

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI

Ciclo 34

Settore Concorsuale: 06/H1 - GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Settore Scientifico Disciplinare: MED/40 - GINECOLOGIA E OSTETRICIA

PATTERN PERISTALTICO UTERINO NELL'ADENOMIOSI ISOLATA: STUDIO
PROSPETTICO

Presentata da: Margherita Zanello

Coordinatore Dottorato

Fabio Piscaglia

Supervisore

Renato Seracchioli

Esame finale anno 2022

INDICE

Introduzione.....	1
– Peristalsi uterina e adenomiosi.....	5
– Obiettivi dello studio.....	7
Materiali e metodi.....	8
- Disegno dello studio.....	8
- Popolazione e reclutamento.....	8
- Indagine ecografica: acquisizione e valutazione.....	10
- Analisi statistica e calcolo della numerosità campionaria.....	13
Risultati.....	14
Discussione.....	18
- Punti di forza e limiti dello studio.....	21
Conclusioni.....	22
Bibliografia.....	23

INTRODUZIONE

Fino a un passato relativamente recente, l'utero non gravidico era considerato un organo quiescente, finché nel 1937 Dickinson descrisse una contrattilità uterina intrinseca e ciclica, non avvertita dalle donne (1). Divenne quindi evidente che, grazie a questa sua peristalsi, l'utero fosse coinvolto attivamente in processi di riproduzione molto precoci, come il trasporto degli spermatozoi e la definizione della corretta sede d'impianto del prodotto del concepimento (2,3).

Per meglio comprendere questa contrattilità è necessario analizzare strutturalmente il viscere uterino e in particolare il suo strato muscolare. Il miometrio è composto da tre strati distinti di muscolo liscio, con funzioni differenti durante le varie fasi del processo riproduttivo: (4)

- lo strato subvascolare, il più interno e adiacente all'endometrio (noto anche come strato subendometriale, archimetra, giunzione endometrio-miometriale o zona giunzionale, JZ) con una predominanza di fibre muscolari a orientamento circolare. Si distingue rispetto ad altre interfacce muscolo-mucosa perché non presenta uno strato sottomucoso, presente invece in altri distretti con lo scopo di proteggere il tessuto sottostante dall'invasione della mucosa (es. stomaco, intestino, trachea e bronchi) (5, 6)

- lo strato vascolare, il più spesso, che consiste in una maglia tridimensionale di brevi fasci muscolari e che contiene numerosi plessi venosi e vasi linfatici

- lo strato sopravascolare, il più esterno e sottosieroso, con una predominanza di fibre muscolari con orientamento longitudinale.

L'anatomia uterina è riportata schematicamente nella Figura 1.

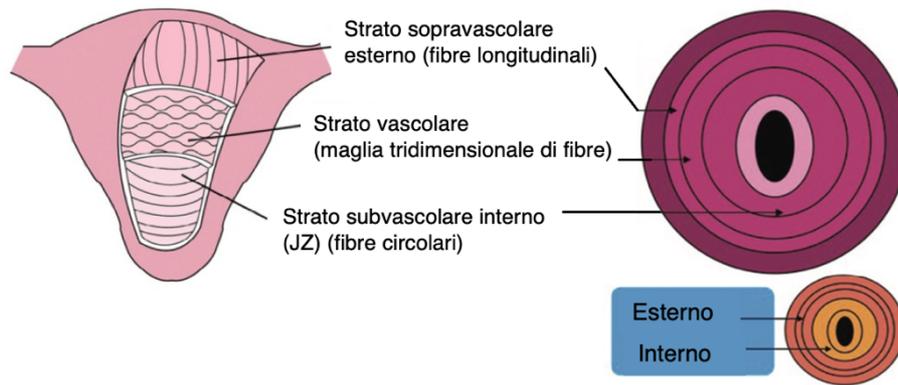


Figura 1 Anatomia schematica dell'utero. Immagini riadattate da: Kuijsters NPM, et al. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jul;35(1):50-71 e Hunt S, et al. *Semin Reprod Med*. 2020 Jan;38(1):61-73.

Questi strati si differenziano anche per le diverse origini embriologiche: lo strato subvascolare, così come l'endometrio, origina dei dotti di Müller (o dotti paramesonefrici) prima della 26° settimana di gestazione; gli strati vascolare e sopravascolare invece, sono di origine mesenchimale a partenza non-Mülleriana, si sviluppano a partire dalla 27° settimana di gestazione fino all'epoca postnatale (4).

La diversa origine permette, pertanto, di riconoscere nel miometrio due unità distinte, che differiscono strutturalmente e funzionalmente: una esterna (strati vascolare e sopravascolare) e una interna (endometrio e strato subvascolare).

Lo strato subendometriale, in particolare, è sede di onde peristaltiche (endometrial wave, EW) non presenti negli altri strati miometriali e diverse rispetto alle contrazioni uterine presenti in corso di travaglio o di flusso mestruale, che originano invece dagli strati più esterni (7).

La contrattilità della JZ varia nel corso del ciclo mestruale in termini di ampiezza, frequenza e direzione. Ciò è dovuto alle fluttuazioni delle concentrazioni di steroidi ovarici: a favore di questo, infatti, è stato dimostrato che a livello della JZ l'espressione dei recettori per l'estrogeno e il progesterone mostra un pattern ciclico sovrapponibile a quello endometriale (4). Durante la fase follicolare, la peristalsi uterina è stimolata da crescenti livelli sierici di estrogeno ed è noto come aumenti anche l'espressione di recettori per estrogeno, ossitocina, PGF2 α , endotelina-1 e bradichinina. Al contrario, durante la fase

luteinica, l'espressione di questi recettori è down-regolata per effetto del progesterone, con conseguente calo dell'attività contrattile (8, 9).

Nel 2003 van Gestel et al. hanno proposto una classificazione delle EW sulla base della direzione e propagazione: (10,11)

- onde retrograde con propagazione dalla cervice al fondo dell'utero (cervico-fundiche);
- onde anterograde con propagazione dal fondo dell'utero verso la cervice (fondo-cervicali);
- onde opposte: onde conflittuali originanti simultaneamente dal fondo e dalla cervice e convergenti nel mezzo;
- onde random: attività contrattile caotica non propagante;
- onde assenti.

Le onde anterograde sono predominanti durante la mestruazione e la fase follicolare precoce e sono caratterizzate da alta ampiezza e frequenza, a seguito del crollo del progesterone dopo fallimento del corpo luteo (12, 13): il loro ruolo sembra essere quello di facilitare lo svuotamento della cavità endometriale da detriti e sangue mestruale (14). Queste contrazioni spesso coinvolgono tutti gli strati miometriali e possono pertanto essere percepite dalle donne come dolorose (13, 15). Durante la fase periovulatoria, le EW sono soprattutto retrograde per permettere un trasporto attivo dello sperma dalla cervice alle tube, mentre subito dopo l'ovulazione compaiono onde opposte, la cui funzione è probabilmente quella di prevenire che l'embrione sia espulso dalla cervice o dalle tube, procurando nutrienti e permettendo il posizionamento più appropriato del prodotto del concepimento prima dell'impianto (11–13). Infine, durante la fase secretiva l'attività peristaltica è pressoché assente, per non ostacolare il processo d'impianto (3,9,13,14,16).

Dal momento in cui la peristasi uterina è stata scoperta, sono stati utilizzati e sviluppati vari metodi nel tentativo di rilevare, caratterizzare e misurare le contrazioni uterine. In un primo momento, sono state utilizzate delle metodiche invasive per valutare la pressione endouterina, successivamente abbandonate per il discomfort provocato alla paziente, per l'impossibilità all'uso quotidiano e per gli scarsi risultati ottenuti. I primi studi proposti prevedevano

l'inserimento di un catetere a punta chiusa all'interno dell'utero: principalmente a causa di problemi di calibrazione, questa tecnica giungeva a risultati altamente variabili, tale per cui venne prontamente abbandonata (17,18). Nel 1964 Hendricks ha introdotto un nuovo strumento che avrebbe dovuto influenzare meno la contrattilità uterina e che utilizzava un catetere intrauterino a punta aperta, collegato ad un trasduttore esterno, che permetteva quindi la misurazione delle variazioni pressorie intracavitari (19,20). Tale metodo è stato a lungo utilizzato, tuttavia i risultati ottenuti dai diversi sperimentatori spesso non erano concordanti (20–24). In epoca più recente, sono stati proposti anche sistemi che prevedevano l'inserimento intrauterino di multipli trasduttori di pressione, per registrare la pressione e permetterne la registrazione in diverse regioni dell'utero in contemporanea (25). È stato valutato anche il possibile impiego dell'elettromiografia, che misurava l'attività contrattile nel muscolo liscio attraverso piccoli elettrodi posizionati nella cavità uterina per registrare un elettroisterogramma: era anch'essa una tecnica invasiva, che a differenza delle precedenti permetteva, tuttavia, di correlare i picchi di potenziale con l'aumento della pressione intrauterina, sebbene l'inserimento degli stessi elettrodi potesse indurre o alterare la contrattilità uterina (26). L'isterosalpingoscintigrafia (HSSG) ha fornito buoni risultati nella definizione della direzione delle EW con un'interpretazione pressoché oggettiva: questa tecnica era stata inizialmente sviluppata per studiare la pervietà tubarica e consisteva nell'inserimento a livello cervicale di microsferre marcate con radiotracciante, la cui migrazione endouterina era analizzata all'interno di una gamma-camera. I principali svantaggi erano legati alla durata dell'esame, al costo della procedura e al rischio radiologico, oltre che dall'impossibilità di stabilire l'ampiezza e la frequenza delle contrazioni (3,25,27).

Questi metodi sono andati via via in disuso nella normale pratica clinica, a favore di tecniche non invasive. Nel 2003, Nakai et al. hanno per primi documentato la peristalsi uterina utilizzando la risonanza magnetica (RMN) nella modalità cine (28). La RMN permette di identificare i diversi strati della parete uterina: in particolare la JZ si presenta come una zona ipointensa nelle immagini pesate in T2, in contrasto con l'endometrio (iperintenso) e il miometrio (media intensità di segnale) e sfruttando la tecnologia cine è possibile

misurare le frequenze delle EW, ma non l'ampiezza (29–31). I grandi limiti di questa tecnica sono rappresentati dai lunghi tempi di acquisizione e dagli elevati costi.

Nel 1984, Birnholz ha descritto per la prima volta la peristalsi uterina utilizzando l'ecografia transaddominale (32). Da quel momento, molti altri Autori hanno utilizzato l'ecografia, avvalendosi di tecnologia sempre più avanzata, fino all'introduzione delle sonde transvaginali e della possibilità di videoregistrazione, a seguito del quale questa tecnica diagnostica ha preso il sopravvento sulle altre descritte in precedenza, nonostante persista un'assenza di standardizzazione (10). L'ecografia transvaginale permette di identificare la JZ, ipoecogena, e di definire la frequenza e la direzione delle contrazioni, che si presentano come onde endometriali quando studiate sul piano sagittale dell'utero (33,34). Il metodo usato più frequentemente consiste nel registrare un video prolungato dell'utero in scansione sagittale, da rivedere a velocità normale e accelerata: data la bassa frequenza delle EW, la loro caratterizzazione è più facile quando le immagini vengono riproposte ad una velocità aumentata di almeno 4 volte rispetto all'originale (11). Di contro, l'ecografia transvaginale non permette una misurazione oggettiva dell'ampiezza delle onde e, come tutti gli esami ultrasonografici, è estremamente operatore dipendente, soprattutto per quanto riguarda l'orientamento della sonda e la qualità dei video. Vi è una soggettività non solo nell'acquisizione dell'esame ma anche nella sua interpretazione a posteriori: alcuni studi hanno mostrato un alto grado di consenso inter-osservatore nella definizione della direzione o della frequenza delle contrazioni, crescenti in caso di operatori esperti dedicati a queste valutazioni (35,36).

Peristalsi uterina e adenomiosi

Poiché la peristalsi uterina origina a livello della JZ, si può dedurre come patologie che coinvolgano questo strato, come per esempio l'adenomiosi, possano determinare l'alterazione della contrattilità uterina.

L'adenomiosi è una patologia infiammatoria benigna, definita come la presenza di ghiandole e stroma endometriale all'interno del miometrio (37). Si può associare a sintomatologia dolorosa (come dismenorrea, dolore pelvico cronico, dispareunia profonda), a sanguinamenti uterini anomali (Abnormal Uterine Bleeding, AUB), o infertilità; tuttavia, nel 30% dei casi è un riscontro occasionale in assenza di sintomi (38–41). L'incidenza reale dell'adenomiosi non è nota. La sua prevalenza è difficile da definire e probabilmente sottostimata: è stata riportata dell'ordine del 20-30% in seguito a esame anatomopatologico dopo isterectomia (42). In Letteratura è stata riportata una prevalenza variabile dall'1% al 70%: questo ampio intervallo riflette probabilmente la mancanza di criteri diagnostici standard e uniformi e dall'aspetto sfumato, clinico e radiologico, che talvolta questa patologia può assumere (43).

Mentre fino a qualche decade fa la diagnosi era solo istologica e posta a seguito di asportazione del viscere uterino, l'avanzamento degli studi ecografici ha permesso la definizione di caratteristiche suggestive per adenomiosi, facilmente identificabili da ecografisti esperti, come quelle descritte dal gruppo internazionale Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA), tra cui si evidenziano l'irregolarità e/o l'interruzione della JZ (44,45).

Tra le ipotesi eziopatogenetiche dell'adenomiosi compare proprio la possibile invaginazione dell'endometrio all'interno del miometrio a livello della JZ, secondaria a un meccanismo di danno e riparazione tissutale autoperpetuante (Tissue Injury and Repair, TIAR) (Figura 2). L'iperestrogenismo caratteristico dell'adenomiosi, infatti, porta a un aumento della proliferazione endometriale e del microtrauma tissutale indotto dall'iperperistalsi nella JZ, che attiva il TIAR, il quale, a sua volta, contribuendo ad aumentare la produzione di estrogeni, induce un'iperperistalsi cronica con cicli ripetuti di autotraumatismo, che impediscono la riparazione tissutale, aumentando l'invaginazione dell'endometrio nel miometrio e lo sviluppo di lesioni adenomiotiche (46-48). L'invaginazione delle ghiandole e dello stroma endometriale a livello della JZ porta a un iperplasia del tessuto miometriale circostante, che genera anomalie ultrastrutturali con una disfunzione dei canali del calcio, portando proprio a un incremento della pressione endocavitaria e ad un'alterata peristalsi uterina (49).

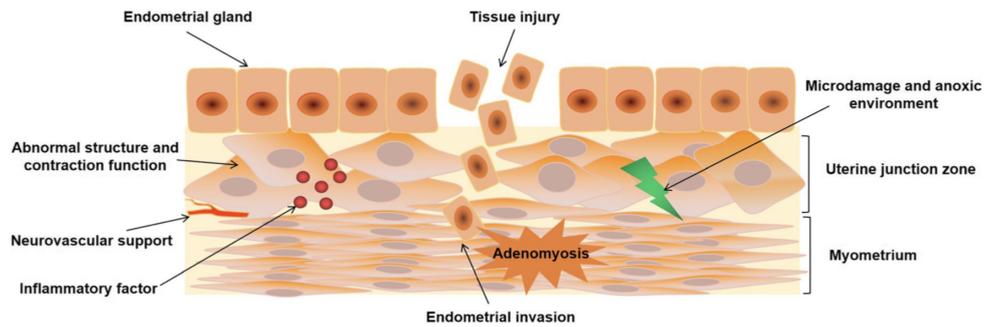


Figura 2 Alterazioni funzionali e strutturali della zona giunzionale nell'adenomiosi. Immagine tratta da Xie T, et al. *Reprod Sci.* 2021 Sep 13.

Obiettivi dello studio

Da quanto sopra esposto e riportato, si può presupporre che il danno provocato dall'adenomiosi a livello della JZ possa essere responsabile sia del dolore che dell'alterata peristalsi uterina, coinvolta nell'infertilità, seppure i meccanismi di generazione dei sintomi siano ad oggi un argomento fumoso e la Letteratura non fornisca risposte univoche.

La conferma di alterazioni funzionali contrattili a livello della JZ identificabili con una metodica facilmente accessibile come l'ecografia transvaginale rivestirebbe pertanto un ruolo importante nella maggior comprensione di questa patologia e nelle sue implicazioni cliniche, oltre che nell'eventuale identificazione di target terapeutici.

L'obiettivo del presente studio è quello di valutare ecograficamente i pattern di contrattilità uterina in fase periovulatoria in un gruppo di pazienti con adenomiosi uterina isolata e in un gruppo di donne sane, confrontandoli tra loro (obiettivo primario). Inoltre, è stato valutato l'accordo tra gli sperimentatori coinvolti nel descrivere le caratteristiche ecografiche relative ai pattern di peristalsi uterina (obiettivo secondario).

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Il presente studio osservazionale prospettico è stato condotto presso l'Unità Operativa di Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana (Dir. Prof. R. Seracchioli) del Policlinico Sant'Orsola- Malpighi di Bologna, Italia, da Marzo 2019 a Marzo 2021.

Il disegno di studio ha ricevuto l'approvazione del Comitato Etico dell'Area Vasta Emilia Centro della Regione Emilia-Romagna (CE-AVEC) con CE numero 574/2018/Oss/AOUBo.

Popolazione e reclutamento

Sono state reclutate prospetticamente una serie non consecutiva di donne afferenti agli Ambulatori Ginecologici della suddetta Unità Operativa, la cui indicazione alla valutazione specialistica era stata posta in precedenza. Il Centro dove si è svolto lo studio è un centro di riferimento per il dolore pelvico cronico, l'endometriosi e le patologie uterine.

Sono state quindi identificate le pazienti rispondenti ai criteri di inclusione comuni ed esclusione (Tabella 1), è stato eseguito con loro un accurato counselling circa lo studio proposto, e, previa acquisizione di consenso informato, si è proceduto al loro arruolamento. La popolazione di studio è stata quindi suddivisa in due gruppi (gruppo A, pazienti con adenomiosi, e gruppo B, controlli) a seconda dei criteri d'inclusione specifici, come indicato nella Tabella 1.

	Gruppo A (adenomiosi)	Gruppo B (controlli)
Criteri d'inclusione comuni	<ul style="list-style-type: none"> ● Donne fertili di età compresa tra 18 e 45 anni ● Fase periovulatoria del ciclo mestruale al momento della valutazione (11°-14° giorno) ● Cicli mestruali di 28-30 giorni ● Nulliparità ● Buone conoscenza e comprensione della lingua italiana ● Firma del consenso informato 	
Criteri d'esclusione	<ul style="list-style-type: none"> ● Terapia ormonale in corso (estroprogestinica, progestinica) o presenza di dispositivo intrauterino ● Anamnesi patologica prossima o remota positiva per patologia maligna ginecologica ● Anamnesi patologica prossima o remota positiva per endometriosi ovarica e/o profonda, trattata o meno chirurgicamente ● Anamnesi patologica prossima o remota positiva per malattie relazionate con dolore pelvico cronico (cistite interstiziale, malattie infiammatorie intestinali, vulvodinia,...) ● Malformazioni congenite o acquisite dell'apparato genitale interno (es. malformazioni uterine), del bacino e/o del pavimento pelvico 	
Criteri d'inclusione specifici	Diagnosi ecografica di adenomiosi uterina diffusa secondo i criteri definiti dal gruppo internazionale Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA)	Assenza di reperti patologici ginecologici all'ecografia

Tabella 1 *Criteri d'inclusione e criteri d'esclusione*

Per ciascuna paziente sono stati raccolti, nel rispetto della privacy, i dati anagrafici, l'anamnesi patologica prossima e remota, l'anamnesi ginecologica e ostetrica con focus sulla frequenza e durata delle mestruazioni, episodi di AUB, presenza di sintomatologia dolorosa (dismenorrea, dolore pelvico cronico, dispareunia profonda) quantificata con la scala di valutazione numerica (number ratio scale, NRS), parità, storia d'infertilità e desiderio di gravidanza. Come da consueta pratica clinica, le pazienti sono state quindi sottoposte a visita ginecologica bimanuale e a ecografia transvaginale.

Indagine ecografica: acquisizione e valutazione

Lo studio ecografico è stato eseguito da un singolo operatore esperto, utilizzando un ecografo Voluson™ E8 Expert (GE Healthcare Ultrasound, Milwaukee, WI, USA) dotato di sonda transvaginale volumetrica multifrequenza (4-9 MHz) con possibilità di studio 3D. È stata utilizzata la modalità Power Doppler con i setting preinstallati (frequenza 6-8 MHz, pulse repetition frequency 0.6-0.3 kHz) per lo studio della vascolarizzazione delle strutture fisiologiche e patologiche.

L'ecografia transvaginale è stata eseguita in maniera standardizzata seguendo le principali linee guida internazionali, mentre la paziente si trovava in posizione ginecologica (50,51). In particolare è stato inizialmente studiato il viscere uterino nelle sue scansioni sagittale (Figura 3) e trasversale con la misurazione dei suoi tre diametri (diametro longitudinale DL, diametro anteroposteriore DAP, diametro trasverso DT) e calcolo del volume; è stato analizzato, quindi, il miometrio, attenendosi al Consensus MUSA (44) e l'endometrio, seguendo il Consensus IETA (52). Come indicato dal Consensus MUSA, è stata eseguita la ricostruzione mediante software 3D del piano coronale dell'utero per valutare la giunzione endometrio-miometriale (44). Successivamente, sono state valutate le sedi annessiali bilateralmente, con uno studio dettagliato della morfologia ovarica e sono stati studiati il comparto anteriore e posteriore della pelvi (53). È stata confermata ecograficamente la fase periovulatoria del ciclo mestruale con la presenza di un follicolo di Graaf

(>18 mm) e un pattern endometriale trilaminare con uno spessore dell'endometrio di almeno 7 mm.

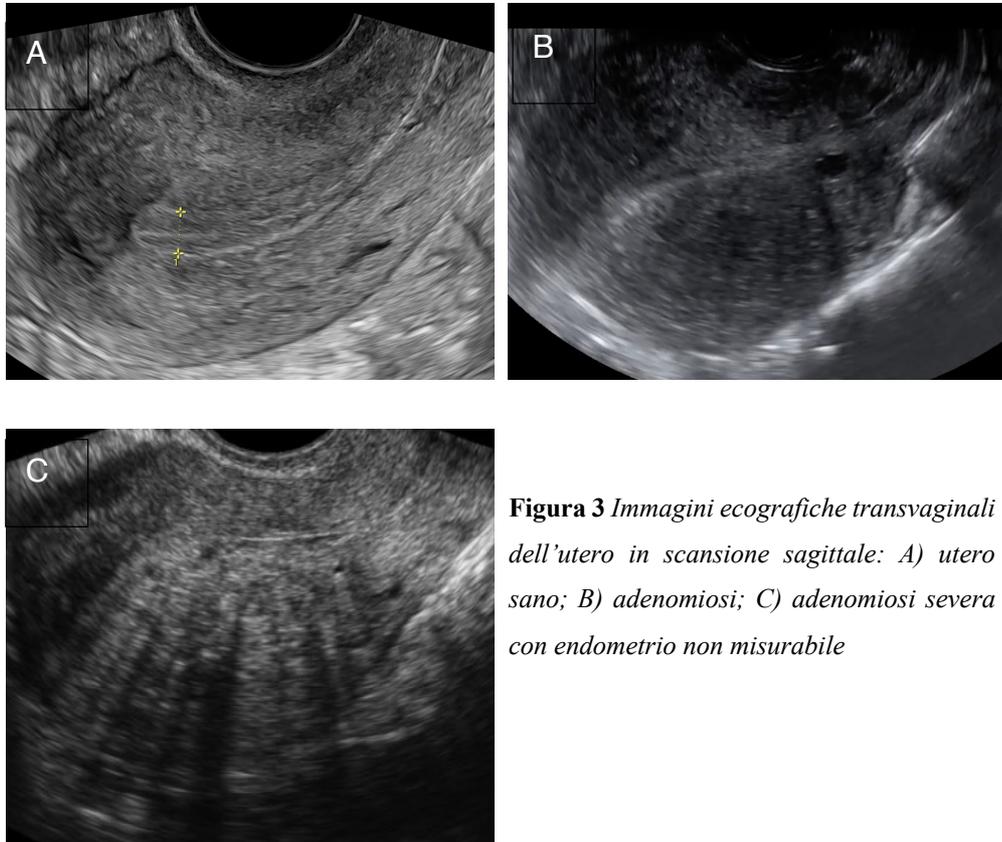


Figura 3 Immagini ecografiche transvaginali dell'utero in scansione sagittale: A) utero sano; B) adenomiosi; C) adenomiosi severa con endometrio non misurabile

Relativamente alla diagnosi di adenomiosi, l'ecografista si è avvalso delle indicazioni riportate nel Consensus paper MUSA e nelle successive revisioni (44,45,54,55). Nello specifico, i criteri diagnostici ecografici suggestivi per adenomiosi sono stati: cisti anecogene miometriali, isole iperecogene, punti e linee iperecogeni subendometriali, asimmetria delle pareti uterine, morfologia uterina globosa, vascolarizzazione translesionale, strie ipoecogene (fan shaped shadowing), interruzione o irregolarità della zona giunzionale (44). Le prime tre caratteristiche sono state considerate dirette, ossia tipiche e dovute alle anomalie intramiometriali, mentre le altre sono state definite indirette, cioè secondarie alla presenza di endometrio ectopico all'interno del miometrio: secondo una recente revisione del Consensus, il riscontro solo di caratteristiche indirette non sarebbe conclusivo per adenomiosi (Figura 3) (45). Sebbene non sia ancora stata

definita l'importanza di ogni singolo reperto ecografico descritto, alla luce dei recenti articoli si è deciso di porre diagnosi di adenomiosi in presenza di più di un criterio MUSA di cui almeno uno diretto.

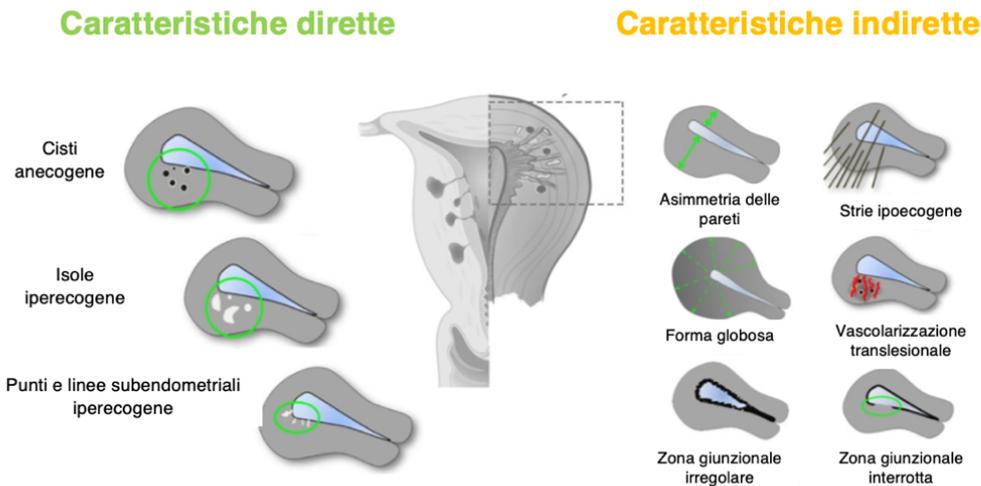


Figura 4 *Rappresentazione dei criteri MUSA per adenomiosi, con suddivisione in caratteristiche dirette e indirette. Tratto da Harmsen MJ, et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Sep 29.*

Confermati quindi i criteri di inclusione ed esclusione, l'ecografista ha eseguito un video della durata di 180 secondi nella scansione sagittale dell'utero, cercando di mantenere la sonda salda e invitando la paziente a non muoversi (56).

L'esame ecografico (immagini statiche e videoregistrazioni) è stato salvato nella sua interezza su supporti digitali e valutato off line in un secondo momento da due sperimentatori ecografisti esperti, non a conoscenza dei casi clinici e in cieco l'uno rispetto all'altro.

Il compito dei due sperimentatori è stato quello di analizzare e definire i pattern di contrattilità uterina, classificandoli in accordo con i criteri descritti da van Gestel et al., osservando le registrazioni ecografiche a velocità accelerata (4 volte superiore alla velocità normale) tramite lettori multimediali (QuickTime Player; VLC Media Player) (10).

Solo successivamente sono state analizzate e confrontate le valutazioni dei due ecografisti esperti che hanno revisionato le indagini ecografiche. In caso di discordanza nella descrizione del pattern peristaltico, è stato coinvolto un terzo ecografista esperto che ha analizzato a sua volta le videoregistrazioni per cui non era stato raggiunto il consenso e ha descritto la caratteristica contrattile miometriale. Al termine della revisione, è stato considerato nei risultati il pattern descritto predominante tra i tre sperimentatori.

Analisi statistica e calcolo della numerosità campionaria

I dati raccolti sono stati inseriti all'interno di un database computerizzato e successivamente analizzati utilizzando il software SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) nella versione 25.0.

Le variabili con distribuzione normale sono state espresse come media \pm deviazione standard o come percentuale qualora appropriato, mentre le variabili non gaussiane sono state espresse come mediana (range). I test t di Student e U Mann-Whitney sono stati usati per comparare le variabili continue in caso di distribuzione rispettivamente gaussiana e non. Il confronto tra proporzioni è stato eseguito con test Chi-square. Per calcolare il grado d'accordo tra le valutazioni dei pattern endometriali è stato utilizzato il coefficiente standardizzato kappa di Cohen (κ value). La significatività statistica è stata raggiunta per un p value inferiore a 0,05.

Prendendo spunto da uno studio effettuato da Pinto et al., che ha valutato l'incidenza delle alterazioni della contrattilità uterina in donne con endometrite cronica, in fase di stesura del disegno dello studio è stato ipotizzato un reclutamento di 18 pazienti (9 per gruppo), considerando un errore alfa di 0,05% e un errore beta di 0,2% (power= 80%) (56). In considerazione dell'afflusso presso il Centro di sperimentazione e della possibilità di valutare altre variabili (e.g. sintomatologia, caratteristiche ecografiche dell'utero, ...) si è deciso di raddoppiare il campione.

RISULTATI

Nel periodo di studio sono state reclutate 26 pazienti nel gruppo A e 25 pazienti nel gruppo B. Come indicato nella Figura 5, 13 pazienti (6 del gruppo dei casi e 7 del gruppo di controlli) sono state eliminate dallo studio per il riscontro in corso di visita della presenza di criteri di esclusione non noti in precedenza. Relativamente al solo gruppo di studio, non sono stati analizzati i dati di 2 pazienti per l'impossibilità di misurare l'endometrio a causa della severa adenomiosi (52).

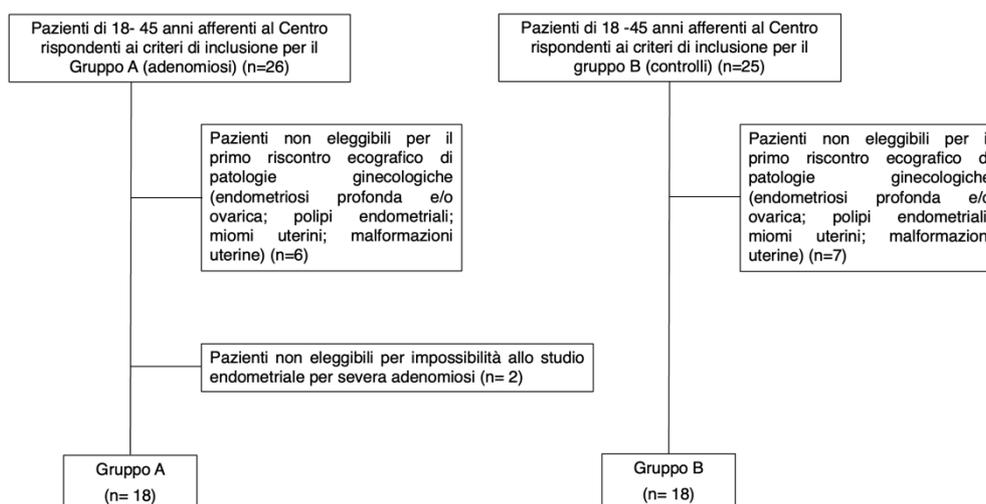


Figura 5 Diagramma di flusso per il reclutamento delle pazienti all'interno del gruppo A e gruppo B

Nella Tabella 2 sono elencate le principali caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio, mentre nella Tabella 3 sono riportate le caratteristiche ecografiche e le percentuali di distribuzione dei differenti pattern di EW nei due gruppi. I due gruppi si sono dimostrati omogenei per caratteristiche demografiche. Come atteso, le pazienti appartenenti al gruppo di studio presentavano una maggior incidenza di sintomatologia dolorosa (dismenorrea $6,11 \pm 2,81$ versus $1,39 \pm 2,17$; DPC $2,56 \pm 3,01$ versus $0,39 \pm 1,04$, rispettivamente gruppo A versus gruppo B) e di AUB, in termini di

sanguinamento mestruale abbondante e/o prolungato, sanguinamento intermestruale e spotting premestruale (50% versus 5,56% gruppo A versus gruppo B) mentre non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'infertilità, seppure sia stato un sintomo lamentato maggiormente nel gruppo A.

	Gruppo A (adenomiosi) (n=18)	Gruppo B (controlli) (n=18)	p value
Caratteristiche demografiche			
Età, anni	34,61 ± 6,11	33,33 ± 5,94	NS
BMI, kg/m ²	21,03 ± 2,68	22,16 ± 2,43	NS
Fumo	2 (11,11%)	3 (16,67%)	NS
Caratteristiche cliniche			
Dismenorrea, NRS	6,11 ± 2,81	1,39 ± 2,17	<0,01a
Dolore pelvico cronico, NRS	2,56 ± 3,01	0,39 ± 1,04	<0,01a
Dispareunia profonda, NRS	1,61 ± 2,66	0,61 ± 1,97	NS
Infertilità	6 (3,33%)	2 (11,11%)	NS
AUB	9 (50%)	1 (5,56%)	<0,01b

Tabella 2 *Caratteristiche demografiche e cliniche dei due gruppi di studio (gruppo A= adenomiosi; gruppo B= controlli)*

Note: I valori sono espressi come media± deviazione standard o come percentuale. BMI= Body Mass Index, indice di massa corporea; NRS= Numerical Rating Scale, scala di valutazione numerica; AUB= Abnormal Uterine Bleeding, sanguinamenti uterini anomali;

^a Test t di Student, p< 0,05.

^b Test Chi-square, p< 0,05.

Soffermandosi sull'esame ecografico, sono state comparate le misurazioni dell'utero: il diametro trasversale (DT 59,17± 15,11 mm vs 49,61± 7,62 mm, p value 0,02), anteroposteriore (DAP 46,94± 16,80 mm vs 37,17± 6,21 mm; p

value 0,03) e il volume uterino ($137,48 \pm 117,69 \text{ cm}^3$ vs $74,50 \pm 27,58 \text{ cm}^3$ p value 0,04) sono risultati maggiori nel gruppo di studio con una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo, confermando la prevalente morfologia uterina globosa nell'adenomiosi. A conferma dell'appartenenza al gruppo A, tutte le pazienti hanno presentato più di un criterio MUSA, di cui almeno uno diretto (punti e linee subendometriali, isole iperecogene, cisti anecogene). Tra i criteri maggiormente riscontrati si elencano: cisti anecogene (10/18, 55,56%), strie ipoecogene (10/18, 55,56%), asimmetria delle pareti (10/18, 55,56%), punti e linee subendometriali (9/18, 50%), irregolarità della zona giunzionale (9/18, 50%).

Gli sperimentatori dedicati all'analisi off line delle indagini ecografiche hanno giudicato idonee tutte le videoregistrazioni fornite e sono stati tra loro concordi nel descrivere i pattern di peristalsi uterina, ad eccezione di due soli casi, in cui è stato richiesto l'intervento di un terzo ecografista, considerando nei risultati il parere predominante. È stato ottenuto un κ value di 0,92, che riflette un'ottima concordanza tra i due sperimentatori.

Relativamente alle variabili di interesse primario dello studio, il pattern di contrattilità endometrio-miometriale è risultato differente nei due gruppi in maniera statisticamente significativa (p value= 0,02). Andando a confrontare le singole percentuali di distribuzione, si è osservata una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda i pattern retrogrado (gruppo A 27,8% vs gruppo B 72,2%, p value <0,01) e opposto (gruppo A 38,9% vs gruppo B 5,6%, p value= 0,02), mentre tali differenze non sono risultate rilevanti per i pattern anterogrado (gruppo A 11,1% vs gruppo B 16,7%, p value= 0,62) e random (gruppo A 22,2% vs gruppo B 5,6%, p value= 0,15).

Caratteristiche ecografiche	Gruppo A (adenomiosi) (n=18)	Gruppo B (controlli) (n=18)	p value
Dimensioni:			
DL, mm	81,61± 16,06	75,33± 9,54	NS
DAP, mm	46,94± 16,80	37,17± 6,21	0,03 ^a
DT, mm	59,17± 15,11	49,61± 7,62	0,02 ^a
Volume, cm ³	137,48± 117,69	74,50± 27,58	0,04 ^a
Pattern di contrattilità:			
Anterogrado	2 (11,1%)	3 (16,7%)	0,02 ^b
Retrogrado	5 (27,8%)	13 (72,2%)	
Opposto	7 (38,9%)	1 (5,6%)	
Random	4 (22,2%)	1 (5,6%)	

Tabella 3 Reperti ecografici dei due gruppi di studio (gruppo A= adenomiosi, gruppo B= controlli)

Note: I valori sono espressi come media± deviazione standard o come percentuale. DL= diametro longitudinale; DAP= diametro anteroposteriore; DT= diametro trasverso.

^a Test t di Student, p< 0,05.

^b Test Chi-square, p< 0,05.

DISCUSSIONE

Il presente studio ha valutato ecograficamente la peristalsi uterina in un gruppo di pazienti con adenomiosi uterina, confrontandola con quella di pazienti sane. Nelle donne con adenomiosi è stata osservata un'incidenza di onde retrograde inferiore di 2,7 volte rispetto a quella del gruppo di controllo (27,8% vs 72,2%) e di onde opposte di 6,9 volte superiore (38,9% vs 5,6%, rispettivamente gruppo A e gruppo B). La descrizione dei pattern endometriali è risultata concordante tra i due sperimentatori coinvolti nella valutazione delle indagini ecografiche nella quasi totalità dei casi, con un κ value pari a 0.92.

Per quanto noto, non risultano pubblicazioni analoghe in Letteratura, a vantaggio del carattere innovativo dello studio qui presentato. Gli studi riportati sulla motilità endometriale in pazienti affette da adenomiosi sono pochi ed eterogenei, per le popolazioni analizzate e per le tecniche diagnostiche utilizzate (ecografia, RMN, HSSG, ...). In particolare, il fatto che fino a pochi anni fa l'adenomiosi fosse considerata una localizzazione uterina dell'endometriosi ha fatto sì che gli studi si concentrassero proprio sull'endometriosi. Oggi è noto che si tratti di due entità patologiche separate, spesso coesistenti e con molte caratteristiche in comune, ma con manifestazioni cliniche e percorsi patogenetici distinti (57,58). Salamanca et al. hanno analizzato ecograficamente le EW in corso di mestruazione in pazienti con endometriosi e hanno dimostrato un aumento della contrattilità cervico-fundica, andando a supportare la teoria eziopatogenetica della mestruazione retrograda di questa patologia (59). Nel 2002, un gruppo italiano ha utilizzato la manometria intrauterina per dimostrare, ancora una volta in fase mestruale, l'aumentata peristalsi uterina discinetica in pazienti infertili con endometriosi: come conseguenza di questa disperistalsi, è stato descritto il trasporto di debris endometriali e sangue mestruale in addome, ritenuti responsabili a loro volta dello sviluppo dell'endometriosi peritoneale (60). Leyendecker et al., invece, hanno studiato la contrattilità uterina in pazienti con diagnosi laparoscopica di endometriosi e infertilità, usando sia l'ecografia transvaginale che l'HSSG, e hanno riscontrato- in particolare in fase follicolare tardiva- un'ipercontrattilità caotica e disperistaltica, con una conseguente

riduzione della capacità di trasporto utero-tubarico spermatico (27). Alcuni anni più tardi, il medesimo gruppo di ricerca ha quindi analizzato il ruolo dell'adenomiosi nella peristalsi uterina in pazienti con infertilità e diagnosi laparoscopica di endometriosi, utilizzando la RMN T2 pesata e l'HSSG (61). I dati emersi da questo studio hanno suggerito che la compresenza di endometriosi e adenomiosi focale portava a un'attività contrattile uterina iperperistaltica, mentre in caso di adenomiosi diffusa l'attività contrattile virava verso una disperistalsi con conseguente trasporto utero-tubarico ostacolato (61). Quest'ipercontrattilità discinetica rivestirebbe pertanto un ruolo basilare nell'infertilità, ma anche nella patogenesi dell'adenomiosi stessa, poiché favorirebbe i microtraumi a livello della JZ, innescando il meccanismo TIAR (39,47). Dati differenti rispetto a quanto riportato finora sono stati descritti in uno studio giapponese condotto con l'uso della RMN cine su un gruppo di pazienti con endometriosi ovarica, in cui si è evidenziata una riduzione di onde retrograde in fase periovulatoria rispetto a pazienti sane (29). Questo dato è sovrapponibile ai risultati ottenuti con lo studio qui presentato: se il pattern fisiologico della peristalsi uterina in questa fase del ciclo mestruale aiuta il trasporto di spermatozoi dalla cervice verso le tube, una sua alterazione può portare a infertilità e ad outcome ostetrici sfavorevoli. Risultati simili sono emersi da uno studio sulla contrattilità uterina nell'endometrite cronica, condizione spesso associata all'endometriosi, in pazienti infertili: anche in questo caso in fase periovulatoria è stata dimostrata un calo dell'incidenza della motilità retrograda (56,62). Oltre ad una riduzione del pattern cervico-fundico, le pazienti affette da adenomiosi partecipanti allo studio in oggetto hanno mostrato un aumento del pattern opposto, che risulta asincrono rispetto alla fase periovulatoria, rivestendo quindi un ruolo di disperistalsi e andando verosimilmente a ostacolare a sua volta il transito utero-tubarico e quindi il concepimento.

I meccanismi alla base della sintomatologia nell'adenomiosi non sono tuttora ben chiari. Le alterazioni strutturali a livello della JZ sembrano essere responsabili, almeno parzialmente, dell'aumentata infertilità in pazienti con adenomiosi uterina, andando a interferire proprio con la peristalsi uterina, che a sua volta, se alterata, può ostacolare il concepimento spontaneo (63,64). Le

alterazioni descritte in fase periovulatoria sembrano essere quelle maggiormente implicate nell'anamnesi riproduttiva delle pazienti; tuttavia, le informazioni relative alle altre fasi potrebbero aiutare nella correlazione con altri sintomi e nell'elaborazione di ulteriori ipotesi eziopatogenetiche dell'adenomiosi uterina. Pertanto, sono auspicabili studi mirati in pazienti con adenomiosi nelle varie fasi del ciclo mestruale. Il campione analizzato nello studio qui riportato è risultato non sufficiente per poter relazionare i diversi pattern contrattili con la sintomatologia; pertanto, si ritiene che le ricerche future debbano focalizzarsi su questa probabile correlazione con disegni di studio appropriati.

Per quanto riguarda la concordanza interosservatore nella valutazione dei pattern subendometriali con l'ecografia transvaginale, lo studio presentato mostra risultati incoraggianti: è stata infatti ottenuta una concordanza ottima (κ value 0,92), anche se tale dato è secondario al coinvolgimento di sperimentatori esperti in ecografia. Van Gestel et al., nello studio in cui hanno proposto la nuova classificazione delle EW in base alla direzione, hanno ottenuto un κ value di 0,83 tra tre osservatori, ossia ottimo (35). Si discosta da questi risultati quanto ottenuto da Kuijsters nella sua valutazione dell'accordo interosservatore nello studio ecografico della peristalsi uterina: per quanto riguarda la definizione della direzione dell'onda contrattile la concordanza è risultata scarsa, con un κ value di 0,17. Il limite riportato di questo studio è stato quello di aver coinvolto personale medico e ingegneristico, pertanto privo di esperienza clinica (36).

La definizione di strumenti affidabili e misurazioni validate per valutare la contrattilità e la cinetica uterina è la chiave per traslare nella pratica clinica la correlazione tra peristalsi uterina, fertilità e sintomatologia dolorosa. L'ecografia è un metodo diagnostico ampiamente diffuso in ambito ambulatoriale, relativamente poco costoso, accurato in mani esperte, che non necessita di preparazione della paziente né ha controindicazioni nel suo utilizzo: per tali motivi è la modalità di imaging di prima scelta in ginecologia (65). Il suo utilizzo nello studio della contrattilità uterina ha come limite la necessità di tempi d'acquisizione lunghi; tuttavia, è auspicabile in futuro lo sviluppo di software in grado di identificare automaticamente le EW nei video ecografici. Fanchin et al. hanno provato a utilizzare l'ecografia M-mode (motion),

riscontrando come grossi limiti l'analisi lungo una sola linea del campo di scansione e la presenza di artefatti non correggibili o eliminabili (movimento della sonda, atti respiratori,...) (66,67). I metodi automatizzati che tengono conto dell'intero utero, come l'ecografia speckle tracking, potrebbero fornire un'ottima soluzione combinando la disponibilità e il basso costo degli ultrasuoni con un'analisi rapida e facilmente comparabile (68).

Punti di forza e limiti

Nel tentativo di ridurre i fattori confondenti, sono stati definiti criteri di inclusione e di esclusione molto severi e stringenti e sono stati coinvolti un solo ecografista esperto nell'esecuzione di tutti gli esami ecografici e due sperimentatori in cieco tra di loro e rispetto alla storia clinica delle pazienti per analizzare separatamente le indagini registrate su supporti digitali. Altri punti di forza sono la natura prospettica dello studio e il raggiungimento della numerosità campionaria calcolata mediante power analysis prima di procedere con il reclutamento.

Il principale limite dello studio è dovuto al fatto che la valutazione della peristalsi uterina è una valutazione qualitativa e non quantitativa e che la soggettività intrinseca dell'ecografia potrebbe aver limitato l'oggettività dell'esame: il coinvolgimento di ecografisti esperti dovrebbe aver parzialmente ridotto queste limitazioni.

Ulteriori limiti da segnalare sono: l'esclusione di alcune pazienti con adenomiosi severa per non aver identificato la rima endometriale; l'analisi del pattern di peristalsi uterina solo in fase periovulatoria; l'aver condotto lo studio in un unico Centro, sebbene di riferimento per l'adenomiosi; una numerosità campionaria non sufficiente per permettere uno studio di confronto tra pattern e sintomi.

CONCLUSIONI

In conclusione, i risultati di questo studio confermano l'alterata peristalsi uterina in fase periovulatoria in pazienti con adenomiosi uterina, valutando questo parametro con l'utilizzo di una tecnica accessibile e riproducibile in mani esperte come l'ecografia transvaginale. L'anomala peristalsi uterina a livello della JZ sembra portare a cambiamenti sia strutturali che funzionali, che sono alla base delle manifestazioni cliniche dell'adenomiosi e della perpetuazione del danno anatomico all'origine della patologia stessa. (69) L'accurata diagnosi e caratterizzazione di questa disperistalsi, anche attraverso l'utilizzo di auspicabili software ad hoc per la definizione automatizzata della contrattilità uterina, potrebbe svolgere un ruolo chiave nella maggior comprensione della patologia adenomiotica, delle sue implicazioni cliniche e nell'identificazione di nuovi target terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

1. Dickinson R. The technic of timing human ovulation by palpable changes in ovary, tube, and uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1937;33:1027–33.
2. de Vries K, Lyons EA, Ballard G, Levi CS, Lindsay DJ. Contractions of the inner third of the myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Mar 1;162(3):679–82.
3. Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1996 Mar;11(3):627–32.
4. Noe M. The cyclic pattern of the immunocytochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in human myometrial and endometrial layers: characterization of the endometrialsubendometrial unit. *Hum Reprod.* 1999 Jan 1;14(1):190–7.
5. Marcus CC. Relationship of adenomyosis uteri to endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1961 Aug 1;82(2):417–23.
6. EMGE LA. The elusive adenomyosis of the uterus. Its historical past and its present state of recognition. *Am J Obstet Gynecol.* 1962 Jun 15;83:1541–63.
7. De Ziegler D, Bulletti C, Fanchin R, Epiney M, Brioschi P-A. Contractility of the Nonpregnant Uterus: The Follicular Phase. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Sep;943(1):172–84.
8. Janicek F, Franova S, Nosalova G, Visnovsky J. In vitro contractile response of human myometrium to oxytocin, PGF2alpha, bradykinin and ET-1. *Bratisl Lek Listy.* 2007;108(4–5):174–8.
9. Kunz G. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle: effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin. *Hum Reprod Update.* 1998 Sep 1;4(5):647–54.
10. van Gestel I. Endometrial wave-like activity in the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update.* 2003 Mar 1;9(2):131–8.
11. Ijland MM, Evers JLH, Dunselman GAJ, Hoogland HJ. Subendometrial

contractions in the nonpregnant uterus: an ultrasound study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Dec;70(1):23–4.

12. Bulletti C, de Ziegler D, Polli V, Diotallevi L, Del Ferro E, Flamigni C. Uterine contractility during the menstrual cycle. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2000 Jun;15 Suppl 1:81–9.

13. Bulletti C, De Ziegler D, Setti PL, Cicinelli E, Polli V, Flamigni C. The Patterns of Uterine Contractility in Normal Menstruating Women: From Physiology to Pathology. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec;1034(1):64–83.

14. Oki T, Douchi T, Maruta K, Nakamura S, Nagata Y. Changes in endometrial wave-like movements in accordance with the phases of menstrual cycle. *J Obstet Gynaecol Res.* 2002 Jun;28(3):176–81.

15. Bulletti C, DeZiegler D, Stefanetti M, Cicinelli E, Pelosi E, Flamigni C. Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2001 Dec;16(12):2676–9.

16. Fanchin R, Ayoubi JM, Righini C, Olivennes F, Schönauer LM, Frydman R. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfers. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2001 Jun;16(6):1115–9.

17. Moir JC. The effect of posterior lobe pituitary gland fractions on the intact uterus. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1944;51:181–97.

18. Csapo AI, Pino-Pantas CR. The cyclic activity of the nonpregnant human uterus. A new method for recording intrauterine pressure. *Fertil Steril.* 1966;17:34–8.

19. Hendricks CH. A new technique for the study of motility in the non-pregnancy human uterus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1964 Oct;71:712–5.

20. Hendricks CH. Inherent motility patterns and response characteristics of the nonpregnant human uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1966 Nov 15;96(6):824–43.

21. Cibils LA. Contractility of the nonpregnant human uterus. *Obstet Gynecol.* 1967 Sep;30(3):441–61.

22. Eskes TKAB, Hein PR, Stolte LAM, Kars-Villanueva EB, Crone A, Braaksma JT, et al. Influence of dydrogesterone on the activity of the nonpregnant human uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1970 Apr 15;106(8):1235–41.

23. Eskes TK, Hein PR, Kars-Villanueva EB, Braaksma JT, Janssens J, Kollerie A. The influence of steroids on the motility of the non-pregnant human uterus in vivo. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1969 Dec;182(2):409.
24. Yoshida T, Hendricks CH. Resting pressure patterns in the nonpregnant human uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1970 Oct 1;108(3):450–7.
25. Bulletti C, de Ziegler D. Uterine contractility and embryo implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006 Aug;18(4):473–84.
26. Shafik A. Electrohysterogram: study of the electromechanical activity of the uterus in humans. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 May;73(1):85–9.
27. Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod.* 1996 Jul 1;11(7):1542–51.
28. Nakai A, Togashi K, Yamaoka T, Fujiwara T, Ueda H, Koyama T, et al. Uterine peristalsis shown on cine MR imaging using ultrafast sequence. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2003 Dec;18(6):726–33.
29. Kido A, Togashi K, Nishino M, Miyake K, Koyama T, Fujimoto R, et al. Cine MR imaging of uterine peristalsis in patients with endometriosis. *Eur Radiol.* 2007 Jun 8;17(7):1813–9.
30. Nakai A, Reinhold C, Noel P, Kido A, Rafatzand K, Ito I, et al. Optimizing cine MRI for uterine peristalsis: a comparison of three different single shot fast spin echo techniques. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2013 Jul;38(1):161–7.
31. Watanabe K, Kataoka M, Yano K, Nishio S, Umehana M, Kido A, et al. Automated detection and measurement of uterine peristalsis in cine MR images. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2015 Sep;42(3):644–50.
32. Birnholz JC. Ultrasonic visualization of endometrial movements. *Fertil Steril.* 1984 Jan;41(1):157–8.
33. Ijland MM, Hoogland HJ, Dunselman GA, Lo CR, Evers JL. Endometrial wave direction switch and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1999 Mar;71(3):476–81.
34. Ijland MM, Evers JL, Dunselman GA, van Katwijk C, Lo CR, Hoogland HJ. Endometrial wavelike movements during the menstrual cycle. *Fertil Steril.*

1996 Apr;65(4):746–9.

35. van Gestel I, IJland MM, Evers JLH, Hoogland HJ. Complex endometrial wave-patterns in IVF. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):612–5.

36. Kuijsters NPM, Sarmali F, Rabotti C, Huang Y, Mischi M, Schoot BC. Visual inspection of transvaginal ultrasound videos to characterize uterine peristalsis: an inter-observer agreement study. *J Ultrasound*. 2020 Mar;23(1):37–44.

37. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 1998 Aug;4(4):312–22.

38. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):380-388.e1.

39. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020 Apr 15;26(3):392–411.

40. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Dec;27(12):3432–9.

41. Peric H, Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20(4):547–55.

42. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013 Sep;73(9):924–31.

43. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 Feb;23(2):164–85.

44. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Sep;46(3):284–98.

45. Harmsen MJ, Van den Bosch T, Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of morphological uterus

sonographic assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of a modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Sep 29;uog.24786.

46. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Apr;291(4):917–32.

47. Shaked S, Jaffa AJ, Grisaru D, Elad D. Uterine peristalsis-induced stresses within the uterine wall may sprout adenomyosis. *Biomech Model Mechanobiol.* 2015 Jun;14(3):437–44.

48. Leyendecker G, Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR). *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2011 Mar 1;5(2):125–42.

49. Mehaseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertil Steril.* 2010 May;93(7):2130–6.

50. ISUOG Education Committee recommendations for basic training in obstetric and gynecological ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Jan;43(1):113–6.

51. Society and College of Radiographers, British Medical Ultrasound Society. Guidelines for professional ultrasound practice. VI. 2021.

52. Leone FPG, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jan;35(1):103–12.

53. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):318–32.

54. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, Dueholm M,

Exacoustos C, Valentin L, et al. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 May;53(5):576–82.

55. Rasmussen CK, Hansen ES, Dueholm M. Inter-rater agreement in the diagnosis of adenomyosis by 2- and 3-dimensional transvaginal ultrasonography: Adenomyosis and Inter-Rater Agreement. *J Ultrasound Med*. 2019 Mar;38(3):657–66.

56. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, De Ziegler D, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2015 Apr;103(4):1049–52.

57. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Research*. 2019;8.

58. Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, et al. An International Terminology for Endometriosis, 2021. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Nov;28(11):1849–59.

59. Salamanca A, Beltrán E. Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 1995 Jul;64(1):193–5.

60. Bulletti C. Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. *Fertil Steril*. 2002 Jun;77(6):1156–61.

61. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegratz I, Schlichter S, Menzel C, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis--a cause for infertility. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;113(8):902–8.

62. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PloS One*. 2014;9(2):e88354.

63. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jan;24(1):35–46.

64. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2021 Mar;115(3):546–60.

65. Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Dec;19(6):505–12.

66. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1998 Jul;13(7):1968–74.
67. Fanchin R, Ayoubi JM, Olivennes F, Righini C, de Ziegler D, Frydman R. Hormonal influence on the uterine contractility during ovarian stimulation. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Jun;15 Suppl 1:90–100.
68. Sammali F, Blank C, Xu L, Huang Y, Kuijsters N, Schoot D, et al. Experimental setup for objective evaluation of uterine motion analysis by ultrasound speckle tracking. *Biomed Phys Eng Express*. 2018 Feb 19;4.
69. Xie T, Xu X, Yang Y, Wu C, Liu X, Zhou L, et al. The Role of Abnormal Uterine Junction Zone in the Occurrence and Development of Adenomyosis. *Reprod Sci [Internet]*. 2021 Sep 13 [cited 2022 Jan 29]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s43032-021-00684-2>