



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

**STUDIUL COMPREHENSIV AL EFECTULUI TERAPIILOR
REGENERATIVE ÎN TRATAMENTUL COMPLEXULUI
LEZIONAL CARTILAJ/MENISC ȘI AL TENDINOPATIILOR**

DOCTORAND

Lăzărescu E.C. Adrian Emil

Conducător științific:

Prof. Dr. Pătrașcu Jenel Marian

Timisoara

2020

MOTIVATIE

Motivația studiului de față este de a aduce informații suplimentare cunoașterii actuale în domeniul terapiilor regenerative, dar cu elemente de noutate constând în simularea unui context clinic specific : se intervine chirurgical pentru leziune de menisc (diagnosticată pre-operator), iar în timpul intervenției se descoperă o leziune de cartilaj (ce nu a fost evidentă imagistic RMN) care trebuie abordată.

Obiectivele principale ale cercetării sunt următoarele:

- Demonstrarea potențialului regenerativ al celor două terapii, respectiv PRP și BMAC la nivelul complexului lezional cartilaj /menisc (status post-menisectomie) cu simularea în condiții experimentale a unei situații întâlnite frecvent în clinică și fără soluții satisfăcătoare la momentul actual.
- Demonstrarea rolului profilactic al acestor terapii în evoluția și progresia condropatiei spre gonartroză la o vârstă relativ tânără.
- Studiul comparativ al rezultatelor, folosind două tehnici regenerative diferite și anume concentrarea aspiratului de măduvă hematogenă recoltată de la nivelul crestei iliace, și concentrarea plachetelor sanguine prin centrifugarea sângelui cu obținerea PRP.
- Evaluarea efectului terapiei PRP în managementul unei patologii extrem de dificil de abordat și anume tendinopatiile recalcitrante, necompliante la măsuri conservatoare de tratament.
- Propunerea microscopiei confocale ca tehnică extrem de eficientă în evaluarea suprafeței articulare cu posibilitatea evaluării reconstrucțiilor 3D ale suprafețelor în vederea evaluării capacității de remodelare a acestor terapii asupra cartilajului.

Abordarea de față este una originală prin realizarea unui *studiu comparativ al celor două tehnici regenerative*. Principalul element de noutate constă în simularea experimentală *in vivo* a unui complex lezional întâlnit frecvent în practică și anume : traumatismul complex de genunchi care include o leziune de menisc, o leziune de cartilaj și uneori leziuni ligamentare asociate. Administrarea acestor terapii s-a realizat după tratamentul chirurgical al leziunii de menisc, prin menisectomie parțială a meniscului intern, pentru a simula situația operatorie în care la momentul intervenției chirurgicale pentru leziunea de menisc se stabilește diagnosticul de leziune osteocondrală. Perioada de recuperare și vindecare până la momentul recoltării și studiului articulațiilor este de 6 luni. Metoda principală de studiu al remodelării osteochondrale

și vindecării leziunii de cartilaj este microscopia confocală cu reconstrucția 3D a suprafeței articulare în zona defectului de cartilaj și obținerea unor imagini fidele și reprezentative pentru eficiența acestor terapii în procesul de vindecare și remodelare a suprafeței articulare. Calitatea suprafeței articulare la finalul procesului de vindecare este în strânsă relație biomecanică cu rezultatul funcțional pe termen lung la nivelul articulației afectate.

PARTEA GENERALĂ

Partea generală tratează stadiul actual al cunoașterii dar și realitatea clinică în cazul patologiei de cartilaj, cu opțiunile terapeutice unanim acceptate în prezent.

Medicina regenerativă se dezvoltă într-un ritm alert în ultimele decenii, fiind deopotrivă promovată de către comunitatea medicală și susținută de industria farmaceutică. Definiția medicinei regenerative este tratamentul unor patologii prin angrenarea abilității proprii organismului de vindecare și potențarea la maxim a acestui răspuns fiziologic prin diverse metode de concentrare a enzimelor și factorilor biochimici implicate în acest proces, administrare la locul leziunii sau structurii lezate, scopul final fiind o vindecare mai rapidă și de preferat prin țesut sănătos regenerat și nu țesut cicatricial sau fibroză.

Obiectivul final al medicinei regenerative este îmbunătățirea performanței organismului uman, unii oameni de știință mergând până la ideea de creștere a duratei de viață. Dezvoltarea accelerată a acestui domeniu a dus la o neconcordanță între disponibilitatea acestor terapii pentru clinicieni și pacienți și lipsa unor reglementări clare în ceea ce privește protocoalele terapeutice. Absența reglementărilor cu privire la stabilirea indicației, protocolul de administrare, protocol fix de recoltare, protocolul de prelucrare /centrifugare, va duce la întârzierea obținerii unor dovezi obiective care să confirme eficiența acestor terapii drept alternative viabile în tratamentul afecțiunilor musculo-scheletale frecvent întâlnite în ortopedie și traumatologie. Standardizarea condițiilor de aplicare a acestor terapii reprezintă actual o necesitate stringentă potrivit conceptului de medicină bazată pe dovezi.

Deși utilizarea acestor tehnici este foarte populară și în alte specialități chirurgicale, cea mai importantă fiind chirurgia plastică, sau chiar stomatologia, cu diverse variante de utilizare a produșilor biologici, ortopedia adoptă cu reticență terapiile regenerative datorită lipsei de evidență pe termen lung a efectelor la nivel articular. Cu siguranță în perioada următoare tratamentele biologice vor deveni foarte populare iar indicația de aplicare va deveni tot mai diversă odată cu câștigarea încrederii chirurgului ortoped.

Studii încep să raporteze rezultate favorabile în tratamentul patologiei cronice de tendon, un exemplu clasic fiind tendonul mușchiului supraspinos de la nivelul umărului, sau ca tratament adjuvant în reconstrucția tendonului Ahile când la finalul intervenției chirurgicale se infiltrează tendonul cu plasmă îmbogățită în plachete (PRP) pentru accelerarea vindecării, dar și în alte patologii complexe care pun probleme majore ortopedului cum ar fi pseudartrozele sau defectele masive de țesut osos.

Plasma bogată în plachete sau PRP este folosită de câteva decenii pentru a facilita vindecarea țesuturilor în cursul intervențiilor chirurgicale. În prezent injectarea percutanată pentru diverse patologii a devenit o practică relativ uzuală, fiind următoarea etapă firească după rezultatele obținute în diversele specialități chirurgicale. Afecțiunile în care se utilizează sunt artroza, tendinopatii, condropatii, rupturi ligamentare, musculare etc. deși dovezile științifice sunt limitate privind efectul real biologic al PRP. De asemenea, variații în protocolul de preparare și cel de administrare pot afecta rezultatele, astfel că o standardizare a acestei terapii este necesară odată cu îmbogățirea evidențelor științifice ale efectelor PRP. În domeniul ortopediei și traumatologiei terapia PRP pare să devină o opțiune viabilă în anumite patologii în care măsurile terapeutice actuale nu sunt satisfăcătoare cum ar fi diverse forme de tendinopatii din care amintim: tendinopatia cronică de supraspinos, tendinopatia cronică de tendon Ahile, dar poate cel mai interesant, o constituie patologia cartilajului sau domeniul condropatiilor. Patologia cartilajului pune dificultăți de tratament dintotdeauna și încă nu se prefigurează soluții clare în viitorul apropiat.

Contribuția studiului realizat în definirea unui loc anume al terapiilor regenerative în arsenalul chirurgului ortoped constă în preluarea unui context clinic post-traumatic familiar chirurgiei artroscopice a genunchiului și evaluarea comparativă a rezultatelor obținute folosind cele două tehnici. Contextul clinic cu indicație potențială de aplicare a terapiilor regenerative constă în asocierea statusului post-menisectomie parțială, cu osteocondrită focală.

Conduita terapeutică în cazul leziunii osteocondrale asociate sau nu unei leziuni de menisc și/sau aparat ligamentar al genunchiului, de obicei în contextul traumatismului sportiv, variază în funcție de numeroși factori mergând de la experiența chirurgului ortoped și gradul unității spitalicești căreia se adresează pacientul, până la factori de ordin economic. Un lucru este cert și anume că până în prezent nu este stabilit un consens sau un protocol standard în managementul acestui complex lezional, fapt datorat în mare parte și lipsei unei opțiuni care să asigure vindecarea leziunii osteocondrale fără urmări pe termen lung asupra articulației.

PARTEA SPECIALĂ

Partea specială cuprinde trei studii realizate în vederea atingerii obiectivelor sus-menționate, după cum urmează:

Primul studiu:

A constat în standardizarea tehnicii de microscopie confocală ca și metodă extrem de valoroasă în descrierea detaliată și studiul suprafeței articulare dar și de stabilire a unui protocol clar de studiu al pieselor osteocartilaginoase. Astfel s-a realizat un studiu de ‘cartografiere’ a capului femural în coxartroza secundară demonstrând regiuni cu suprafață articulară cvasinormală la nivelul polului inferior neportant și la nivelul regiunii posterioare a capului femural parțial portantă, cu ajutorul imaginilor obținute prin intermediul microscopiei confocale. Rezultatele obținute contribuie la baza de cunoștințe care sugerează importanța studiilor suplimentare în sfera procedurilor salvatoare de os fiziologic în favoarea înlocuirii prin artroplastie.

Scopul prezentului studiu a constat în „cartografierea” suprafeței articulare a fragmentelor osteocondrale de la nivelul capului femural uman, în contextul coxartrozei cu indicație chirurgicală. Obiectivul principal al studiului nostru a fost de a demonstra prezența cartilajului cvasi-normal pe o arie semnificativă din suprafața capului femural la pacienții cu indicație pentru endoprotezarea șoldului. Obiectivul secundar a fost de a susține cercetarea în domeniul procedurilor de osteotomie pentru preservarea capului femural natural și amânarea înlocuirii cu endoproteză totală de șold.

În cadrul acestui studiu a fost standardizată metodologia de scanare a suprafeței articulare la nivelul zonelor protante și ne-portante ale capului femural cu ajutorul microscopiei confocale.

Ipoteza de lucru este că, în cazuri atent selecționate, capul femural prezintă regiuni cu suprafață articulară și cartilaj cvazi-normal în zonele non-portante sau parțial portante. Pentru aceste cazuri, artroplastia totală de șold pare o opțiune terapeutică agresivă, mai ales la varste tinere. Ca atare sunt necesare studii inovatoare în domeniul procedurilor salvatoare de os/articulație, pentru ca acești pacienți să beneficieze, chiar și pentru o perioadă limitată de timp, de avantajele articulației biologice.

Microscopia confocală prezintă avantajul studierii suprafeței articulare cu descrierea amănunțită a defectelor de cartilaj, și respectiv, obținerea unor reconstrucții 3D extrem de fidele.

Rezultatele obținute în urma scanării fragmentelor osteocondrale dar și reconstrucția imaginilor 3D susțin fără doar și poate, că această tehnică de analiză a suprafeței de contact este extrem de valoroasă și poate oferi explicații suplimentare în înțelegerea comprehensivă a biomecanicii articulației artrozice.

Pornind de la aceste rezultate preliminare ar putea fi imaginată o tehnică operatorie nouă în care osteotomia să fie realizată la nivel bazicervical, fără implicarea masivului trohanterian și obligatoriu fără luxarea capului femural în cursul intervenției pentru preservarea arterei ligamentului rotund. Deși multe voci ar contesta viabilitatea capului femural în urma osteotomiei bazicervicale care ar întrerupe aportul sanguin pe calea arterelor epifizare cervicale, am identificat două argumente solide care susțin teoretic consolidarea osoasă și viabilitatea capului femural rotat, după cum urmează:

1. preservarea arterei ligamentului rotund care contribuie semnificativ la vascularizația capului femural și ar putea asigura aportul sanguin minim necesar păstrării viabilității capului femural.
2. rata foarte mare de consolidare a fracturii subcapitale în urma reducerii deschise și osteosintezei cu interpunere de grefă recoltată de la nivelul iliacului, cu absenta consolidării în doar 3% din cazuri(74). În cazul osteotomiei timpul scurs de la traumă până la reducere este exclus și reducerea va fi anatomică având în vedere că tranșa de osteotomie crează o linie de „fraktură” perfect plană(elemente care scad și mai mult în teorie, procentul complicațiilor de consolidare).

Un studiu pe model animal poate confirma aceste supoziții teoretice și constituie un proiect viitor de propunere a unei tehnici originale de osteotomie de rotație a capului femural, menită să permită preservare chiar și temporară a articulației naturale, până când vârsta pacientului este „compatibilă” cu propunerea intervenției chirurgicale de artroplastie totală de șold.

Al doilea studiu:

Este pe model animal (iepure), în care au fost incluși 21 de animale repartizate în trei loturi, la care s-a reprodus chirurgical traumatismul complex de genunchi iar ulterior am utilizat cele două tehnici regenerative pentru a observa diferențele în procesul vindecării și remodelării la nivelul suprafeței articulare. La finalul perioadei de supraveghere de 6 luni, articulațiile au fost recoltate și analizate utilizând microscopia confocală. Rezultatele obținute au arătat în premieră națională eficacitatea terapiei cu PRP în context imediat post-traumatic.

Modelul experimental a fost construit în vederea reproducerii în context experimental a unei situații întâlnite relativ frecvent în practica uzuală și anume, asocierea lezională la nivelul genunchiului constând în duo-ul leziune menisc - leziune osteocondrală. La momentul actual defectul osteocondral dintr-un astfel de complex lezional este tratat incomplet sau insuficient dintr-un cumul de motive între care și experiența chirurgului ortoped și nivelul unității spitalicești unde este îngrijit pacientul. Astfel, în cadrul experimentului nostru prima intervenție chirurgicală la nivelul genunchiului a constat în realizarea defectului osteocondral și excizia cornului anterior al meniscului, intervenție la care au fost supuse toate animalele de experiment, la nivelul genunchiului drept, urmând apoi împărțirea aleatorie în loturile de studiu pentru evitarea influențării rezultatelor prin eventuale diferențe între leziunile create.

Au fost incluși în studiu 21 de iepuri adulți achiziționați de la Institutul Cantacuzino și aclimatizați în biobaza Universității de Științe Agricole și Medicină Veterinară a Banatului Timișoara unde s-a realizat partea experimentală cu avizul comisiei de Bioetică al Universității și Avizul Direcției Sanitar Veterinare. Iepurii aparțin rasei Neozelandez alb și au fost selectate animale adulte cu vârsta de >3 ani pentru a replica contextul biologic al adultului și a evita rezultate false datorită rezervei biologice a tineretului. Iepurele au fost alese pentru că prezintă avantajul biomecanic al încărcării totale a genunchiului în timpul mersului normal replicând stresul articular uman unde de asemenea încărcarea se produce cu toată greutatea corpului. Locul de elecție pentru realizarea leziunii osteocondrale a fost condilul femural intern, motivația fiind de asemenea simularea cât mai fidelă a situațiilor întâlnite în practica medicală în care compartimentul intern al genunchiului este cel mai des afectat, mai ales condilul femural intern. De asemenea condilul intern este și o regiune de stres mecanic maximal supunând leziunea dar și tehnicile studiate de noi, la încercare. După intervenția chirurgicală inițială toate animalele au fost însemnate cu CIP subcutanat cu cod unic pentru a evita erori după distribuția în loturi de studiu și pentru ușurința recunoașterii la finalul perioadei de urmărire.

Perioada de urmărire post-operatorie ('post-traumatică') a fost de 6 luni de zile după intervenția inițială pentru a asigura declanșarea și evoluția modificărilor degenerative în cele trei loturi de experiment. Având în vedere că biologia și durata de viață a iepurelui se întinde la 8-12 ani, cele șase luni reprezintă o durată considerabilă de timp, transpusă în biologia umană ar reprezenta aproximativ 4 ani deși o astfel de echivalență nu este științifică. La finalul perioadei de urmărire genunchiul a fost recoltat pentru examinare. Studiul genunchiului a constat în 3 etape distincte:

- examinare macroscopică a articulației în întregime, defectului de cartilaje și meniscul restant

- studiul în microscopie confocală cu reconstrucția 3D a suprafeței articulare și multiple măsurători pe imagini pentru obiectivarea rezultatelor
- studiu histologic pentru control și confirmarea rezultatelor obținute în microscopie confocală

Rezultatele experimentale sugerează accelerarea procesului de vindecare și creșterea calității remodelării suprafeței articulare în prezența terapiei PRP dar și îmbunătățirea rezultatului final în întreaga articulație după traumatisme soldate cu complexul lezional: defect de cartilaj/status post meniscectomie cu administrare relativ imediată în etapa post-operatorie sau post-traumatica. S-a utilizat protocolul de trei injecții la interval de 7-10 zile iar mobilizarea articulației post-procedura nu a fost limitată în nici un fel. În experimentul pe model animal este practic imposibilă limitarea încărcării articulației tratate dar nu excludem posibilitatea ca mobilizarea fără încărcare pentru o perioadă de 6-10 săptămâni să îmbunătățească suplimentar rezultatul final, urmând să demarăm un nou experiment în această direcție.

Rezultatele privind terapia cu concentratul de măduvă hematogenă nu sunt așa de solide științific cum ne-am fi dorit inițial din două motive majore: primul a fost cantitatea mică de măduvă hematogenă care se poate recolta în cazul iepurelui, fapt imposibil de prevăzut în faza de design a studiului, iar al doilea îl reprezintă protocolul mono-procedural cu o singură administrare care poate fi insuficientă în demararea procesului regenerativ. Deși se regăsesc în literatură studii pe model animal utilizând iepurele pentru a studia efectele terapiei cu BMAC protocolul exact de recoltare a maduvei hematogene nu este descris și nu putem explica de ce în cazul studiului de față recoltarea a fost așa de laborioasă iar cantitatea maximă recoltată așa de redusă. Cantitatea mică de măduvă hematogenă a îngreunat peste măsură prelucrarea ei ducând la obținerea unui produs final de calitate îndoielnică, deși prezența celulelor mezenchimale a fost verificată și confirmată microscopic. Datele recente însă sugerează că nu doar celulele mezenchimale sunt responsabile pentru reușita terapiei ci întregul complex enzimatic care este posibil ca în experimentul nostru să nu se fi obținut în parametri optimi. Un alt aspect îl constituie de asemenea imposibilitatea respectării unor recomandări după efectuarea procedurii cum ar fi : limitarea încărcării, limitarea anumitor activități etc. .

Ambele terapii din familia terapiilor regenerative au îmbunătățit rezultatul final însă rezultatele semnificative au fost obținute în cazul terapiei PRP, fapt care validează această procedură ca și opțiune în arsenalul chirurgului ortoped ca și procedură adjuvantă în tratamentul leziunilor complexe de genunchi, chiar și în context post-operator, situație reprodusă în experimentul

de față. Cu toate acestea, terapia PRP trebuie inclusă într-un management post-traumatic complex din care cu siguranță nu înlocuiește nici proceduri chirurgicale reconstructive, nici etape în recuperarea post-operatorie a pacientului.

Al treilea studiu:

Vine să exploreze un domeniu separat de aplicare al terapiei PRP și anume tendinopatiile cronice necompliante de tendon Ahile, abordând efectele acestei terapii regenerative în managementul patologiei de tendon, un subiect de mare interes în literatura de actualitate. Ca și tehnică de evaluare a rezultatelor a fost utilizată ecografia musculoscheletală, atât comparativ cu tendonul sănătos contralateral înaintea intervențiilor terapeutice, cât și după aceste proceduri la o lună și 6 luni. În vasta majoritate a cazurilor administrarea terapiei PRP a condus la o recuperare funcțională superioară alternativelor terapeutice utilizate anterior prin stabilitatea în timp.

Patologia tendonului în general și patologia tendonului Ahilean în special pune probleme în practica zilnică datorită incidenței destul de ridicate dar și limitării activităților și toleranței slabe, fiind o afecțiune care influențează și limitează mersul. De Jonge et.al. publică o lucrare în care urmărește din prezentările la medicul generalist câți pacienți acuză tulburări de mers datorită unei patologii de tendon Ahile și ajunge la numărul de 2,35 din 1000 de pacienți care se prezintă la medicul de familie cu această problemă. Firește că în cazul urmăririi prezentărilor la ortoped numărul ar fi aproximativ 3-5 % din totalul pacienților care se prezintă cu acuze dureroase , în special cronicizate. Tocmai din acest motiv interesul pentru soluții terapeutice în cazul patologiei cronice de tendon este constant iar practicianul caută mereu noi opțiuni pentru pacientul cu tendinopatie cronică.

Patologia tendonului Ahile, în special tendinopatiile cronice degenerative sunt relativ frecvente în special după vârsta de 40 de ani și de cele mai multe ori foarte dificil de tratat. Deși ne-am așteptat ca majoritatea tendinopatiilor să vină din sfera activităților sportive, această problemă a fost raportată inclusiv la persoane sedentare, explicația fiind modificările degenerative ce survin în contextul vârstei și afectează vascularizația tendonului. Cel mai frecvent modificările apar la nivelul porțiunii mijlocii a tendonului, însă pot apărea și la nivelul joncțiunii os-tendon . Incidența mare a acestei patologii dar și incidența mare a eșecului tratamentului conservator până la o pătrime din cazuri, face ca acest subiect să stârnească interes când ne gândim la domeniul terapiilor regenerative. Deși actual există mai multe tehnici sau strategii de tratament al acestei patologii, terapia PRP este una care devine tot mai populară datorită mai multor factori dintre care amintim: natura biologică a terapiei prin care produsul injectat rezultă în

urma prelucrării sângelui pacientului, raportul cost/eficiență, gradul de invazivitate și așa mai departe.

Scopul studiului a fost să documenteze rezultatele pe termen mediu și scurt obținute după tratamentul tendinopatiei recalcitrante de tendon Ahile folosind infiltrații locale cu PRP de concentrație înaltă, bogată în leucocite.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

În urma activității de cercetare desfășurată în cadrul proiectului doctoral de față, am tras principalele concluzii:

- Terapia PRP accelerează procesul fiziologic de vindecare și îmbunătățește rezultatul final al remodelării suprafeței articulare cu limitarea degenerării globale a articulației după traumatisme soldate cu complexul lezional: defect de cartilaj/status post meniscectomie, pe model animal. S-a utilizat protocolul de trei injecții la distanță de 7-10 zile, prima doză administrată relativ aproape de momentul “traumatismului” (14-28 de zile) iar mobilizarea articulației post-procedură nu a fost limitată în nici un fel.
- Rezultatele privind terapia cu concentrat de măduvă hematogenă nu sunt solide științific din două motive majore: primul a fost cantitatea mică de măduvă hematogenă care se poate recolta în cazul iepurelui, fapt imposibil de prevăzut în faza de design a studiului, iar al doilea îl reprezintă protocolul mono-procedural cu o singură administrare care ar putea fi insuficientă în demararea procesului regenerativ. Cantitatea mică de măduvă hematogenă a îngreunat peste măsură prelucrarea ei ducând la obținerea unui produs final de calitate inferioară
- Ambele terapii regenerative îmbunătățesc rezultatul final la nivelul articulației însă datorită dificultăților tehnice întâlnite în prepararea și studiul BMAC, considerăm că rezultatele noastre în privința terapiei PRP sunt cu adevărat valoroase.
- Microscopia confocală poate fi un instrument extraordinar de valoros împreună cu reconstrucția 3D utilizând soft-uri specifice, pentru analiza suprafeței articulare de contact și înțelegerea comprehensivă a succesiunii de evenimente în fiziopatologia bolii artrozice.
- Terapia PRP poate aduce un beneficiu major în patologia cronică de tendon care nu răspunde la alte variante de tratament conservator, luând în considerare o multitudine de factori care pot influența într-un fel sau altul rezultatul final, cum ar fi: doza

administrată, calitatea preparatului final, tehnica de administrare, numărul de doze și intervalul între administrări, tipul preparatului PRP conform clasificărilor detaliate la capitolul B.3. și așa mai departe.

- Terapia PRP trebuie luată în considerare nu doar ca și procedură terapeutică de sine stătătoare dar și ca formă adjuvantă, în asociere cu intervențiile chirurgicale de reconstrucție.
- Evidențierea cu ajutorul microscopiei confocale a cartilajului cvasinormal la nivelul capului femural în afara ariei de încărcare impune studii suplimentare în domeniul tehnicilor chirurgicale de conservare a osului fiziologic, un bun punct de plecare în această direcție fiind reprezentat de osteotomia rotațională propusă de Sugiyama încă din 1992.

CONTRIBUTII ORIGINALE

- Replicarea în condiții experimentale pe model animal a unei situații clinice relativ frecvente la nivelul genunchiului, cu un complex lezional constând în defect de cartilaj post-traumatic diagnosticat în momentul intervenției chirurgicale pentru menisectomie parțială.
- Utilizarea microscopiei confocale pentru descrierea în detaliu a defectului de suprafață articulară și implicarea biomecanică în procesul artrozic a tulburărilor suprafeței de contact.
- Standardizarea tehnicii de analiză a fragmentului osteocondral utilizând microscopia confocală.
- Propunerea unei variante chirurgicale de osteotomie de rotație la nivel bazicervical în vederea prervării articulației în favoarea înlocuirii prin artroplastie la adultul tânăr.