medizinprodukte und Implantate zu überprüfen. Aufsichtsbehörden wie die FDA (U.S. Food and Drug Administration) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA), die weltweit harmonisiert sind, bieten Richtlinien für Sterilitätstests und mikrobielle Kontrollen bei der Herstellung von Medizinprodukten an. Validierte Sterilisationsmethoden (z. B. Gammabestrahlung, Ethylenoxid-Gassterilisation) und aseptische Verarbeitungstechniken können implementiert werden, um die Sterilität zu gewährleisten. Die Materialleistung kann jedoch nach der Sterilisation erheblich beeinträchtigt werden [[127](#)].

6.2.4. Prozessüberwachung und -automatisierung

Die Implementierung von Echtzeit-Prozessüberwachungs- und -steuerungssystemen ermöglicht die kontinuierliche Überwachung kritischer Prozessparameter und die Anpassung von Produktionsvariablen. Automatisierte Feedback-Systeme tragen dazu bei, die Prozessbedingungen zu optimieren und die Variabilität von Charge zu Charge zu minimieren. Die ISO 13485 legt Anforderungen an Qualitätsmanagementsysteme in der Medizinprodukteindustrie fest, einschließlich der Prozessüberwachung und -steuerung. ASTM E2500 enthält Richtlinien für die Implementierung risikobasierter Ansätze zur Prozessvalidierung und -automatisierung in der pharmazeutischen Herstellung.

7. Klinische Translation und regulatorische Überlegungen

7.1. Biokompatibilität und Sicherheitsbewertung von adhäsiven Hydrogelen

Die Translation von adhäsiven Hydrogelen stellt aufgrund ihrer direkten Wechselwirkung mit dem nativen Knorpelgewebe und der umgebenden Gelenkumgebung Überlegungen zur Biokompatibilität und Sicherheitsbewertung dar. Da adhäsive Hydrogele so konzipiert sind, dass sie eng mit nativem Gewebe interagieren, sollte die Kompatibilität mit Chondrozyten oder anderen residenten Zellen im Knorpel untersucht werden, um eine minimale Zytotoxizität und die Erhaltung der zellulären Funktionalität zu gewährleisten. Biokompatibilitätstests, einschließlich Bewertungen der Zytotoxizität, Immunogenität und biologischen Abbaubarkeit, sind daher unerlässlich. In vivo-Studien sollte die Reaktion des Gewebes auf adhäsive Hydrogele nach Implantation in Knorpeldefekte untersucht werden. Die histologische Analyse untersucht die Entzündungsreaktionen, die Gewebeintegration und die Fremdkörperreaktion an der Grenzfläche zwischen dem Hydrogelgerüst und dem nativen Gewebe. Die immunhistochemische Färbung auf spezifische Marker der Knorpelregeneration, wie Kollagen Typ II und Aggrecan, kann die biologische Reaktion auf das implantierte Gerüst weiter aufklären. Da adhäsive Hydrogele im Laufe der Zeit abgebaut und durch regeneriertes Gewebe ersetzt werden sollen, sollte die biologische Abbaubarkeit und Biostabilität des Gerüsts und seiner Abbauprodukte gründlich bewertet werden. Die Abbaukinetik sollte bewertet werden, um einen kontrollierten Abbau zu gewährleisten und nachteilige Auswirkungen auf das umgebende Gewebe zu minimieren.

7.2. Präklinische Wirksamkeit von adhäsiven Hydrogelen

Präklinische Wirksamkeitsstudien für adhäsive Hydrogele sollten sich auf die Bewertung ihrer Fähigkeit konzentrieren, die Geweberegeneration zu fördern, die Gewebeintegration zu erleichtern und die biomechanische Funktion bei Knorpeldefekten wiederherzustellen. Tiermodelle, die die anatomischen und biomechanischen Eigenschaften menschlicher Gelenke genau nachahmen, wie z. B. große Tiermodelle (z. B. Schafe, Ziegen), werden für präklinische Studien bevorzugt, um die Leistung von adhäsiven Hydrogel-Gerüsten bei der Knorpelreparatur zu bewerten [127,128,129]. Zu den Ergebnismessungen sollten makroskopische und histologische Bewertungen der Geweberegeneration, biomechanische Tests der Festigkeit und Integrität des reparierten Gewebes sowie funktionelle Bewertungen der Gelenkbeweglichkeit und Belastbarkeit gehören. Besonderes Augenmerk sollte auf die Bewertung der Qualität und Haltbarkeit der Gewebeintegration zwischen dem Hydrogel-Gerüst und dem nativen Knorpelgewebe gelegt werden.

7.3. Design klinischer Studien für adhäsive Hydrogele

Klinische Studien zur Knorpelreparatur sollten so konzipiert sein, dass die Sicherheit, Wirksamkeit und der klinische Nutzen bei Patienten mit Knorpelläsionen bewertet werden. Bei den Auswahlkriterien für Patienten sollten Faktoren wie Größe, Lokalisation, Schweregrad und Patientendemografie berücksichtigt werden, um die Relevanz und Generalisierbarkeit der Studienergebnisse sicherzustellen. Der Einschluss von Patienten mit vielfältigen Knorpeldefekten und begleitenden Behandlungen kann Aufschluss über die breitere Anwendbarkeit des Gerüsts geben. Zu den Ergebnismaßen sollten von Patienten berichtete Ergebnisse (z. B. Schmerzwerte, Funktionsbewertungen) und bildgebende Verfahren (z. B. MRT) gehören. Langfristige Nachuntersuchungen sind entscheidend für die Überwachung der Dauerhaftigkeit der Behandlung, des Wiederauftretens der Symptome und des Auftretens unerwünschter Ereignisse im Laufe der Zeit.

7.4. Behördlicher Zulassungsweg für adhäsive Hydrogele

Dieses Verfahren verfolgt einen stufenweisen Ansatz, der bei der präklinischen Prüfung beginnt und über klinische Studien bis hin zur Marktzulassung führt. Präklinische Daten sollten umfassende Bewertungen der Biokompatibilität, Sicherheit und Wirksamkeit speziell für das selbstklebende Hydrogel-Gerüst umfassen. Besondere Überlegungen sollten dem Abbauprofil, den Gewebeintegrationseigenschaften und den langfristigen Auswirkungen des Gerüsts auf die Knorpelreparatur gewidmet werden. Klinische Studienprotokolle und Studiendesigns sollten auf die einzigartigen Eigenschaften und Leistungsmerkmale des selbstklebenden Hydrogel-Gerüsts zugeschnitten werden. Behördliche Einreichungen sollten detaillierte Informationen über die Zusammensetzung des Gerüsts, den Herstellungsprozess, die Leistungsmerkmale, den Verwendungszweck und klinische Daten zur Unterstützung seiner Sicherheit und Wirksamkeit enthalten. Nach der behördlichen Zulassung ist die Überwachung und Überwachung nach dem Inverkehrbringen unerlässlich, um die langfristige Sicherheit und Leistung von selbstklebenden Hydrogel-Gerüsten zu bewerten. Die Hersteller sollten Qualitätssysteme und Mechanismen zur Meldung unerwünschter Ereignisse einrichten, um die kontinuierliche Einhaltung der gesetzlichen Anforderungen und Normen sicherzustellen [130].

Die Einhaltung internationaler Standards ist für die Einhaltung gesetzlicher Vorschriften bei der Entwicklung und Herstellung von Hydrogel-Klebstoffen unerlässlich. Die Einhaltung dieser Normen stellt sicher, dass das Produkt strenge Sicherheits- und Wirksamkeitsanforderungen erfüllt, und schafft Vertrauen in seine Leistung und Zuverlässigkeit. Die Implementierung von Designkontrollen, wie sie in regulatorischen Richtlinien wie der Quality System Regulation der FDA (21 CFR Part 820) beschrieben sind, ist entscheidend für die Etablierung und Aufrechterhaltung der Qualität und Konsistenz von Hydrogel-Klebstoffen. Designkontrollen umfassen die systematische Identifizierung von Produktspezifikationen, das Risikomanagement sowie Verifizierungs- und Validierungstests, um sicherzustellen, dass das Produkt seinen beabsichtigten Zweck und die Anforderungen der Benutzer erfüllt [131].

Einen umfassenden Überblick über die erforderlichen Überlegungen für die klinische Translation von Hydrogelprodukten gibt [Tabelle 6](#). Es ist wichtig zu beachten, dass adhäsive Hydrogele, die bei der Knorpelreparatur verwendet werden, zusätzliche spezifische Überlegungen haben. Auch wenn die spezifischen Bedenken für adhäsive Hydrogele nicht explizit als separate regulatorische Anforderungen aufgeführt werden, sind sie dennoch integraler Bestandteil der regulatorischen Gesamtbewertung. Die einzigartigen Eigenschaften

von adhäsiven Hydrogelen, wie z. B. Haftfestigkeit und mechanische Eigenschaften, müssen im Rahmen der behördlichen Einreichung gründlich charakterisiert und dokumentiert werden, um nachzuweisen, dass das Produkt für den beabsichtigten Verwendungszweck sicher und wirksam ist. Diese Aspekte von adhäsiven Hydrogelen werden indirekt durch die erforderlichen präklinischen Studien und Labortests bewertet, die für behördliche Einreichungen wie 510(k) oder PMA der FDA oder den CE-Kennzeichnungsprozess in Europa vorgeschrieben sind. Darüber hinaus müssen adhäsive Hydrogele nicht nur die allgemeinen Biokompatibilitätsstandards erfüllen, sondern auch Bedenken im Zusammenhang mit der Wechselwirkung zwischen den adhäsiven Eigenschaften und dem Gewebe berücksichtigen. Dazu gehört auch, dass die adhäsiven Komponenten keine Reizungen oder Nebenwirkungen im umgebenden Gewebe hervorrufen.

Tabelle 6.

Überblick über die wichtigsten Bewertungsparameter, Methoden und regulatorischen Überlegungen für zellbasierte und nicht-zellbasierte adhäsive Hydrogel-Gerüste bei der Knorpelreparatur.

Überlegung	Geräte­kategorie	Beschreibung	Bewertungsverfahren	Nor
Bewertung der Biokompatibilität	Zellbasiert	- Beurteilung der Lebensfähigkeit, Proliferation und Differenzierung von Zellen innerhalb des Hydrogel-Gerüsts in vitro. - Bewertung der Immunantwort des Wirts und der Gewe­beintegration nach der Implantation.	- Lebend-/Totfärbung, MTT-Assay, Alamar Blue Assay für die Zellviabilität. - Immunhistochemie für zellspezifische Marker (z.B. Kollagen Typ II, Aggrecan) zur Differenzierung. - ELISA zur Bewertung von inflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF- α , IL-6) nach der Implantation.	- ISO Biol - AS Bev Eng
	Nicht zellbasiert	- Untersuchung der Gewe­beantwort und -integration ohne zelluläre Komponenten. - Fokus auf die Minimierung von Entzündungsreaktionen und die Förderung der Geweberegeneration.	- Histologische Analyse (z. B. H- und E-Färbung) auf Gewe­beansprechen und -integration. - Immunhistochemie für EZM-Komponenten (z. B. Kollagen Typ II, Glykosaminoglykane).	- ISO Biol - AS Star Eng (TE
Präklinische Wirksamkeitsstudien	Zellbasiert	- Demonstration des chondrogenen Potenzials und der Matrixsynthese durch ausgesäte Zellen. - Bewertung des Gerüstabbaus und des Gewe­beumbaus.	- Immunhistochemie für chondrogene Marker (z. B. Kollagen Typ II, Aggrecan). - Biochemische Assays (z. B. GAG/DNA-Gehalt, Hydroxyprolin-Assay) für die Matrixsynthese. - REM und mechanische Prüfung auf Gerüstdegradation und mechanische Eigenschaften.	- AS mec Hyd Kno - ISO Biol
	Nicht zellbasiert	- Schwerpunkt auf Gerüststabilität, mechanischen Eigenschaften und biologischen Abbaueigenschaften. - Beurteilung des Einwachsens von Gewebe und der Integration mit dem umgebenden Knorpel.	- Mechanische Prüfungen (z. B. Zug-, Druck-, Scher-) für die Stabilität und Eigenschaften des Gerüsts. - Histomorphometrie für das Einwachsen und die Integration von Gewebe.	- AS mec Hyd Kno - ISO Biol
Design klinischer Studien	Zellbasiert	- Berücksichtigung von Methoden zur Beschaffung, Expansion und Verabreichung von Zellen. - Bewertung der Zellretention, des Überlebens und der Funktionalität nach der Implantation.	- In vivo bildgebende Verfahren (z. B. MRT, CT) zur Zellverfolgung und -lokalisierung. - Biopsien zur histologischen Beurteilung des Zellüberlebens und des Phänotyps. - Funktionelle Bewertungen (z. B. Gelenkfunktionswerte, Schmerzskalen) für therapeutische Ergebnisse.	- FE Präl und Ent - EM der [13
	Nicht zellbasiert	- Vereinfachtes Versuchsdesign ohne die	- In-vivo-Bildgebungsverfahren (z. B. MRT, CT) zur	- FE Übe

Überlegung	Gerätekategorie	Beschreibung	Bewertungsverfahren	Nor
		Komplexität der Zellhandhabung und -verarbeitung. - Konzentrieren Sie sich auf die Bereitstellung von Gerüsten, die Integration und die therapeutischen Ergebnisse.	Gerüstlokalisierung und -integration. - Funktionelle Bewertungen (z. B. Gelenkfunktionswerte, Schmerzskalen) für therapeutische Ergebnisse.	klin Frü Gen - Ve Neu (MI
Behördlicher Zulassungsweg	Zellbasiert	- Zusätzliche regulatorische Kontrolle für die Beschaffung, Verarbeitung und Manipulation von Zellen. - Einhaltung der Standards der Good Manufacturing Practice (GMP) für zellbasierte Therapien.	- Einhaltung der GMP-Vorschriften für die Isolierung, Expansion und Manipulation von Zellen. - Dokumentation der Zellidentität, Reinheit und Potenz. - Validierung von Herstellungsprozessen und Qualitätskontrollmaßnahmen.	- FL CGM und - EN Her Arz The
	Nicht zellbasiert	- Optimierter regulatorischer Weg, der sich auf die Zusammensetzung, Herstellung und Leistung von Gerüsten konzentriert. - Betonung der Biokompatibilität, Sicherheit und Wirksamkeit des Gerüstmaterials.	- Einhaltung regulatorischer Richtlinien für Medizinprodukte (z. B. ISO 13485). - Dokumentation der Materialcharakterisierung, Sterilisation und Biokompatibilitätsprüfung.	- FL vor ode 510 Pro - IS Qua Mec

[In einem neuen Tab öffnen](#)

8. Zukunftsperspektiven und Schlussfolgerungen

Die Integration neuer Technologien und klinischer Erkenntnisse bietet spannende Möglichkeiten, das Gebiet des Knorpelgewebe-Engineerings voranzutreiben. Jüngste klinische Beobachtungen unterstreichen den Bedarf an verbesserten therapeutischen Ansätzen für Knorpeldefekte, insbesondere für größere Defekte, bei denen Standard-Mikrofrakturierungsverfahren möglicherweise nicht ausreichen. Zelltherapien wie die autologe Chondrozytenimplantation (ACI) erweisen sich in solchen Fällen als praktikable Alternativen. Der Erfolg dieser Therapien hängt jedoch von der Qualität des Zelltransplantationsprozesses ab, einschließlich einer verlängerten Retention und einer eventuellen Transplantation an der Defektstelle.

Hydrogel-Gerüste können mit ihren einstellbaren Eigenschaften und vielseitigen Designmöglichkeiten eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von Therapien der nächsten Generation für die Knorpelreparatur und -regeneration spielen. Sie könnten möglicherweise dauerhafte und langlebige Lösungen für Patienten mit Knorpelläsionen bieten.

In Anbetracht dieser klinischen Erkenntnisse besteht ein dringender Bedarf an formulierungs- und protokollorientierter Optimierung von Zelltherapien, die der ACI ähneln. Die derzeitigen Protokolle der ACI der zweiten Generation beinhalteten die lokale Injektion von therapeutischen Chondrozyten, die in einem flüssigen Medium suspendiert sind, was zu einem erheblichen Zellaustritt aus der behandelten Stelle führen kann. Darüber hinaus waren oft zusätzliche Schritte wie die Membranimplantation erforderlich, um die Zellretention zu verbessern.

Um diesen Herausforderungen zu begegnen, verspricht die lokalisierte Injektion von Zellen in eine geeignete bioadhäsive Hydrogel-Matrix die Verbesserung der therapeutischen Ergebnisse bei gleichzeitiger Vereinfachung

des Transplantationsprozesses. Hydrogele bieten den Vorteil, dass sie ein viskoses Medium bereitstellen, das die Zellen in der Defektzone einschließen kann, wodurch das Risiko eines Zellecks verringert und ihre Retention an der Zielstelle verbessert wird. Darüber hinaus können Hydrogele potenziell ergänzende therapeutische Wirkungen ausüben, wie z. B. die Förderung der extrazellulären Matrixsynthese, der Organisation und der Modulation parakriner Signalwege, die für die Geweberegeneration entscheidend sind.

Für Hydrogel-basierte Ansätze sind jedoch spezifische funktionelle Eigenschaften erforderlich, um ihr volles Potenzial zur Steigerung der Effizienz operativer Verfahren und therapeutischer Ergebnisse auszuschöpfen. Die Adhäsion des Knorpels ist der Schlüssel, um die eingebetteten Zellen sicher an der Zielstelle zu halten und ihre Integration in das umgebende Gewebe zu erleichtern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Ärzte fortschrittliche Therapien anbieten können, indem sie Fortschritte in den Bereichen Zellbeschaffung, Tissue Engineering und regenerative Medizin kombinieren und so die Chancen auf eine erfolgreiche Knorpelreparatur maximieren. Adhäsive Hydrogele bieten eine vielversprechende Plattform, um ungedeckte Bedürfnisse im Knorpelgewebe-Engineering zu adressieren, insbesondere bei der Förderung der lateralen Integration mit dem umgebenden Gewebe. Dies kann durch ein sorgfältiges Design und die Optimierung von Hydrogel-Gerüsten erreicht werden, gepaart mit innovativen Strategien zur Verbesserung von Zell-Material-Interaktionen und zum Gewebeumbau. Durch die Förderung interdisziplinärer Zusammenarbeit und die Nutzung neuer Technologien können wir das volle Potenzial von Hydrogel-basierten Therapien zur Verbesserung der Patientenergebnisse und der Lebensqualität ausschöpfen.

Bestätigungen

Einige der in den Figuren verwendeten Illustrationen wurden mit BioRender.com erstellt.

Beiträge der Autoren

Konzeptualisierung, P.K., D.P.P. und R.M.; Visualisierung, P.K. und R.M.; Schreiben – ursprünglicher Entwurf, P.K.; Schreiben – Rezension und Redaktion, A.L., V.P., D.P.P., L.A.A. und R.M. Alle Autorinnen und Autoren haben die veröffentlichte Fassung des Manuskripts gelesen und sind damit einverstanden.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten und Informationen zu dieser Arbeit sind in den Artikeldateien frei verfügbar.

Interessenkonflikte

Autor A.L. war während dieser Arbeit bei LAM Biotechnologies SA (Epalinges, Schweiz) beschäftigt. Die übrigen Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte in Bezug auf diese Arbeit bestehen.

Erklärung zur Finanzierung

Diese Arbeit wurde von der Lausanne Orthopedic Research Foundation (LORF) finanziert.

Fußnoten

Haftungsausschluss/Anmerkung des Herausgebers: Die in allen Publikationen enthaltenen Aussagen, Meinungen und Daten sind ausschließlich die des jeweiligen Autors und Mitwirkenden und nicht die von MDPI und/oder dem/den Herausgeber. MDPI und/oder der/die Redakteur(e) lehnen die

Verantwortung für Verletzungen von Personen oder Eigentum ab, die sich aus Ideen, Methoden, Anweisungen oder Produkten ergeben, auf die in den Inhalten Bezug genommen wird.

Referenzen

1. Gomoll A.H., Minas T. Die Qualität der Heilung: Gelenkknorpel. Regeneration der Wundheilung. 2014; 22:30–38. DOI: 10.1111/wrr.12166. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Martin R., Laurent A., Applegate L., Philippe V. Grands défauts chondraux et ostéochondraux du genou: Traitement par greffe chondrocytaire autologue. Rev. Med. Suisse. 2022; 18:2384–2390. doi: 10.53738/REVMED.2022.18.808.2384. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Martin R., Jakob R.P. Rezension von KH Pridie (1959) über "Eine Methode zur Erneuerung osteoarthritischer Kniegelenke". J. ISAKOS. 2022; 7:39–46. DOI: 10.1016/J.Jisako.2021.11.001. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Campbell T.M., Trudel G. Schutz der regenerativen Umwelt: Auswahl des optimalen Verabreichungsmittels für die Knorpelreparatur – Ein narrativer Überblick. Vorder-. Bioeng. Biotechnologie. 2024;12:1283752. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1283752. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Philippe V., Laurent A., Abdel-Sayed P., Hirt-Burri N., Ann Applegate L., Martin R. Humanes Thrombozytenlysate als Alternative zu autologen Serumen für die klinische Anwendung von menschlichen Chondrozyten. Knorpel. 2021; 13:509S–518S. doi: 10.1177/19476035211035433. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Philippe V., Laurent A., Hirt-Burri N., Abdel-Sayed P., Scaletta C., Schneebeli V., Michetti M., Brunet J.-F., Applegate L.A., Martin R. Retrospektive Analyse der autologen Chondrozyten-basierten Zytoterapie-Produktion für den klinischen Einsatz: GMP-prozessbasierte Fertigungsoptimierung in einem Schweizer Universitätsspital. Zellen. 2022;11:1016. doi: 10.3390/cells11061016. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Philippe V., Jeannerat A., Peneveyre C., Jaccoud S., Scaletta C., Hirt-Burri N., Abdel-Sayed P., Raffoul W., Darwiche S., Applegate L.A. Autologe und allogene Zytoterapien für große Knie (Osteo) Chondraldefekte: Benchmarking des Herstellungsprozesses und parallele funktionelle Qualifizierung. Pharmazeutik. 2023;15:2333. DOI: 10.3390/Pharmaceutics15092333. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Tuan R.S. Ein autologer Chondrozytenimplantationsansatz der zweiten Generation zur Behandlung von fokalen Gelenkknorpeldefekten. Arthritis Res. Ther. 2007;9:109. DOI: 10.1186/AR2310. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Iwasa J., Engebretsen L., Shima Y., Ochi M. Klinische Anwendung von Gerüsten für das Knorpelgewebe-Engineering. Kniechirurgie. Sport Traumatol. Arthrosc. 2009; 17:561–577. DOI: 10.1007/S00167-008-0663-2. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Jones K.J., Cash B.M. Matrix-induzierte autologe Chondrozytenimplantation mit autologer Knochentransplantation bei osteochondralen Läsionen der femoralen Trochlea. Arthrosc. Tech. 2019; 8:E259–E266. DOI: 10.1016/j.eats.2018.10.022. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Kutaish H., Tscholl P.M., Cosset E., Bengtsson L., Braunersreuther V., Mor F.M., Laedermann J., Furfaro I., Stafylakis D., Hannouche D. Gelenkknorpelreparatur nach Implantation von hyalinen Knorpelkügelchen, die aus adulten dedifferenzierten Chondrozyten hergestellt wurden: Präklinische Wirksamkeitsstudie von Knorpelbeads in einem Großtiermodell. Am. J. Sports Med. 2023; 51:237–249. DOI: 10.1177/03635465221138099. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Wu Y.-N., Yang Z., Hui J.H., Ouyang H.-W., Lee E.H. Modifikation der knorpeligen EZM-Komponente des Mikrokügelchenkultursystems für die chondrogene Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen.

- Biomaterialien. 2007; 28:4056–4067. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.05.039. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Huey D.J., Hu J.C., Athanasiou K.A. Im Gegensatz zu Knochen bleibt die Knorpelregeneration schwer fassbar. *Wissenschaft*. 2012; 338:917–921. DOI: 10.1126/science.1222454. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Stampoultzis T, Karami P, Pioletti D.P. Gedanken zum Knorpelgewebe-Engineering: Eine Perspektive des 21. Jahrhunderts. *Curr. Res. Transl. Med.* 2021;69:103299. DOI: 10.1016/J.retram.2021.103299. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Ngadimin K.D, Stokes A, Gentile P, Ferreira A.M. Biomimetic hydrogels designed for cartilage tissue engineering. *Biomater. Sci.* 2021;9:4246–4259. doi: 10.1039/D0BM01852J. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Kováč J, Prišćáková P, Gbelcová H, Heydari A, Žiaran S. Bioadhesive and Injectable Hydrogels and Their Correlation with Mesenchymal Stem Cells Differentiation for Cartilage Repair: A Mini-Review. *Polymers*. 2023;15:4228. doi: 10.3390/polym15214228. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Makris E.A., Gomoll A.H., Malizos K.N., Hu J.C., Athanasiou K.A. Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015;11:21–34. doi: 10.1038/nrrheum.2014.157. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Betancourt A.R. Microfractures or bone marrow stimulation (BMS): Evolution of the technique. *Rev. Esp. Artroc. Cir Articul.* 2021;28:10–16. [[Google Scholar](#)]
19. Russlies M., Rüter P, Köller W, Stomberg P, Behrens P. Biomechanische Eigenschaften von Knorpelersatzgewebe nach verschiedenen Methoden der Knorpeldefektbehandlung beim Schaf. *Z. Für Orthopädie Und Ihre Grenzgeb.* 2003;141:465–471. doi: 10.1055/s-2003-41560. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Brittberg M., Lindahl A., Nilsson A., Ohlsson C., Isaksson O., Peterson L. Behandlung von tiefen Knorpeldefekten im Knie mit autologe Chondrozytentransplantation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331:889–895. DOI: 10.1056/NEJM199410063311401. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Brittberg M. Klinische Gelenkknorpelreparatur – Ein aktueller Überblick. *Ann. Jt.* 2018; 3 DOI: 10.21037/AOJ.2018.11.09. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Davies R.L., Kuiper N.J. Regenerative Medizin: Ein Überblick über die Entwicklung der autologen Chondrozytenimplantationstherapie (ACI). *Bioengineering*. 2019;6:22. DOI: 10.3390/bioengineering6010022. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Mirza M.Z., Swenson R.D., Lynch S.A. Knorpeldefekt im Knie: Techniken zur Stimulierung des Knochenmarks. *Curr. Pflarrer Musculoskelet. Med.* 2015; 8:451–456. DOI: 10.1007/S12178-015-9303-X. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Douleh D., Frank R.M. Knochenmarkstimulation: Mikrofrakturierung, Bohren und Abrasion. *Oper. Tech. Sport Med.* 2018; 26:170–174. DOI: 10.1053/J.OTSM.2018.06.004. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Cong B., Sun T, Zhao Y, Chen M. Aktuelle und neuartige Therapeutika für die Reparatur und Regeneration des Gelenkknorpels. *Ther. Clin. Risiko-Management.* 2023; 19:485–502. doi: 10.2147/TCRM.S410277. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Medvedeva E.V., Grebenik E.A., Gornostaeva S.N., Telpuhov V.I., Lychagin A.V., Timashev P.S., Chagin A.S. Reparatur von geschädigtem Gelenkknorpel: Aktuelle Ansätze und zukünftige Richtungen. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2366. doi: 10.3390/ijms19082366. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Robinson A., Lindsay A., Vidal A., Frank R.M. Osteochondraler Autotransplantattransfer (OATS) *Oper. Tech. Sports Med.* 2020;28:150781. doi: 10.1016/j.otsm.2020.150781. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Haikal M., Issac R.T., Snow M. Osteochondrale Allotransplantattransplantation des Knies: Ein Überblick über Indikationen, Techniken, Ergebnisse und wie die Biologie gefördert werden kann. *Orthop. Trauma.* 2023; 37:161–169. DOI: 10.1016/j.mporth.2023.03.004. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Lai W.C., Bohlen H.L., Fackler N.P., Wang D. Osteochondrale Allotransplantate in der Kniechirurgie: Narrative Überprüfung der bisherigen Evidenz. *Orthop. Res. Rev.* 2022;14:263. doi: 10.2147/ORR.S253761. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Gou G.-H., Tseng F.-J., Wang S.-H., Chen P.-J., Shyu J.-F., Weng C.-F., Pan R.-Y. Autologe Chondrozytenimplantation versus Mikrofraktur im Knie: Eine Metaanalyse und systematische Übersichtsarbeit. *Arthrosc. J. Arthrosc. Beziehung. Surg.* 2020; 36:289–303. DOI: 10.1016/j.arthro.2019.06.033. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Dhillon J., Decilveo A.P., Kraeutler M.J., Belk J.W., McCulloch P.C., Scillia A.J. Die autologe Chondrozytenimplantation der dritten Generation (Zellen, die in der Kollagenmembran kultiviert werden) ist der Mikrofraktur bei fokalen chondralen Defekten des Kniegelenks überlegen: Systematische Überprüfung und Metaanalyse. *Arthrosc. J. Arthrosc. Beziehung. Surg.* 2022; 38:2579–2586. DOI: 10.1016/j.arthro.2022.02.011. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Liu X., Yu H., Wang L., Huang Z., Haq F., Teng L., Jin M., Ding B. Jüngste Fortschritte bei der Entwicklung und Anwendung von Hydrogel-Klebstoffen. *Rechtsanwalt Mater. Schnittstellen.* 2022;9:2101038. DOI: 10.1002/admi.202101038. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Reddy M.S.B., Ponnamma D., Choudhary R., Sadasivuni K.K. Ein vergleichender Überblick über natürliche und synthetische Biopolymer-Verbundgerüste. *Polymere.* 2021;13:1105. DOI: 10.3390/Polym13071105. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Puertas-Bartolomé M., Mora-Boza A., García-Fernández L. Neue Biofabrikationstechniken: Ein Überblick über natürliche Polymere für biomedizinische Anwendungen. *Polymere.* 2021;13:1209. DOI: 10.3390/Polym13081209. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Lin X., Wang J., Wu X., Luo Y., Wang Y., Zhao Y. Aus dem Meer gewonnene Hydrogele für biomedizinische Anwendungen. *Mutter.* 2023;33:2211323. DOI: 10.1002/adfm.202211323. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Kim J., Lee C., Ryu J.H. Adhäsive Catechol-konjugierte Hyaluronsäure für biomedizinische Anwendungen: Ein kleiner Überblick. *Appl. Sci.* 2020;11:21. doi: 10.3390/app11010021. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Zahedi Tehrani T., Irani S., Ardeshirylajimi A., Seyedjafari E. Natural based hydrogels promote chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2024;12:1363241. doi: 10.3389/fbioe.2024.1363241. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Sánchez-Téllez D.A., Téllez-Jurado L., Rodríguez-Lorenzo L.M. Hydrogels for cartilage regeneration, from polysaccharides to hybrids. *Polymers.* 2017;9:671. doi: 10.3390/polym9120671. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Li L., Yu F., Zheng L., Wang R., Yan W., Wang Z., Xu J., Wu J., Shi D., Zhu L. Natural hydrogels for cartilage regeneration: Modification, preparation and application. *J. Orthop. Transl.* 2019;17:26–41. doi: 10.1016/j.jot.2018.09.003. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Wasyleczko M., Sikorska W., Chwojnowski A. Review of synthetic and hybrid scaffolds in cartilage tissue engineering. *Membranes.* 2020;10:348. doi: 10.3390/membranes10110348. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Vasile C., Pamfil D., Stoleru E., Baican M. New developments in medical applications of hybrid hydrogels containing natural polymers. *Molecules.* 2020;25:1539. doi: 10.3390/molecules25071539. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Rana M.M., De la Hoz Siegler H. Evolution of Hybrid Hydrogels: Next-Generation Biomaterials for Drug Delivery and Tissue Engineering. *Gels.* 2024;10:216. doi: 10.3390/gels10040216. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

43. Yuk H., Zhang T., Lin S., Parada G.A., Zhao X. Tough bonding of hydrogels to diverse non-porous surfaces. *Nat. Mater.* 2016;15:190–196. doi: 10.1038/nmat4463. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Karami P., Nasrollahzadeh N., Wyss C., O’Sullivan A., Broome M., Procter P., Bourban P.E., Moser C., Pioletti D.P. An Intrinsically-Adhesive Family of Injectable and Photo-Curable Hydrogels with Functional Physicochemical Performance for Regenerative Medicine. *Macromol. Rapid Commun.* 2021;42:2000660. doi: 10.1002/marc.202000660. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Karami P., Wyss C.S., Khoushabi A., Schmocker A., Broome M., Moser C., Bourban P.-E., Pioletti D.P. Composite double-network hydrogels to improve adhesion on biological surfaces. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018;10:38692–38699. doi: 10.1021/acsami.8b10735. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Yang J., Bai R., Chen B., Suo Z. Hydrogel adhesion: A supramolecular synergy of chemistry, topology, and mechanics. *Adv. Funct. Mater.* 2020;30:1901693. doi: 10.1002/adfm.201901693. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Zhang X., Shi L., Xiao W., Wang Z., Wang S. Design of Adhesive Hemostatic Hydrogels Guided by the Interfacial Interactions with Tissue Surface. *Adv. NanoBiomed Res.* 2023;3:2200115. doi: 10.1002/anbr.202200115. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Bovone G., Dudaryeva O.Y., Marco-Dufort B., Tibbitt M.W. Engineering hydrogel adhesion for biomedical applications via chemical design of the junction. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2021;7:4048–4076. doi: 10.1021/acsbiomaterials.0c01677. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Xu K., Wu X., Zhang X., Xing M. Bridging wounds: Tissue adhesives’ essential mechanisms, synthesis and characterization, bioinspired adhesives and future perspectives. *Burn. Trauma.* 2022;10:tkac033. doi: 10.1093/burnst/tkac033. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Xiao Z., Li Q., Liu H., Zhao Q., Niu Y., Zhao D. Adhesion mechanism and application progress of hydrogels. *Eur. Polym. J.* 2022;173:111277. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2022.111277. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Ho M.H., van Hilst Q., Cui X., Ramaswamy Y., Woodfield T., Rnjak-Kovacina J., Wise S.G., Lim K.S. From Adhesion to Detachment: Strategies to Design Tissue-Adhesive Hydrogels. *Adv. NanoBiomed Res.* 2024;4:2300090. doi: 10.1002/anbr.202470021. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Wang G., Liu Y., Zu B., Lei D., Guo Y., Wang M., Dou X. Reversible adhesive hydrogel with enhanced sampling efficiency boosted by hydrogen bond and van der Waals force for visualized detection. *Chem. Eng. J.* 2023;455:140493. doi: 10.1016/j.cej.2022.140493. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Omar J., Ponsford D., Dreiss C.A., Lee T.C., Loh X.J. Supramolecular hydrogels: Design strategies and contemporary biomedical applications. *Chem. Asian J.* 2022;17:e202200081. doi: 10.1002/asia.202200081. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Zhou S., Bei Z., Wei J., Yan X., Wen H., Cao Y., Li H. Mussel-inspired injectable chitosan hydrogel modified with catechol for cell adhesion and cartilage defect repair. *J. Mater. Chem. B.* 2022;10:1019–1030. doi: 10.1039/D1TB02241E. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Gowda A.H., Bu Y., Kudina O., Krishna K.V., Bohara R.A., Eglin D., Pandit A. Design of tunable gelatin-dopamine based bioadhesives. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020;164:1384–1391. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.195. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Rahimnejad M., Zhong W. Mussel-inspired hydrogel tissue adhesives for wound closure. *RSC Adv.* 2017;7:47380–47396. doi: 10.1039/C7RA06743G. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Li J., Celiz A., Yang J., Yang Q., Wamala I., Whyte W., Seo B., Vasilyev N., Vlassak J., Suo Z. Robuste Klebstoffe für verschiedene nasse Oberflächen. *Wissenschaft.* 2017; 357:378–381. DOI: 10.1126/science.aah6362. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Rose S., PrevotEAU A., Elzière P., Hourdet D., Marcellan A., Leibler L. Nanopartikellösungen als Klebstoffe für Gele und biologische Gewebe. *Natur.* 2014; 505:382–385. DOI: 10.1038/nature12806. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

59. Rana V.K., Karami P., Nasrollahzadeh N., Pioletti D.P. Nano-Oberflächenheterogenitäten von Partikeln modulieren die makroskopischen Eigenschaften von Hydrogelen. *Schnittstellen*. 2023;10:2202248. DOI: 10.1002/admi.202202248. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Yuk H., Varela C.E., Nabzdyk C.S., Mao X., Padera R.F., Roche E.T., Zhao X. Trockenes doppelseitiges Klebeband zum Verkleben von Feuchttüchern und Geräten. *Natur*. 2019; 575:169–174. DOI: 10.1038/S41586-019-1710-5. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Yi H., Lee S.H., Seong M., Kwak M.K., Jeong H.E. Bioinspirierte reversible Hydrogel-Klebstoffe für nasse und Unterwasseroberflächen. *J. Mater. Chem. B*. 2018; 6:8064–8070. DOI: 10.1039/C8TB02598C. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Yang S.Y., O'Cearbhaill E.D., Sisk G.C., Park K.M., Cho W.K., Villiger M., Bouma B.E., Pomahac B., Karp J.M. Ein bio-inspirierter, quellfähiger Mikronadelkleber für die mechanische Verzahnung mit dem Gewebe. *Nat. Commun.* 2013;4:1702. DOI: 10.1038/ncomms2715. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Jeon E.Y., Lee J., Kim B.J., Joo K.I., Kim K.H., Lim G., Cha H.J. Bio-inspiriertes, quellbares, hydrogelbildendes, doppellagiges selbstklebendes Mikronadel-Proteinpflaster für den regenerativen inneren/externen chirurgischen Verschluss. *Biomaterialien*. 2019;222:119439. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119439. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Karami P., Rana V.K., Zhang Q., Boniface A., Guo Y., Moser C., Pioletti D.P. NIR Lichtvermittelte Photohärtung von adhäsiven Hydrogelen für die nichtinvasive Gewebereparatur durch Aufwärtskonversionsoptogenese. *Biomakromoleküle*. 2022; 23:5007–5017. DOI: 10.1021/acs.biomac.2c00811. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Duan W.-L., Zhang L.-N., Bohara R., Martin-Saldaña S., Yang F., Zhao Y.-Y., Xie Y., Bu Y.-Z., Pandit A. Adhäsive Hydrogele bei Arthrose: Vom Design bis zur Anwendung. *Mil. Med. Res.* 2023;10:4. DOI: 10.1186/S40779-022-00439-3. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Gao W., Chen K., He W., Zhao S., Cui D., Tao C., Xu Y., Xiao X., Feng Q., Xia H. Synergistische Förderung der Chondrogenese und arthroskopische Wiederherstellung des Gelenkknorpels durch injizierbares, mit zwei Medikamenten beladenes sulfatiertes Hyaluronsäure-Hydrogel für die Stammzelltherapie. *Compos. Teil B Eng.* 2023;263:110857. DOI: 10.1016/J.compositesb.2023.110857. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Cui P., Pan P., Qin L., Wang X., Chen X., Deng Y., Zhang X. Nanotechnologisch hergestellte Hydrogele als biomimetische extrazelluläre 3D-Matrix mit injizierbarer und anhaltender Verabreichungsfähigkeit für die Knorpelregeneration. *Bioact. Mutter*. 2023; 19:487–498. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.03.032. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Wei J., Ran P., Li Q., Lu J., Zhao L., Liu Y., Li X. Hierarchically structured injectable hydrogels with loaded cell spheroids for cartilage repairing and osteoarthritis treatment. *Chem. Eng. J.* 2022;430:132211. doi: 10.1016/j.cej.2021.132211. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Roelofs A., Rocke J., De Bari C. Cell-based approaches to joint surface repair: A research perspective. *Osteoarthr. Cartil.* 2013;21:892–900. doi: 10.1016/j.joca.2013.04.008. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Mumme M., Barbero A., Miot S., Wixmerten A., Feliciano S., Wolf F., Asnaghi A.M., Baumhoer D., Bieri O., Kretzschmar M. Nasal chondrocyte-based engineered autologous cartilage tissue for repair of articular cartilage defects: An observational first-in-human trial. *Lancet*. 2016;388:1985–1994. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31658-0. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Luo Z., Jiang L., Xu Y., Li H., Xu W., Wu S., Wang Y., Tang Z., Lv Y., Yang L. Mechano growth factor (MGF) and transforming growth factor (TGF)- β 3 functionalized silk scaffolds enhance articular hyaline cartilage regeneration in rabbit model. *Biomaterials*. 2015;52:463–475. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.01.001. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

72. Tischer T, Bode G, Buhs M, Marquass B, Nehrer S, Vogt S, Zinser W, Angele P, Spahn G, Welsch G.H. Platelet-rich plasma (PRP) as therapy for cartilage, tendon and muscle damage–German working group position statement. *J. Exp. Orthop.* 2020;7:1–11. doi: 10.1186/s40634-020-00282-2. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
73. Liang Y, Li J, Wang Y, He J, Chen L, Chu J, Wu H. Platelet rich plasma in the repair of articular cartilage injury: A narrative review. *Cartilage.* 2022;13:19476035221118419. doi: 10.1177/19476035221118419. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
74. Wan J, He Z, Peng R, Wu X, Zhu Z, Cui J, Hao X, Chen A, Zhang J, Cheng P. Injectable photocrosslinking spherical hydrogel-encapsulated targeting peptide-modified engineered exosomes for osteoarthritis therapy. *J. Nanobiotechnol.* 2023;21:284. doi: 10.1186/s12951-023-02050-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
75. Bédouet L, Moine L, Pascale F, Nguyen V-N, Labarre D, Laurent A. Synthesis of hydrophilic intra-articular microspheres conjugated to ibuprofen and evaluation of anti-inflammatory activity on articular explants. *Int. J. Pharm.* 2014;459:51–61. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.11.004. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
76. García-Fernández L, Olmeda-Lozano M, Benito-Garzón L, Pérez-Caballer A, San Román J, Vázquez-Lasa B. Injectable hydrogel-based drug delivery system for cartilage regeneration. *Mater. Sci. Eng. C.* 2020;110:110702. doi: 10.1016/j.msec.2020.110702. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
77. Xiang H, Zhang C, Xiong Y, Wang Y, Pu C, He J, Chen L, Jiang K, Zhao W, Yang H. MMP13-responsive hydrogel microspheres for osteoarthritis treatment by precise delivery of celecoxib. *Mater. Des.* 2024;241:112966. doi: 10.1016/j.matdes.2024.112966. [DOI] [Google Scholar]
78. Yi J, Liu Y, Xie H, An H, Li C, Wang X, Chai W. Hydrogels for the treatment of rheumatoid arthritis. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022;10:1014543. doi: 10.3389/fbioe.2022.1014543. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
79. Oliveira I.M, Fernandes D.C, Cengiz I.F, Reis R.L, Oliveira J.M. Hydrogels in the treatment of rheumatoid arthritis: Drug delivery systems and artificial matrices for dynamic in vitro models. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2021;32:74. doi: 10.1007/s10856-021-06547-1. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
80. Bao W, Li M, Yang Y, Wan Y, Wang X, Bi N, Li C. Advancements and frontiers in the high performance of natural hydrogels for cartilage tissue engineering. *Front. Chem.* 2020;8:53. doi: 10.3389/fchem.2020.00053. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
81. Wang Q.-S, Xu B.-X, Fan K.-J, Fan Y.-S, Teng H, Wang T.-Y. Dexamethasone-loaded thermo-sensitive hydrogel attenuates osteoarthritis by protecting cartilage and providing effective pain relief. *Ann. Transl. Med.* 2021;9:1120. doi: 10.21037/atm-21-684. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
82. Chen K, Li S, Yuan F, Sun P, Zhang Y. GEL-MAN hydrogel loaded with triamcinolone acetonide for the treatment of osteoarthritis. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;8:872. doi: 10.3389/fbioe.2020.00872. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
83. Wang C.-Z, Eswaramoorthy R, Lin T.-H, Chen C.-H, Fu Y.-C, Wang C.-K, Wu S.-C, Wang G.-J, Chang J.-K, Ho M.-L. Enhancement of chondrogenesis of adipose-derived stem cells in HA-PNIPAAm-CL hydrogel for cartilage regeneration in rabbits. *Sci. Rep.* 2018;8:10526. doi: 10.1038/s41598-018-28893-x. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
84. Seidlits S.K, Khaing Z.Z, Petersen R.R, Nickels J.D, Vanscoy J.E, Shear J.B, Schmidt C.E. The effects of hyaluronic acid hydrogels with tunable mechanical properties on neural progenitor cell differentiation. *Biomaterials.* 2010;31:3930–3940. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.125. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
85. Ju X, Liu X, Zhang Y, Chen X, Chen M, Shen H, Feng Y, Liu J, Wang M, Shi Q. A photo-crosslinked proteinogenic hydrogel enabling self-recruitment of endogenous TGF- β 1 for cartilage regeneration. *Smart Mater. Med.* 2022;3:85–93. doi: 10.1016/j.smaim.2021.12.002. [DOI] [Google Scholar]

86. Akkiraju H, Bonor J, Nohe A. CK2. 1, a novel peptide, induces articular cartilage formation in vivo. *J. Orthop. Res.* 2017;35:876–885. doi: 10.1002/jor.23342. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
87. Liu X., Yang Y., Niu X., Lin Q., Zhao B., Wang Y., Zhu L. Ein in situ photovernetzter, plättchenreicher, plasmakomplexierter Hydrogelkleber mit Wachstumsfaktor-kontrollierter Freisetzungsfähigkeit zur Förderung der Reparatur von Knorpeldefekten. *Acta Biomater.* 2017; 62:179–187. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.05.023. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
88. Haseeb A., Kc R., Angelozzi M., de Charleroy C., Rux D., Tower R.J., Yao L., Pellegrino da Silva R., Pacifici M., Qin L. SOX9 hält Wachstumsfugen und Gelenkknorpel gesund, indem es die Chondrozytendifferenzierung/osteoblastische Redifferenzierung hemmt. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021; 118:d2019152118. DOI: 10.1073/PNAS.2019152118. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
89. Rey-Rico A., Babicz H., Madry H., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C., Cucchiari M. Supramolekulare Polypseudorotaxan-Gele für die kontrollierte Verabreichung von rAAV-Vektoren in menschlichen mesenchymalen Stammzellen für die regenerative Medizin. *Int. J. Pharm.* 2017; 531:492–503. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.050. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
90. Luo D., Zhu H., Li S., Wang Z., Xiao J. Aus mesenchymalen Stammzellen gewonnene Exosomen als vielversprechende zellfreie Therapie für Kniearthrose. *Vorder- Bioeng. Biotechnologie.* 2024;12:1309946. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1309946. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
91. Atwal A., Dale T.P., Snow M., Forsyth N.R., Davoodi P. Injizierbare Hydrogele: Eine aufkommende therapeutische Strategie für die Knorpelregeneration. *Adv. Kolloid Interface Sci.* 2023;321:103030. doi: 10.1016/j.cis.2023.103030. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
92. Zhu Y., Sun Y., Rui B., Lin J., Shen J., Xiao H., Liu X., Chai Y., Xu J., Yang Y. Ein photogeglühtes körniges Hydrogel, das die Regeneration des hyalinen Knorpels durch Verbesserung des chondrogenen Phänotyps erleichtert. *ACS Appl. Mater. Schnittstellen.* 2022; 14:40674–40687. DOI: 10.1021/acsami.2c11956. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
93. Wei P., Ma Y., Qin K., Fan Z. Ein 3D-gedrucktes biomimetisches Gerüst für die Knorpelregeneration mit Gleit-, Trag- und Adhäsionseigenschaften. *Tribol. Int.* 2024;192:109328. DOI: 10.1016/J.Triboint.2024.109328. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
94. Li J., Chen G., Xu X., Abdou P., Jiang Q., Shi D., Gu Z. Fortschritte bei injizierbaren Gerüsten auf Hydrogelbasis für die Knorpelregeneration. *Regen. Biomater.* 2019; 6:129–140. DOI: 10.1093/RB/RBZ022. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
95. Sharma B., Fermanian S., Gibson M., Unterman S., Herzka D.A., Cascio B., Coburn J., Hui A.Y., Marcus N., Gold G.E. Menschliche Knorpelreparatur mit einem photoreaktiven Klebstoff-Hydrogel-Komposit. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5:167ra166. doi: 10.1126/scitranslmed.3004838. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
96. Wyss C.S., Karami P., Demongeot A., Bourban P.-E., Pioletti D.P. Körnige Hydrogele aus Seide, selbstverstärkt mit regenerierten Seidenfibrinfasern. *Weiche Materie.* 2021; 17:7038–7046. DOI: 10.1039/D1SM00585E. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
97. Wyss C.S., Karami P., Bourban P.-E., Pioletti D.P. Hybrid-Granulathydrogele: Kombination von Kompositen und Mikrogelen für erweiterte Bereiche von Materialeigenschaften. *Weiche Materie.* 2020; 16:3769–3778. DOI: 10.1039/D0SM00213E. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
98. Irwin R.M., Gao T., Boys A.J., Ortved K., Cohen I., Bonassar L.J. Microscale strain mapping demonstrates the importance of interface slope in the mechanics of cartilage repair. *J. Biomech.* 2021;114:110159. doi: 10.1016/j.jbiomech.2020.110159. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
99. Komeili A., Luqman S., Federico S., Herzog W. Effect of cracks on the local deformations of articular cartilage. *J. Biomech.* 2020;110:109970. doi: 10.1016/j.jbiomech.2020.109970. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

100. Shapiro F, Koide S, Glimcher M.J. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *JBSJ*. 1993;75:532–553. doi: 10.2106/00004623-199304000-00009. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Getgood A, Henson F, Skelton C., Brooks R, Guehring H, Fortier L.A., Rushton N. Osteochondral tissue engineering using a biphasic collagen/GAG scaffold containing rhFGF18 or BMP-7 in an ovine model. *J. Exp. Orthop*. 2014;1:1–11. doi: 10.1186/s40634-014-0013-x. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Pabbruwe M.B., Esfandiari E., Kafienah W., Tarlton J.F., Hollander A.P. Induction of cartilage integration by a chondrocyte/collagen-scaffold implant. *Biomaterials*. 2009;30:4277–4286. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.02.052. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Monaco G., El Haj A.J., Alini M., Stoddart M.J. Ex vivo systems to study chondrogenic differentiation and cartilage integration. *J. Funct. Morphol. Kinesiol*. 2021;6:6. doi: 10.3390/jfmk6010006. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Link J.M., Hu J.C., Athanasiou K.A. Chondroitinase ABC enhances integration of self-assembled articular cartilage, but its dosage needs to be moderated based on neocartilage maturity. *Cartilage*. 2021;13:672S–683S. doi: 10.1177/1947603520918653. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Gilbert S.J., Singhrao S.K., Khan I.M., Gonzalez L.G., Thomson B.M., Burdon D., Duance V.C., Archer C.W. Enhanced tissue integration during cartilage repair in vitro can be achieved by inhibiting chondrocyte death at the wound edge. *Tissue Eng. Part A*. 2009;15:1739–1749. doi: 10.1089/ten.tea.2008.0361. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Sahar J., Amin E., Fatemeh Z. New Insights into Cartilage Tissue Engineering: Improvement of Tissue-Scaffold Integration to Enhance Cartilage Regeneration. *Biomed. Res. Int*. 2022;25:7638245. doi: 10.1155/2022/7638245. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Van de Breevaart Bravenboer J., In der Maur C.D., Bos P.K., Feenstra L., Verhaar J.A., Weinans H., van Osch G.J. Improved cartilage integration and interfacial strength after enzymatic treatment in a cartilage transplantation model. *Arthritis Res. Ther*. 2004;6:1–8. doi: 10.1186/ar1216. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Bos P, DeGroot J., Budde M., Verhaar J., Van Osch G. Specific enzymatic treatment of bovine and human articular cartilage: Implications for integrative cartilage repair. *Arthritis Rheum. Off. J. Am. Coll. Rheumatol*. 2002;46:976–985. doi: 10.1002/art.10208. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Silverman R.P., Bonasser L., Passaretti D., Randolph M.A., Yaremchuk M.J. Adhesion of tissue-engineered cartilage to native cartilage. *Plast. Reconstr. Surg*. 2000;105:1393–1398. doi: 10.1097/00006534-200004040-00019. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Kim H.T., Teng M.S., Dang A.C. Chondrocyte apoptosis: Implications for osteochondral allograft transplantation. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2008;466:1819–1825. doi: 10.1007/s11999-008-0304-6. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Cohen I., Melamed E., Robinson D., Nevo Z. Repair of articular cartilage lesions in aged chickens by allogeneic transplantation of fresh embryonic epiphyses. *Arch. Orthop. Trauma Surg*. 2007;127:763–768. doi: 10.1007/s00402-006-0204-8. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Altan E., Aydin K., Erkocak O., Senaran H., Ugras S. The effect of platelet-rich plasma on osteochondral defects treated with mosaicplasty. *Int. Orthop*. 2014;38:1321–1328. doi: 10.1007/s00264-013-2275-9. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Theodoropoulos J.S., DeCroos A.J., Petrera M., Park S., Kandel R.A. Mechanical stimulation enhances integration in an in vitro model of cartilage repair. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc*. 2016;24:2055–2064. doi: 10.1007/s00167-014-3250-8. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. DiMicco M., Waters S., Akeson W., Sah R. Integrative articular cartilage repair: Dependence on developmental stage and collagen metabolism. *Osteoarthr. Cartil*. 2002;10:218–225. doi:

10.1053/joca.2001.0502. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

115. Hunziker E.B., Kapfinger E., Müller M. Removal of proteoglycans from the surface of defects in articular cartilage transiently enhances coverage by repair cells. *J. Bone Jt. Surg. Br. Vol.* 1998;80:144–150. doi: 10.1302/0301-620X.80B1.0800144. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

116. Wang C.-C., Yang K.-C., Lin K.-H., Liu Y.-L., Yang Y.-T., Kuo T.-F., Chen I.-H. Expandable scaffold improves integration of tissue-engineered cartilage: An in vivo study in a rabbit model. *Tissue Eng. Part A.* 2016;22:873–884. doi: 10.1089/ten.tea.2015.0510. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

117. Wang D.-A., Varghese S., Sharma B., Strehin I., Fermanian S., Gorham J., Fairbrother D.H., Cascio B., Elisseff J.H. Multifunctional chondroitin sulphate for cartilage tissue–biomaterial integration. *Nat. Mater.* 2007;6:385–392. doi: 10.1038/nmat1890. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

118. Khan I.M., Gilbert S.J., Singhrao S., Duance V.C., Archer C.W. Cartilage integration: Evaluation of the reasons for failure of integration during cartilage repair. A review. *Eur Cell Mater.* 2008;16:26–39. doi: 10.22203/eCM.v016a04. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

119. Teng L., Chen Y., Jia Y.-G., Ren L. Supramolecular and dynamic covalent hydrogel scaffolds: From gelation chemistry to enhanced cell retention and cartilage regeneration. *J. Mater. Chem. B.* 2019;7:6705–6736. doi: 10.1039/C9TB01698H. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

120. Dehne T., Zehbe R., Krüger J.P., Petrova A., Valbuena R., Sittinger M., Schubert H., Ringe J. A method to screen and evaluate tissue adhesives for joint repair applications. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2012;13:1–9. doi: 10.1186/1471-2474-13-175. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

121. Kazusa H., Nakasa T., Shibuya H., Ohkawa S., Kamei G., Adachi N., Deie M., Nakajima N., Hyon S.-H., Ochi M. Strong adhesiveness of a new biodegradable hydrogel glue, LYDEX, for use on articular cartilage. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* 2013;11:180–186. doi: 10.5301/JABFM.5000164. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

122. Yang Y., Zhao X., Wang S., Zhang Y., Yang A., Cheng Y., Chen X. Ultra-durable cell-free bioactive hydrogel with fast shape memory and on-demand drug release for cartilage regeneration. *Nat. Commun.* 2023;14:7771. doi: 10.1038/s41467-023-43334-8. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

123. Liu J., Lin S., Liu X., Qin Z., Yang Y., Zang J., Zhao X. Fatigue-resistant adhesion of hydrogels. *Nat. Commun.* 2020;11:1071. doi: 10.1038/s41467-020-14871-3. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

124. Wei K., Senturk B., Matter M.T., Wu X., Herrmann I.K., Rottmar M., Toncelli C. Mussel-inspired injectable hydrogel adhesive formed under mild conditions features near-native tissue properties. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2019;11:47707–47719. doi: 10.1021/acsami.9b16465. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

125. Qiu H., Deng J., Wei R., Wu X., Chen S., Yang Y., Gong C., Cui L., Si Z., Zhu Y. A lubricant and adhesive hydrogel cross-linked from hyaluronic acid and chitosan for articular cartilage regeneration. *Int. J. Biol. Macromol.* 2023;243:125249. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125249. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

126. Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Lap-Shear by Tension Loading. ASTM; West Conshohocken, PA, USA: 2015. [Google Scholar]

127. Karami P., Stampoultzis T., Guo Y., Pioletti D.P. Ein Leitfaden zur präklinischen Bewertung von Hydrogel-basierten Geräten zur Behandlung von Knorpelläsionen. *Acta Biomater.* 2023; 158:12–31. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.01.015. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

128. Øvrebø Ø., Perale G., Wojciechowski J.P., Echalièr C., Jeffers J.R., Stevens M.M., Haugen H.J., Rossi F. Design und klinische Anwendung von injizierbaren Hydrogelen für die muskuloskeletale Therapie. *Bioeng. Übers. Med.* 2022; 7:E10295. DOI: 10.1002/BTM2.10295. [DOI] [PMC-freier Artikel] [PubMed] [Google Scholar]

129. Moran C.J., Ramesh A., Brama P.A., O'Byrne J.M., O'Brien F.J., Levingstone T.J. Die Vorteile und Grenzen von Tiermodellen für die translationale Forschung in der Knorpelreparatur. *J. Exp. Orthop.* 2016; 3:1–12. DOI: 10.1186/S40634-015-0037-X. [DOI] [PMC-freier Artikel] [PubMed] [Google Scholar]

130. Europäische Arzneimittel-Agentur . Leitlinie zum risikobasierten Ansatz gemäß Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG für Arzneimittel für neuartige Therapien. EMA; Amsterdam, Niederlande: 2014. [[Google Scholar](#)]
131. Jagadeeswaran I., Palani N., Lakshmanan G. Handbuch für Richtlinien und Vorschriften für Medizinprodukte. Springer; Berlin/Heidelberg, Deutschland: 2022. FDA-CFR Titel 21-Lebensmittel und Arzneimittel: Teile 800 bis 1299; S. 189–236. [[Google Scholar](#)]
132. Europäische Arzneimittel-Agentur . EMA-Leitlinie für humanzellbasierte Arzneimittel, EMEA/CHMP/410869/2006. EMA; Amsterdam, Niederlande: 2008. [[Google Scholar](#)]
133. Leitlinien der Europäischen Kommission zur Guten Herstellungspraxis speziell für Arzneimittel für neuartige Therapien. Eur. Comm. J. 2017; 4:1-32. [[Google Scholar](#)]