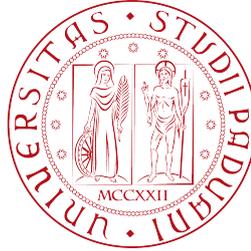


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI SCIENZE STATISTICHE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN SCIENZE STATISTICHE

**Analisi statistica
di un test di gravidanza basato
sull'osservazione del muco cervicale**

Relatore:

Prof. Bruno SCARPA
Dipartimento di Scienze Statistiche

Laureando:

Luca MARTINO

Anno accademico 2015/2016

Indice

Introduzione	5
1 Fisiologia del ciclo mestruale	9
1.1 Il muco cervicale	9
1.2 Il ciclo mestruale	10
1.2.1 La fase follicolare	10
1.2.2 L'ovulazione	10
1.2.3 La fase luteale	11
2 I dati utilizzati	13
2.1 Fertili	13
2.2 Billings	15
3 Informazioni sul muco cervicale	17
3.1 Fertili	17
3.1.1 Variazioni del muco nel ciclo	17
3.1.2 Differenze tra cicli con concepimento e cicli senza concepimento	18
3.2 Billings	22
3.2.1 Variazioni del muco nel ciclo	22
3.2.2 Differenze tra cicli con concepimento e cicli senza concepimento	23
4 I modelli utilizzati	25
4.1 Modello di Barrett e Marshall	25
4.2 Modello di Schwartz, MacDonald e Heuchel	26
4.3 Modifica del modello di Schwartz, MacDonald e Heuchel	26
5 Significatività dell'informazione sul muco	27
5.1 Analisi su Fertili	27
5.1.1 Commenti generali	29
5.2 Analisi su Billings	29
5.3 Ulteriori modifiche	30

5.3.1	Analisi su Fertili	31
5.3.2	Analisi su Billings	31
5.3.3	Altre idee	32
6	Un test di gravidanza	33
6.1	Fertili	34
6.1.1	Modello logistico sulla media di giorni con presenza di muco .	34
6.1.2	Modello logistico sulla presenza di muco nei singoli giorni . .	34
6.1.3	Modello logistico ordinale	35
6.2	Billings	39
6.2.1	Modello logistico sulla media di giorni con presenza di muco .	39
6.2.2	Modello logistico sulla presenza di muco nei singoli giorni . .	39
6.2.3	Modello logistico ordinale	40
6.3	Considerazioni complessive	43
7	Rapporti nei giorni dell'impianto	45
8	Conclusioni	49
A	Tabelle	53
	Bibliografia	75

Introduzione

Nel corso della storia le donne hanno cercato di ottenere nel minor tempo possibile la conferma di una eventuale gravidanza.

Da alcune traduzioni di antichi papiri egizi si è scoperto che a tale scopo una pratica comune consisteva nell'innaffiare con l'urina di una donna un vaso di grano e uno di farro: la germinazione dei semi avrebbe indicato una gravidanza. Inoltre si pensava che se fosse germogliato il grano la donna sarebbe stata incinta di un maschio, mentre se fosse cresciuto il farro allora si sarebbe trattato di una femmina.

Ai tempi di Ippocrate, invece, si credeva che una donna che avesse un ritardo nelle mestruazioni potesse verificare di essere incinta osservando i postumi di una bevuta di idromele: i crampi addominali sarebbero stati sintomo di gravidanza.

Nel Medioevo cominciò a diffondersi l'uroscopia, una pratica esoterica e non scientifica che consisteva nell'osservazione dell'urina e degli effetti causati dalla sua reazione con altri liquidi (Bayon, 1939).

Bisognerà aspettare il ventesimo secolo per comprendere le basi dei moderni test di gravidanza.

Nel 1905 i fisiologi inglesi Ernest Starling e William Bayliss furono i primi a isolare i marcatori speciali di un ormone trovato nelle urine di donne in gravidanza. Insieme scoprirono la secretina e introdussero il termine "ormone".

Nel 1926 gli scienziati tedeschi Selmar Aschheim e Bernhard Zondek scoprirono la gonadotropina corionica umana (hCG), un ormone prodotto all'inizio della gravidanza, e due anni più tardi progettarono il primo vero metodo scientifico per la diagnosi precoce della gravidanza. Questo consisteva nell'iniettare in topi femmine non ancora giunte alla pubertà l'urina di una donna in esame: se nel loro apparato genitale si manifestavano segni di maturazione, significava che l'urina conteneva gonadotropina corionica e quindi che la donna era incinta. Questo metodo prevedeva che dopo qualche giorno il topo dovesse essere dissezionato per verificarne la maturazione e per escludere che questa fosse di origine naturale.

Un test simile verrà sviluppato utilizzando le coniglie, ma anche in questo caso era necessario uccidere l'animale per poterne controllare le ovaie.

Nel 1930 lo scienziato inglese Lancelot Hogben porterà un miglioramento grazie all'utilizzo delle rane: il test dava esito positivo se la rana cominciava a produrre uova, quindi non era necessario dissezionarla e poteva anche essere riutilizzata.

Sebbene siano stati utilizzati fino agli anni '50, questi test erano scarsamente affidabili. Il problema diventò chiaro quando si scoprì che le cavie non potevano distinguere la differenza tra l'ormone luteinizzante (LH), presente normalmente a livelli variabili durante il ciclo, e la gonadotropina corionica, a meno che il livello di quest'ultima non fosse molto alto. Inoltre il costo del test era molto elevato e occorreivano giorni per riceverne l'esito.

Nel 1959 grazie al dosaggio radioimmunologico si poté determinare la presenza di hCG nelle urine utilizzando anticorpi specifici semplicemente mescolandoli in vitro. Sfortunatamente per questo test era necessario l'impiego di grandi e sofisticati macchinari, però non erano più richieste cavie e il risultato poteva essere letto già dopo qualche ora. Purtroppo l'affidabilità era ancora compromessa dalle affinità biochimiche tra gli ormoni LH e hCG, e ciò causava inevitabilmente troppi falsi positivi.

Finalmente negli anni '70 la scoperta degli anticorpi monoclonali determinò l'inizio di una nuova era grazie allo sviluppo di nuovi metodi immunoenzimatici semplici ed economici. I primi kit vennero immessi sul mercato nel 1978 ed erano composti da soluzioni, contagocce, provette e dispositivi a specchio.

Negli anni '80 comparvero i primi test con strisce reagenti e da allora i continui progressi scientifici hanno portato ad avere strumenti sempre più affidabili, veloci e semplici da utilizzare.

Alcuni studi indipendenti (Bastian et al., 1998; Gnoth e Johnson, 2014) hanno mostrato che gli attuali test di gravidanza hanno prestazioni molto alte, ma anche molto diverse, e che è importante il loro corretto utilizzo per evitare esiti sbagliati. L'errore più comune consiste in un falso negativo quando il test viene utilizzato troppo presto, cioè nei giorni in cui la concentrazione di gonadotropina corionica non è ancora sufficientemente alta da poter confermare una gravidanza.

Il presente elaborato vuole indagare sulla possibilità di costruire un test di gravidanza che non sia basato sulla rilevazione diretta della gonadotropina corionica, ma su una procedura che ogni donna può eseguire da sola senza bisogno di alcuno strumento particolare: l'osservazione del proprio muco cervicale.

È noto che le variazioni ormonali del ciclo mestruale provocano dei cambiamenti nell'aspetto del muco e in genere questi vengono controllati per poter identificare quale sia il periodo del ciclo in cui un rapporto può portare più facilmente a un concepimento.

Noi invece andremo a verificare se l'avvenuta fecondazione modifichi il tipo di muco cervicale e se questi cambiamenti siano sufficientemente evidenti da poter identificare una gravidanza.

La tesi è così strutturata: nel Capitolo 1 spiegheremo alcuni concetti fisiologici necessari per la comprensione del problema; nel Capitolo 2 parleremo di quali siano i dati utilizzati per l'analisi; nel Capitolo 3 mostreremo quali sono le tipiche variazioni del muco all'interno del ciclo mestruale e quali sono le differenze tra cicli con concepimento e cicli senza concepimento; nel Capitolo 4 introdurremo i modelli necessari per la valutazione della significatività di queste differenze, che saranno mostrate nel Capitolo 5; nel Capitolo 6 andremo a verificare se le differenze così trovate siano abbastanza grandi da permettere la costruzione di un "test di gravidanza" basato sull'osservazione del muco cervicale.

Infine nel Capitolo 7 abbiamo deciso di analizzare quale fosse l'effetto dei rapporti sessuali avuti nei giorni dell'eventuale impianto dell'ovulo sulla fecondabilità, cioè sulla probabilità di iniziare la gravidanza. Questo non è un argomento direttamente collegato ai test di gravidanza, ma lo abbiamo affrontato perché comunque riguarda l'analisi dell'influenza di alcune informazioni successive all'ovulazione sulla probabilità di averne cominciata una.

Capitolo 1

Fisiologia del ciclo mestruale

1.1 Il muco cervicale

Il muco cervicale è una sostanza prodotta dalle ghiandole endocervicali dell'apparato genitale femminile, che svolge diverse e importanti funzioni (Wood, 1994).

Una delle sue funzioni è quella di proteggere gli organi più interni dell'apparato riproduttivo dalle infezioni. Infatti per gran parte del ciclo il muco ha un aspetto denso e vischioso e ostruisce il canale cervicale, impedendo così che batteri o altri organismi estranei entrino nella cavità uterina. In questo periodo esso è impenetrabile anche agli spermatozoi a causa della fitta maglia di fibrille di cui è composto.

Solo in prossimità dell'ovulazione il muco si trasforma, diventando più fluido e favorendo il passaggio degli spermatozoi verso l'utero, proteggendoli e nutrendoli. In questa fase il muco contribuisce anche a intrappolare tra le sue maglie gli spermatozoi meno vitali, non completamente maturi o con caratteristiche morfologiche sfavorevoli.

Infine, durante la gravidanza diventa particolarmente denso e si accumula nel canale cervicale, ostruendolo e creando una barriera protettiva per il feto chiamata tappo mucoso.

Tutte queste variazioni nella composizione del muco cervicale dipendono dall'equilibrio endocrino della donna, cioè dai suoi livelli ormonali. In particolare dai livelli di estradiolo e di progesterone.

Vediamo allora nel particolare quali sono le variazioni ormonali all'interno del ciclo mestruale e quali sono le relative influenze sull'aspetto e sulle funzioni del muco.

1.2 Il ciclo mestruale

Il ciclo mestruale è definito come il periodo tra il primo giorno delle mestruazioni e il giorno precedente l'inizio delle mestruazioni successive. La durata del ciclo è in media di 28 giorni, ma varia da donna a donna, ed è generalmente compresa fra 21 e 35 giorni. Ogni ciclo è diviso in due fasi: la fase follicolare, precedente l'ovulazione, e la fase luteale, successiva all'ovulazione.

1.2.1 La fase follicolare

Considerando un ciclo regolare di 28 giorni, la fase follicolare dura circa quattordici giorni. Durante questo periodo ha luogo una sequenza di eventi che provoca la maturazione del follicolo dominante, destinato ad ovulare.

I follicoli sono cavità all'interno delle ovaie, ciascuna contenente una cellula uovo non sviluppata. All'inizio del ciclo, l'ipofisi secreta l'ormone follicolo-stimolante (FSH), il principale responsabile della produzione di cellule uovo mature. L'ormone FSH stimola lo sviluppo di alcuni follicoli e la produzione di estrogeni da parte di questi, soprattutto di estradiolo.

Nei primi giorni del ciclo i livelli di estradiolo sono al minimo ma iniziano ad aumentare con lo sviluppo dei follicoli. In generale, uno solo di questi diventa dominante e l'ovulo al suo interno giunge a maturazione mano a mano che le dimensioni del follicolo aumentano. Nel frattempo, i livelli crescenti di estradiolo nel corpo causano l'ispessimento dell'endometrio, cioè della parete uterina.

All'aumentare dei livelli di estradiolo, il muco cervicale subisce una serie di trasformazioni che diventano maggiormente evidenti circa due giorni prima dell'ovulazione. In primo luogo, la quantità di muco prodotto dalla cervice aumenta più di dieci volte. In secondo luogo, aumenta anche il contenuto di acqua del muco e di conseguenza la sua densità diminuisce. Questi cambiamenti nella composizione chimico-fisica fanno sì che la fitta maglia di fibrille che costituisce il muco si rilassi, formando una struttura più aperta e permeabile.

1.2.2 L'ovulazione

I livelli di estradiolo nell'organismo continuano a crescere e determinano un rapido innalzamento del livello dell'ormone luteinizzante (LH) che provoca la rottura del follicolo dominante, con il conseguente rilascio dell'ovulo maturo dall'ovaio nella tuba di Falloppio. Questo processo è noto come ovulazione e in un ciclo di 28 giorni avviene mediamente intorno al quattordicesimo giorno.

1.2.3 La fase luteale

Subito dopo l'ovulazione, la cellula uovo si sposta lungo la tuba di Falloppio in direzione dell'utero, mentre il follicolo collassato si trasforma nel cosiddetto corpo luteo. Questa struttura funziona come una ghiandola endocrina ed è la principale fonte del progesterone, indispensabile per la preparazione dell'endometrio all'impianto dell'embrione. Con la formazione del corpo luteo inizia intorno al sedicesimo giorno del ciclo mestruale un graduale aumento della concentrazione del progesterone.

Dopo l'ovulazione la concentrazione di estradiolo diminuisce per quattro o cinque giorni e poi aumenta. L'abbassamento dei livelli di estradiolo e l'aumento del progesterone successivi all'ovulazione fanno sì che il muco cervicale ritorni al suo stato precedente, quello occlusivo. Inoltre, a causa degli elevati livelli di progesterone, l'aumento di estradiolo nella fase luteale non provoca cambiamenti nell'aspetto del muco.

Conclusione del ciclo mestruale

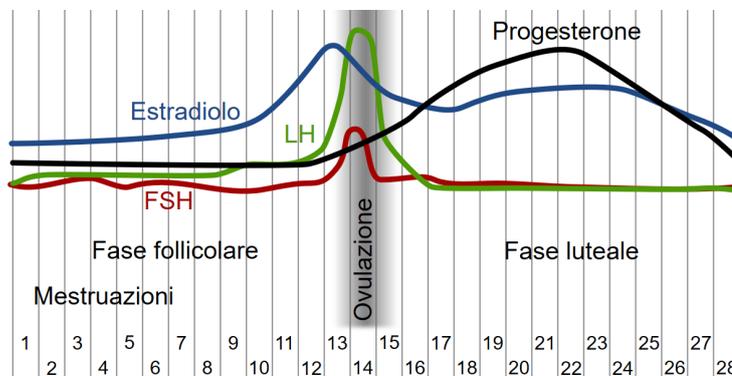
Se la cellula uovo non è stata fecondata non avverrà il suo impianto nell'utero, che si sarebbe dovuto verificare tra il giorno 20 e il giorno 23 del ciclo.

Immediatamente dopo l'ovulazione avviene un rapido abbassamento dei livelli di LH che causa l'involuzione del corpo luteo. Di conseguenza i livelli di progesterone e di estradiolo aumentano solo fino ai giorni in cui si sarebbe dovuto verificare l'impianto e una volta raggiunto il loro livello massimo cominciano ad abbassarsi.

Senza gli elevati livelli di ormoni che ne favoriscono la conservazione, lo spesso rivestimento che si è formato nell'utero inizia a sfaldarsi e viene espulso dal corpo. Questo fenomeno coincide con l'inizio delle mestruazioni e del ciclo successivo.

Le variazioni ormonali appena discusse sono rappresentate in Figura 1.1.

Figura 1.1. Variazioni ormonali in un ciclo regolare di 28 giorni in cui non è avvenuto un concepimento



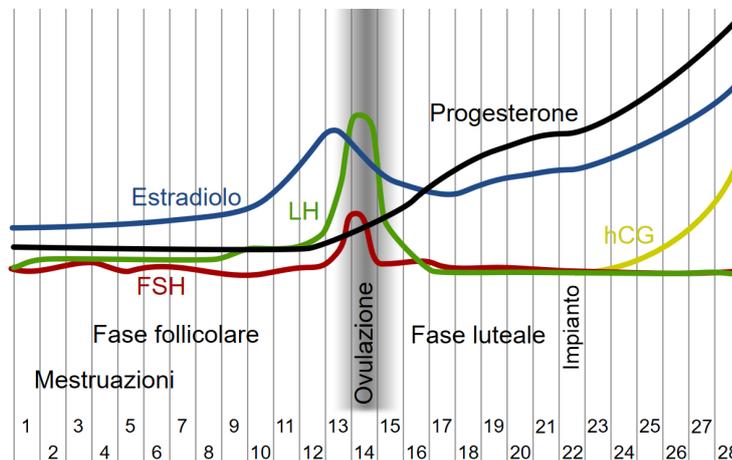
Inizio di una gravidanza

Se invece sono avvenuti sia la fecondazione che l'impianto dell'embrione, il trofoblasto – la struttura che si differenzierà in seguito in placenta – produrrà quantità crescenti di gonadotropina corionica umana (hCG), ormone della gravidanza con azione simile a quella dell'LH, che manterrà attivo il corpo luteo per le prime settimane di gravidanza.

Questo continuerà così a produrre estradiolo e progesterone per impedire lo sfaldamento del rivestimento della parete uterina, fino a quando la placenta sarà matura al punto da poter sostenere la gravidanza.

Le variazioni ormonali appena discusse sono rappresentate in Figura 1.2.

Figura 1.2. Variazioni ormonali nel ciclo mestruale in seguito ad un concepimento e all'impianto dell'ovulo fecondato



Dato che in seguito al concepimento e all'impianto dell'ovulo fecondato si verificano delle variazioni nella produzione di estradiolo e di progesterone ci aspettiamo che ci siano delle differenze anche nella quantità e nel tipo di muco cervicale.

Nel capitolo seguente spiegheremo come sono strutturati i dati sui quali andremo a cercare queste differenze.

Capitolo 2

I dati utilizzati

I dati utilizzati fanno riferimento a due studi sulla fecondabilità coordinati dal Dipartimento di Scienze Statistiche dell'Università di Padova. Di seguito vengono riportate solo le informazioni principali sui due insiemi di dati.

Per altri approfondimenti si può fare riferimento a Colombo e Masarotto (2000) per il dataset “Fertili” e a Colombo et al. (2006) per il dataset “Billings”.

2.1 Fertili

Il dataset Fertili proviene da uno studio prospettico effettuato tra il 1992 e il 1996 in sette centri europei (Milano, Verona, Lugano, Düsseldorf, Parigi, Londra e Bruxelles) che fornivano servizi sulla consapevolezza della fertilità e sulla pianificazione familiare naturale.

Lo scopo principale dello studio era quello di identificare i giorni fertili e di determinare le probabilità giornaliere di concepimento.

Sono state coinvolte 782 donne e sono stati raccolti dati su 7288 cicli mestruali. I criteri per entrare nello studio erano i seguenti: donne con esperienza nell'uso dei metodi di pianificazione familiare naturale; sposate o in una relazione stabile; di età compresa tra i 18 e i 40 anni al momento dell'ingresso nello studio; che avessero avuto almeno una mestruazione dal termine dell'allattamento al seno o dopo il parto; che non assumessero farmaci ormonali che possano influire sulla fertilità. Entrambi i partner dovevano essere fertili, liberi da malattie che potessero causare sub-fertilità e non dovevano avere l'abitudine di alternare rapporti protetti e non protetti.

A questi sono stati aggiunti i dati di 306 cicli di 99 donne provenienti da un precedente studio prospettico condotto ad Auckland tra il 1979 e il 1985, il cui scopo era quello di analizzare la relazione tra il sesso del bambino concepito e l'intervallo tra rapporto e fecondazione. Le coppie neozelandesi dovevano essere fertili ed erano obbligate ad avere un solo rapporto sessuale all'interno dei giorni del periodo fertile

del ciclo, al fine di conoscere con esattezza il giorno del rapporto che dava luogo al concepimento nel caso in cui si fosse osservata una gravidanza.

In totale si hanno quindi dati relativi a 7594 cicli mestruali provenienti da 881 donne.

All'ingresso nello studio sono state raccolte, quando disponibili, le seguenti informazioni: mese e anno di nascita della donna e del suo partner; numero di gravidanze precedenti; data dell'ultimo parto (o aborto spontaneo) e della fine dell'allattamento al seno; data dell'ultimo contraccettivo assunto; data del matrimonio e sesso del bambino concepito e nato durante il periodo dello studio.

In ogni ciclo mestruale sono state registrate le seguenti informazioni: giorni delle mestruazioni; temperatura corporea basale della donna, misurata la mattina al risveglio prima di iniziare qualunque attività; tipo di muco cervicale (vedi Tabella 2.1); giorni di eventuali malattie o altri disturbi; presenza di rapporti sessuali, specificando se protetti o non protetti.

Tabella 2.1. Classificazione del tipo di muco cervicale. Dataset Fertili

Codifica	Sensazione	Aspetto del muco
0	Nessuna informazione	Nessuna informazione
1	Asciuttezza, secchezza, prurito o nessuna sensazione	Assenza di muco
2	Umidità	Assenza di muco
3	Umidità	Denso, cremoso, biancastro, giallastro, non elastico, appiccicoso
4	Bagnato, scivoloso, lubrificato	Trasparente, elastico, liquido, acquoso, simile ad albume d'uovo

Per determinare il giorno dell'ovulazione sono stati usati due metodi.

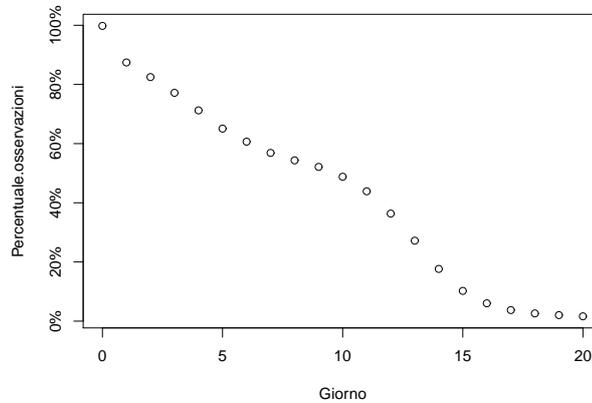
Il primo riguarda la temperatura basale ed utilizza la regola del "tre su sei": il giorno dell'ovulazione è stimato come il primo giorno del periodo in cui tre temperature consecutive superano le sei immediatamente precedenti.

Il secondo riguarda il muco cervicale e definisce il giorno 0 come ultimo giorno in cui si identifica dalla sensazione e dall'apparenza la migliore qualità di muco.

Infine, in caso di gravidanza a 60 giorni dalle ultime mestruazioni o in caso di aborto clinicamente identificato prima di questo termine, è stato assunto che ci fosse stato un concepimento.

Siccome le osservazioni del tipo di muco cervicale erano richieste principalmente per l'identificazione del periodo fertile, nei giorni dopo l'ovulazione alcune donne

Figura 2.1. Percentuale di registrazioni di tipi di muco per i primi 20 giorni successivi all'ovulazione. Dataset Fertili



smettono di rilevare il tipo di muco e quindi il numero di informazioni disponibili inizia gradualmente a calare (vedi Figura 2.1).

2.2 Billings

Il dataset Billings proviene da uno studio prospettico effettuato tra il 1993 e il 1997 in quattro istituti italiani (Milano, Parma, Saluzzo e Roma).

Lo scopo principale dello studio era quello di scoprire la relazione tra il tipo di muco cervicale e la probabilità giornaliera di concepimento.

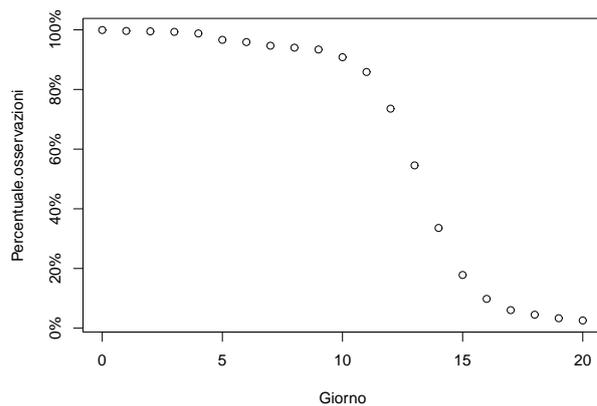
Sono state coinvolte 193 donne e sono stati raccolti dati su 2915 cicli mestruali. I criteri per entrare nello studio erano gli stessi dello studio precedente e anche le variabili sono quasi le stesse. Le differenze riguardano il fatto che questo studio è focalizzato sul metodo Billings, quindi non sono state raccolte informazioni sulla temperatura corporea basale e il tipo di muco è classificato in una maniera leggermente diversa (vedi Tabella 2.2).

Tabella 2.2. Classificazione del tipo di muco cervicale. Dataset Billings

Codifica	Sensazione	Aspetto del muco
0	Nessuna informazione	Nessuna informazione
1	Nessuna o asciuttezza	Nessun tipo di muco o di perdita
2	Umidità	Nessun tipo di muco o di perdita
3	Umidità	Denso, cremoso, biancastro, giallastro, appiccicoso, filante
4	Bagnato, scivoloso, lubrificato	—
5	Bagnato, scivoloso, lubrificato	Trasparente, filante, simile ad albume d'uovo, fluido, acquoso

Rispetto allo studio precedente, è stata posta molta attenzione sulla completezza dei dati, infatti i quattro centri italiani utilizzano le stesse procedure per la rilevazione e per l'interpretazione del tipo di muco cervicale e il risultato è un dataset con grande omogeneità e con pochi dati mancanti anche nel periodo successivo all'ovulazione (vedi Figura 2.2).

Figura 2.2. Percentuale di registrazioni di tipi di muco per i primi 20 giorni successivi all'ovulazione. Dataset Billings



Capitolo 3

Informazioni sul muco cervicale

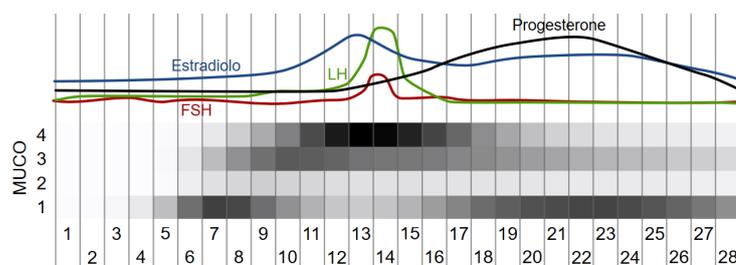
A questo punto andiamo ad analizzare i dataset per vedere quali sono le tipiche variazioni nel tipo di muco cervicale durante il ciclo e per vedere se ci sono differenze tra cicli con concepimento e cicli senza concepimento.

3.1 Fertili

3.1.1 Variazioni del muco nel ciclo

Nel dataset Fertili l'informazione sul muco cervicale è divisa in 4 categorie. Dal grafico in Figura 3.1 possiamo vedere come questo varia all'interno del ciclo. Il grafico è così disegnato: per ogni giorno del ciclo indichiamo le frequenze dei diversi tipi di muco e, per maggiore chiarezza visiva, invece dei numeri sono rappresentate delle tonalità di grigio (bianco = 0; nero = valore massimo). Sopra il grafico così creato sono rappresentate le tipiche variazioni ormonali di un ciclo regolare di 28 giorni.

Figura 3.1. Tipiche variazioni ormonali in un ciclo mestruale di 28 giorni confrontate alle variazioni nel muco dei cicli del dataset Fertili



Vediamo che durante il periodo delle mestruazioni il tipo di muco non viene registrato, ma per i restanti giorni del ciclo le variazioni del tipo di muco cervicale concordano con quanto detto prima relativamente alle variazioni ormonali: all'aumentare dei livelli di estradiolo aumenta la quantità di muco e nei giorni prima dell'ovulazione diventa più fluido, mentre dopo l'ovulazione torna ad avere una consistenza più densa o è assente.

3.1.2 Differenze tra cicli con concepimento e cicli senza concepimento

A questo punto vogliamo vedere se ci sono delle differenze significative tra le donne che hanno o non hanno concepito. Quindi vogliamo vedere se dopo la fecondazione dell'ovulo ci sono delle variazioni nel tipo di muco cervicale.

Dopo essere uscito dal follicolo maturo un ovulo può sopravvivere per 12-24 ore ed è solo in questo periodo di tempo che può essere fecondato. Perciò per analizzare correttamente i dati decidiamo di centrare tutti i cicli rispetto al giorno dell'ovulazione che verrà chiamato giorno 0 e verrà stimato come l'ultimo giorno in cui il muco è più fertile.

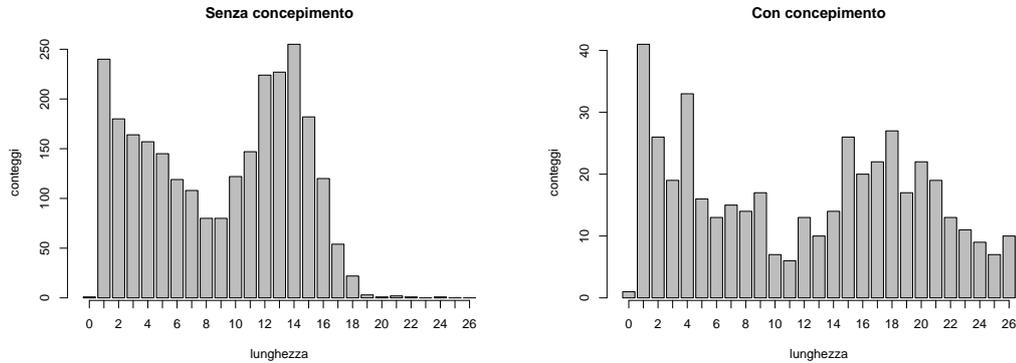
Dei 7594 cicli di cui è formato il dataset solamente per 6451 è stato possibile identificare questo giorno.

Nel capitolo successivo utilizzeremo modelli che stimano la probabilità di concepimento con le informazioni sul muco e con le informazioni sulla tempistica dei rapporti avuti nella finestra fertile: in questo modo potremo valutare la significatività delle differenze nel tipo di muco tra cicli con concepimento e cicli senza concepimento al netto di queste ultime informazioni.

Per poter utilizzare questi modelli tuttavia è necessario che nei cicli ci sia almeno un rapporto sessuale all'interno della finestra fertile. Nel nostro studio questa è stata definita come il periodo più ampio nel quale se ci fosse stato almeno un rapporto allora ci sarebbe stata anche la possibilità di un concepimento. Per i dati a disposizione la finestra fertile va dall'ottavo giorno prima del giorno 0 fino a tre giorni dopo. Il numero di cicli per cui in questo periodo c'è stato almeno un rapporto e per cui non ci sono informazioni mancanti relativamente alla presenza o assenza di rapporti si riduce a 3083.

Su questi cicli la prima grossa e importante differenza che notiamo tra concepimenti e non-concepimenti riguarda il numero di giorni del ciclo in cui si hanno informazioni sul muco cervicale.

Figura 3.2. Conteggio del numero di registrazioni di tipo di muco cervicale per cicli senza concepimento e per i cicli con concepimento. Dataset Fertili



I grafici in Figura 3.2 mostrano per i due tipi di ciclo le distribuzioni del numero di registrazioni di tipi di muco dal giorno dell'ovulazione in poi.

In entrambi i casi si notano donne che controllano per pochi giorni (meno di 10) il proprio muco cervicale, ma per le altre si nota che quelle che hanno avuto un concepimento registrano valori di muco per più tempo.

È una differenza molto facile da capire, perché se non c'è stato un concepimento il ciclo mestruale termina mediamente tra gli 11 e i 14 giorni dopo l'ovulazione, se invece è avvenuto un concepimento le donne in questione registrano valori ancora per circa una settimana dopo il presunto arrivo delle mestruazioni, dopo di che è molto probabile che abbiano intuito di essere incinte e allora smettono di segnare.

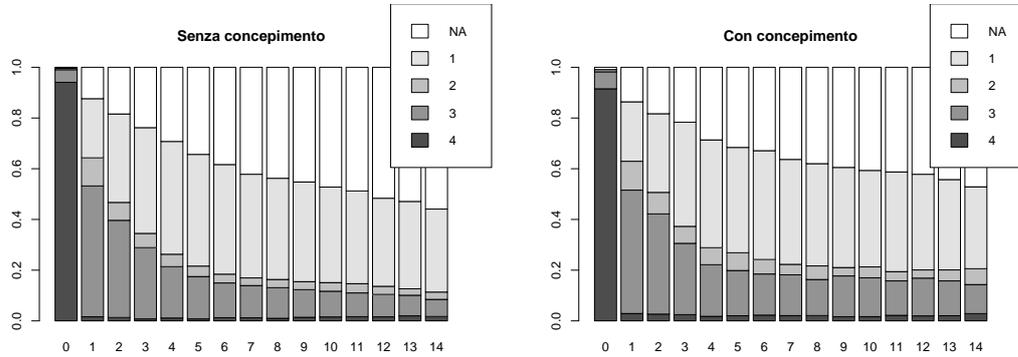
Visto ciò è opportuno non considerare giorni troppo lontani dall'ovulazione, e quindi ad esempio non andare oltre al giorno 14, giorno in cui il 65% dei cicli senza concepimento si è già concluso.

Prima di andare a vedere le distribuzioni dei tipi di muco, siccome non vogliamo eliminare ulteriormente dati, decidiamo di considerare la mancata informazione come quinta categoria di tipo di muco, con la prospettiva di inserirla nel modello, ma senza considerarne il relativo effetto.

Nei grafici in Figura 3.3 sono mostrate le frequenze di tipi di risposte e di mancate risposte rispettivamente per i cicli senza concepimento e per quelli con un concepimento.

Nonostante si riesca già a vedere a occhio che per le donne che hanno concepito il passaggio da muco denso ad assenza di muco è più graduale rispetto alle donne che non hanno concepito, notiamo purtroppo che le differenze principali sono principalmente tra le risposte (1, 2, 3, 4) e le non risposte (NA).

Per maggiore chiarezza si può anche fare riferimento alla Tabella 3.1 che indica le differenze nelle frequenze tra i cicli senza concepimento e quelli con un concepimento.

Figura 3.3. Frequenze di tipi di risposte e di mancate risposte per cicli senza concepimento e con concepimento. Dataset Fertili**Tabella 3.1.** Differenze tra frequenze di tipi di risposte e di mancate risposte per cicli con concepimento e senza concepimento. Dataset Fertili

	Giorno														
Muco	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
4	-3%	1%	1%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	1%	0%	0%	1%
3	2%	-3%	1%	0%	0%	1%	3%	3%	2%	5%	5%	4%	6%	6%	5%
2	0%	0%	1%	1%	2%	3%	2%	1%	2%	0%	1%	0%	0%	2%	3%
1	0%	0%	-4%	-1%	-2%	-2%	0%	1%	0%	0%	0%	3%	3%	1%	0%
NA	1%	1%	0%	-2%	-1%	-3%	-5%	-6%	-6%	-6%	-7%	-8%	-9%	-9%	-9%

Dal terzo giorno dopo l'ovulazione le donne che non hanno concepito tendono a rispondere sempre di meno. Questo è un problema perché, volendo inserire nel modello dei termini legati al tipo di muco che modifichino la probabilità di aver concepito, ogni volta che viene osservato un determinato valore succederà che tutti questi termini andranno ad aumentare la probabilità di concepimento, ma solo perché nei cicli con concepimento si risponde di più.

Escludendo quindi la possibilità di utilizzare il dato mancante come quinto livello della variabile tipo di muco andiamo a vedere quali sono le differenze tra i cicli con e senza concepimento ricalcolate nelle effettive distribuzioni dei tipi di muco nei giorni dall'ovulazione in poi (vedi Figura 3.4).

Per una valutazione più accurata di queste diversità, si può fare riferimento alla Tabella 3.2 che indica le differenze nelle frequenze di tipi di muco tra i cicli con un concepimento e quelli senza un concepimento, escludendo i dati mancanti.

La Figura 3.5 mostra graficamente i valori indicati in Tabella 3.2 insieme ad un confronto tra le variazioni ormonali dal giorno dell'ovulazione al quattordicesimo giorno dopo l'ovulazione, in caso di mancato concepimento (linea continua) o in caso di concepimento (linea tratteggiata). Se un valore di tipo di muco è più frequente nei cicli con concepimento viene indicato in verde: più alta sarà la differenza nelle frequenze, più accesa sarà la tonalità di verde. Analogamente sono rappresentati in

Figura 3.4. Frequenze di tipi di risposte per cicli senza concepimento e con concepimento. Dataset Fertili

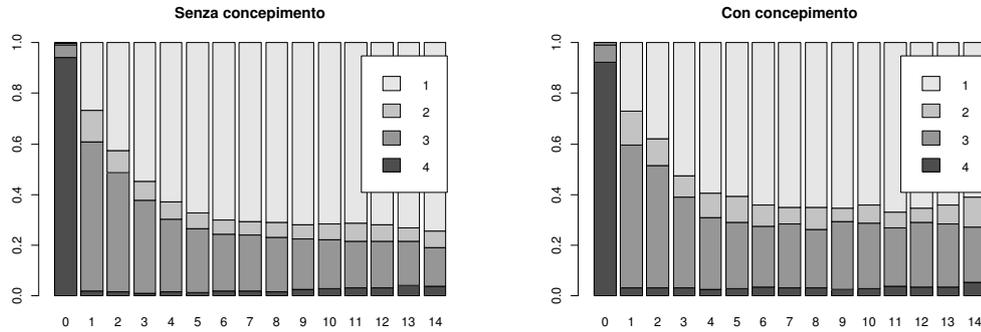
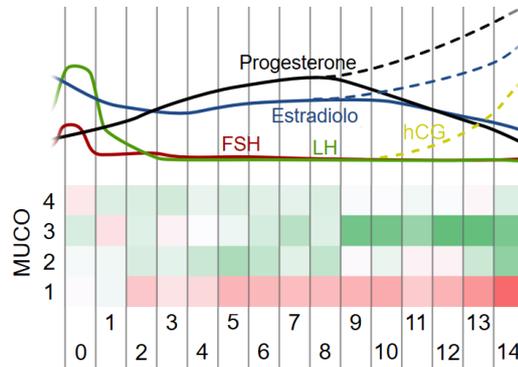


Tabella 3.2. Differenze tra frequenze di tipi di risposte per cicli con concepimento e senza concepimento. Dataset Fertili

		Giorno													
Muco	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
4	-2%	1%	2%	2%	1%	2%	1%	1%	2%	0%	0%	0%	0%	-1%	2%
3	2%	-3%	1%	-1%	0%	1%	2%	3%	1%	7%	7%	5%	7%	7%	6%
2	0%	1%	2%	1%	2%	4%	3%	1%	3%	0%	1%	-1%	-1%	2%	5%
1	0%	0%	-5%	-2%	-3%	-6%	-6%	-6%	-6%	-7%	-7%	-4%	-7%	-9%	-13%

Figura 3.5. Confronto grafico tra le variazioni ormonali e le distribuzioni di tipo di muco nei cicli con concepimento e nei cicli senza concepimento dal giorno dell'ovulazione al giorno 14 dall'ovulazione. Dataset Fertili



rosso i valori di tipo di muco più frequenti nei cicli senza concepimento.

Riusciamo ancora una volta a notare che quando è avvenuto un concepimento la diminuzione della produzione di muco dopo l'ovulazione è più lenta rispetto a quando non è avvenuto. Più precisamente, nei cicli senza concepimento si nota sempre una maggiore frequenza di assenza di muco o di sensazioni positive (1), principalmente contrapposta a una più alta frequenza di muco denso (3) nei cicli con concepimento.

Inoltre queste differenze diventano maggiormente evidenti dopo i giorni in cui può verificarsi l'impianto di un ovulo fecondato, che avviene intorno all'ottavo giorno dopo l'ovulazione. Come abbiamo visto, dopo questa data cominciano a crescere le differenze ormonali tra i due tipi di ciclo e a queste differenze ormonali dovrebbe corrispondere una maggiore produzione di muco per le donne per cui sono avvenuti sia concepimento che impianto dell'ovulo.

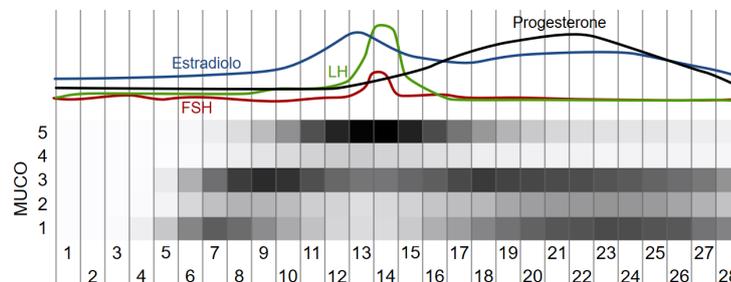
Prima di studiare meglio queste differenze andiamo ad analizzare allo stesso modo il dataset Billings.

3.2 Billings

3.2.1 Variazioni del muco nel ciclo

Nel dataset Billings l'informazione sul muco cervicale è divisa in 5 categorie e, come possiamo osservare nel grafico in Figura 3.6, anche qui le variazioni del tipo di muco cervicale concordano con quanto detto prima relativamente alle variazioni ormonali nel ciclo.

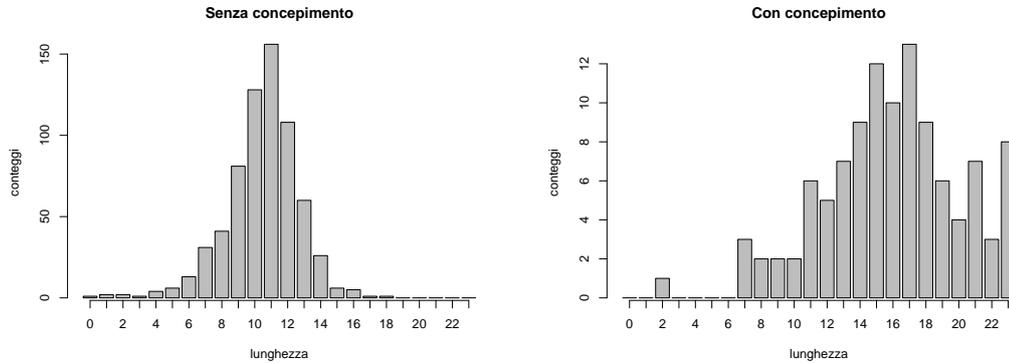
Figura 3.6. Tipiche variazioni ormonali in un ciclo mestruale di 28 giorni confrontate alle variazioni nel muco dei cicli del dataset Billings



Il dataset Billings ha 2915 osservazioni, ma i cicli in cui è stato possibile identificare il picco del muco sono 2284 e quelli in cui ci sono informazioni complete relativamente alla presenza o assenza di rapporti nella finestra fertile e in cui c'è stato almeno un rapporto in questo periodo sono 782.

I grafici in Figura 3.7 mostrano per i due tipi di ciclo le distribuzioni del numero di registrazioni di tipi di muco dal giorno dell'ovulazione in poi. Si nota subito che rispetto al dataset Fertili ci sono dati con informazioni più complete: per i cicli senza concepimento si hanno quasi sempre registrazioni complete di tipi di muco fino al giorno delle mestruazioni, mentre per i cicli con concepimento vengono registrati valori di muco ancora per circa una settimana dopo l'attesa fine del ciclo.

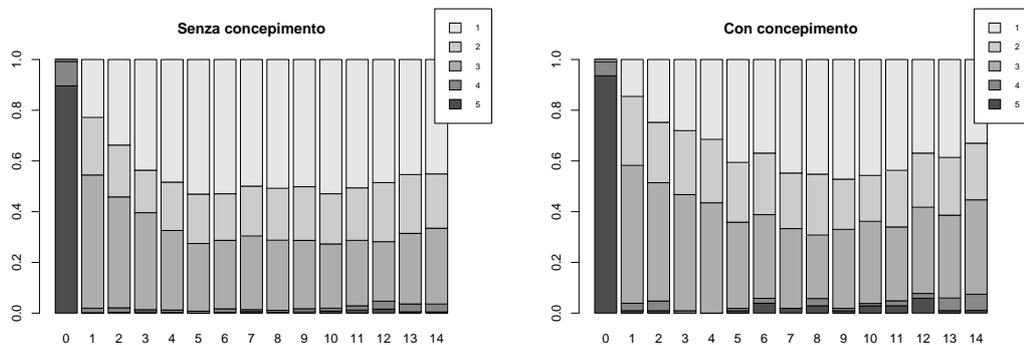
Figura 3.7. Conteggio del numero di registrazioni di tipo di muco cervicale per cicli senza concepimento e per i cicli con concepimento. Dataset Billings



3.2.2 Differenze tra cicli con concepimento e cicli senza concepimento

Considerando i valori di tipo di muco fino al quattordicesimo giorno dopo l'ovulazione otteniamo i grafici in Figura 3.8 che mostrano le differenze tra le donne che hanno o non hanno concepito.

Figura 3.8. Frequenze di tipi di risposte per cicli senza concepimento e con concepimento. Dataset Billings



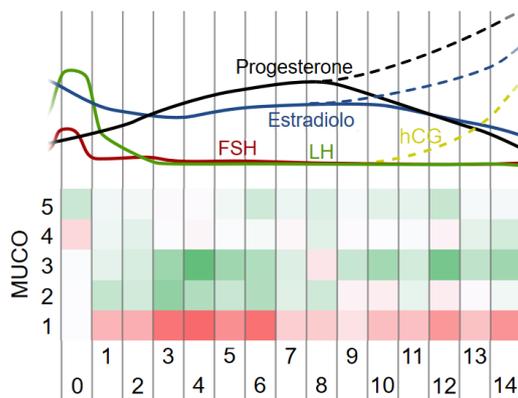
Dalla Tabella 3.3 e dalla Figura 3.9 possiamo valutare meglio queste diversità.

La Tabella 3.3 indica di nuovo le differenze nelle frequenze di tipi di muco tra i cicli con un concepimento e quelli senza un concepimento, dal giorno dell'ovulazione fino a quattordici giorni dopo, mentre nella Figura 3.9 queste differenze sono rappresentate graficamente.

Tabella 3.3. Differenze tra frequenze di tipi di risposte per cicli con concepimento e senza concepimento. Dataset Billings

Muco	Giorno														
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
5	4%	1%	1%	0%	0%	1%	4%	1%	3%	0%	2%	2%	4%	0%	1%
4	-4%	1%	2%	0%	-1%	0%	1%	-1%	2%	0%	0%	0%	-1%	2%	3%
3	0%	2%	3%	8%	12%	7%	6%	2%	-3%	4%	7%	3%	10%	5%	7%
2	0%	4%	3%	8%	6%	4%	6%	2%	4%	-1%	-2%	2%	-2%	0%	1%
1	0%	-8%	-9%	-16%	-17%	-13%	-16%	-5%	-6%	-3%	-7%	-7%	-12%	-7%	-12%

Figura 3.9. Confronto grafico tra le variazioni ormonali e le distribuzioni di tipo di muco nei cicli con concepimento e nei cicli senza concepimento dal giorno dell'ovulazione al giorno 14 dall'ovulazione. Dataset Billings



Come nel dataset Fertili vediamo che le principali differenze consistono in una maggiore produzione di muco per le donne che hanno concepito, anche se non si notano differenze più marcate nel periodo successivo al giorno dell'impianto.

Nel capitolo successivo andremo a studiare queste differenze in maniera più approfondita.

Capitolo 4

I modelli utilizzati

4.1 Modello di Barrett e Marshall

Esistono molti modelli per la previsione dei concepimenti, uno dei primi è stato proposto da Barrett e Marshall nel 1969. I parametri utilizzati nella formulazione di questo modello sono le probabilità di concepimento in un ciclo con rapporti solo nel giorno k -esimo, indicate con λ_k .

In ogni ciclo la variabile risposta è il concepimento e può essere modellata come una variabile casuale di Bernoulli con parametro (la probabilità di successo, cioè, la fecondabilità) che dipende dal numero e dalla tempistica dei rapporti avuti.

Definendo Y_i come l'indicatrice di concepimento per il ciclo i -esimo e $\mathbf{X}_i = [X_{i1}, \dots, X_{iK}]^\top$ come il vettore di indicatrici di rapporti nei giorni $1, \dots, K$ della finestra fertile, la probabilità di un concepimento dati i rapporti è quindi: $\mathbb{P}\{Y_i = 1 | \mathbf{X}_i\}$

Se nella finestra fertile ci sono stati più rapporti non siamo in grado di capire quale ha portato a un concepimento. Invece il caso opposto, cioè il mancato concepimento, si verifica solo quando tutti i rapporti nella finestra fertile non portano alla fecondazione dell'ovulo.

Considerando solo il giorno k , la probabilità che l'ovulo non venga fecondato è quindi $(1 - \lambda_k)^{X_{ik}}$. Assumendo l'indipendenza di queste quantità, la probabilità che non ci sia un concepimento data l'informazione sui rapporti nei giorni fertili è $\mathbb{P}\{Y_i = 0 | \mathbf{X}_i\} = \prod_{k=1}^K (1 - \lambda_k)^{X_{ik}}$. Quindi la probabilità di concepimento è:

$$\mathbb{P}\{Y_i = 1 | \mathbf{X}_i\} = 1 - \prod_{k=1}^K (1 - \lambda_k)^{X_{ik}} \quad (4.1)$$

4.2 Modello di Schwartz, MacDonald e Heuchel

Nel 1980 Schwartz, MacDonald e Heuchel proposero una modifica al modello precedente che tenesse conto del fatto che non tutti i cicli possono portare a una gravidanza, e cioè nel caso in cui l'ovulo non è fecondabile o nel caso di un aborto precoce. Indicando con ω il prodotto di queste due quantità, la probabilità di concepimento è:

$$\mathbb{P}\{Y_i = 1 | \mathbf{X}_i\} = \omega \left\{ 1 - \prod_{k=1}^K (1 - \lambda_k)^{X_{ik}} \right\} \quad (4.2)$$

4.3 Modifica del modello di Schwartz, MacDonald e Heuchel

Date le considerazioni precedenti, dobbiamo quindi trovare il modo di aggiungere al modello di Schwartz, MacDonald e Heuchel l'informazione sul muco cervicale senza che venga considerata la quantità di valori registrati. Una soluzione è quella di non utilizzare il numero di osservazioni dei diversi tipi di muco nel ciclo, ma la loro frazione sul totale dei valori osservati.

Riguardo invece ai tipi di muco, proviamo inizialmente a considerare solo l'informazione relativa alla sua presenza o assenza.

L'idea è quindi quella di misurare la frazione di giorni in cui non si osservano né muco né sensazioni di umidità. Faremo questo inizialmente solo nel primo giorno dopo l'ovulazione e in seguito in intervalli temporali che si allargano via via che arrivano nuove informazioni.

Indicando con $\overline{M1}_i$ la frazione di giorni in cui non si osservano né muco né sensazioni positive, modifichiamo il modello di Schwartz, MacDonald e Heuchel seguendo l'esempio di Colombo et al. (2006), quindi aggiungiamo un effetto moltiplicativo nel modo seguente:

$$\mathbb{P}(Y_i = 1 | X_{ik}, \overline{M1}_i) = \omega \left[1 - \prod_{k=1}^K (1 - \lambda_k)^{X_{ik}} \right] \cdot \beta_1^{\overline{M1}_i} \quad (4.3)$$

Così facendo, se si osserva sempre assenza di muco o di sensazioni positive la probabilità di concepimento viene moltiplicata per β_1 , se invece si osservano sempre muco o sensazioni d'umidità la probabilità di concepimento resta invariata e nei casi intermedi si moltiplica per un valore tra 1 e β_1 .

Capitolo 5

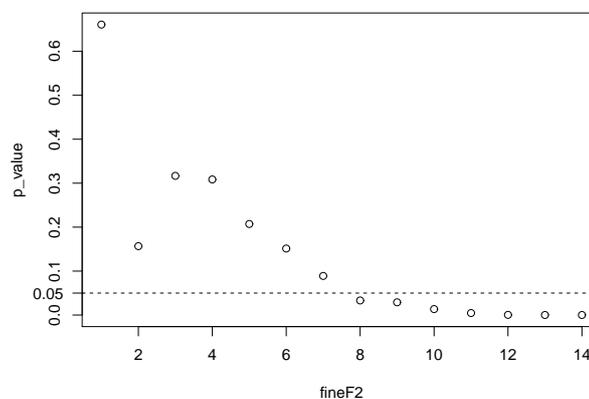
Significatività dell'informazione sul muco

Per valutare se l'informazione sul muco cervicale è importante stimeremo sugli stessi dati due modelli: uno è il modello di Schwartz, MacDonald e Heuchel, l'altro è quello visto nel paragrafo 4.3. Poi con un test rapporto di verosimiglianza valuteremo la significatività della riduzione della devianza residua.

5.1 Analisi su Fertili

Per iniziare vediamo cosa sarebbe successo se avessimo tenuto solamente i cicli senza dati mancanti. Nel grafico in Figura 5.1 sono indicati i p -value derivanti dal confronto tra i due modelli, dove il secondo considera l'informazione sulla presenza di muco cervicale in diverse finestre temporali con inizio nel giorno 1 e fine indicata in ascissa.

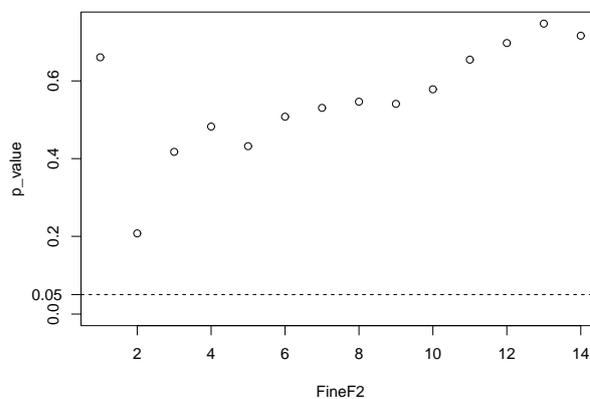
Figura 5.1. Significatività dell'informazione sulla presenza di muco cervicale valutata in diverse finestre temporali con inizio nel giorno 1 e fine indicata in ascissa. Cicli senza dati mancanti. Dataset Fertili



Può sembrare un ottimo risultato, però le finestre più grandi considerano una frazione ridotta dell'insieme totale di cicli a disposizione. Ad esempio, i cicli che non hanno dati mancanti nella finestra $[1, 14]$ sono 561, cioè il 18% delle 3083 osservazioni iniziali. Quindi questi alti valori di significatività potrebbero anche essere dovuti a una selezione non casuale dei dati.

Se teniamo tutti i cicli in cui dopo l'ovulazione sia registrato almeno un valore di muco cervicale si ottengono i risultati indicati in Figura 5.2.

Figura 5.2. Significatività dell'informazione sulla presenza di muco cervicale valutata in diverse finestre temporali con inizio nel giorno 1 e fine indicata in ascissa. Cicli con almeno una registrazione di tipo di muco. Dataset Fertili

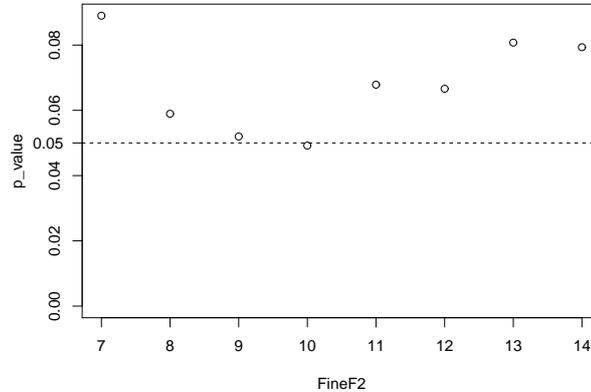


Facendo in questo modo teniamo più del 90% del totale dei cicli, però purtroppo non si arriva mai a p -value sotto il 5%. Provando ad allontanare l'inizio della finestra abbiamo visto che si raggiunge questa significatività solo dopo il giorno 11.

Tenendo tutti i dati e utilizzando la frazione di osservazioni di “assenza di muco” invece del numero di valori registrati in ogni ciclo, si risolve il problema relativo al diverso modo di rispondere tra le donne che hanno o non hanno concepito, però così facendo le frazioni ottenute avranno precisioni diverse a seconda del numero di valori registrati. Quindi viene da chiedersi se davvero l'informazione sul muco non sia significativa o piuttosto se le osservazioni con pochi valori distorcano le stime.

Aumentando il numero minimo di informazioni richieste riusciamo ad ottenere p -value sotto la soglia del 5% solamente tenendo cicli nei quali sono stati registrati almeno 7 valori. Nel grafico in Figura 5.3 si può vedere che ciò accade solo per la finestra $[1, 10]$. I dati a disposizione sono il 58% dei 3083 disponibili e comunque l'informazione sul muco non sembra essere molto significativa.

Figura 5.3. Significatività dell'informazione sulla presenza di muco cervicale valutata in diverse finestre temporali con inizio nel giorno 1 e fine indicata in ascissa. Cicli con almeno 7 registrazioni di tipo di muco. Dataset Fertili



5.1.1 Commenti generali

La significatività dell'aumento della devianza spiegata dal modello che tiene conto dell'informazione sul muco cervicale è molto legata alla selezione dei cicli sul quale si stimano le coppie di modelli.

All'aumentare del numero minimo di registrazioni di tipi di muco richieste aumenta la precisione della frazione di giorni in cui non c'è muco, ma si riduce anche la numerosità campionaria. Viene allora da chiedersi se ci sia una selezione non casuale dei dati o se levando dati con poca informazione si arrivi effettivamente a stime dei parametri più corrette.

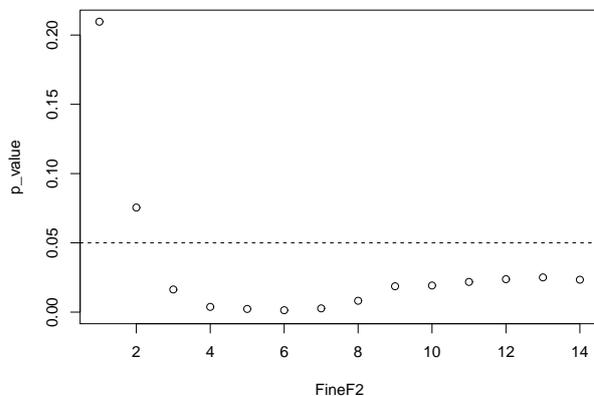
Per cercare di capirne di più andiamo ad analizzare il dataset Billings, sul quale si hanno molte informazioni sul muco anche dopo il giorno dell'ovulazione.

5.2 Analisi su Billings

Il dataset Billings non ha gravi problemi di dati mancanti, comunque utilizzeremo la procedura precedentemente usata sul dataset Fertili misurando in ogni ciclo la frazione di giorni in cui non vengono osservati né muco né sensazioni d'umido e confrontando sugli stessi dati il modello di Schwartz, MacDonald e Heuchel e quello con l'informazione aggiuntiva.

Tenendo tutti i cicli in cui sia stato registrato almeno un valore di muco cervicale dopo l'ovulazione si ottiene il grafico in Figura 5.4.

Figura 5.4. Significatività dell'informazione sulla presenza di muco cervicale valutata in diverse finestre temporali con inizio nel giorno 1 e fine indicata in ascissa. Cicli con almeno una registrazione di tipo di muco. Dataset Billings



I risultati sono molto interessanti: fino al secondo giorno dopo l'ovulazione la conoscenza della presenza o assenza di muco non migliora in modo significativo le prestazioni del modello di Schwartz, MacDonald e Heuchel, ma dal giorno 3 in poi questa informazione diventa effettivamente importante e non è attribuibile a una selezione non casuale dei dati, dato che sono presenti quasi tutti i 782 cicli disponibili (nel giorno 1 mancano informazioni su 9 cicli, ma dal giorno 2 in poi sono sempre più di 780).

È interessante notare che l'informazione sulla presenza o assenza di muco è maggiormente significativa se viene controllata fino al sesto giorno dopo l'ovulazione e ciò è possibile per tutti i 782 cicli a disposizione. La devianza residua del modello di Schwartz, MacDonald e Heuchel stimato su questi dati è 452,72, mentre quella del modello che tiene conto di questa informazione si riduce notevolmente: arriva a 442,48 e il *p-value* ottenuto dal confronto tra devianze tramite un test rapporto di verosimiglianza è 0,0014.

La stima di β_1 per quest'ultimo modello vale 0,475, e il suo intervallo di confidenza al 95% basato sul test rapporto di verosimiglianza è (0,322 – 0,665), quindi è un valore significativamente molto diverso da 1.

5.3 Ulteriori modifiche

Un problema portato dal riassumere le informazioni sul muco cervicale come numero medio di giorni con sensazione di asciuttezza in una finestra temporale che inizia nel primo giorno dopo l'ovulazione è che l'informazione sui primi giorni verrebbe presa in considerazione anche se questa non fosse effettivamente importante.

Proviamo allora a far variare inizio e fine della finestra temporale in cui viene osservato il muco cervicale per cercare di capire qual è il periodo di tempo in cui ci sono maggiori differenze tra cicli con concepimento e cicli senza concepimento.

5.3.1 Analisi su Fertili

Siccome il dataset Fertili ha dei problemi di dati mancanti nei giorni dopo l'ovulazione, oltre a modificare il periodo in cui osservare il tipo di muco cervicale proveremo a far variare anche il numero minimo di giorni in cui richiedere informazioni complete o il numero massimo di informazioni mancanti permesse.

Per i risultati si può fare riferimento alla Tabella A.1 in appendice.

Al variare di questi parametri riusciamo a trovare differenze piuttosto significative, ottenendo *p-value* dell'ordine di 10^{-5} . Non vediamo dei *p-value* che siano nettamente inferiori agli altri, comunque possiamo dire che in generale troviamo maggiori differenze tra cicli con e senza concepimento quando consideriamo le informazioni sul muco partendo da giorni che siano intorno al sesto fino ai giorni 13 o 14 dopo l'ovulazione, con nessun dato mancante o al massimo con un solo dato mancante.

In genere i cicli per cui si ha questo tipo di informazione sono tra gli 820 e gli 870, cioè circa un quarto del dataset iniziale di 3083 cicli e per i modelli che utilizzano queste informazioni le stime di β_1 variano tra 0,56 e 0,59.

5.3.2 Analisi su Billings

Il dataset Billings non ha grossi problemi di dati mancanti, quindi decidiamo di far variare inizio e fine della finestra temporale in cui analizzare le informazioni sul muco cervicale utilizzando solo cicli con informazioni complete.

Per i risultati si può fare riferimento alla Tabella A.2 in appendice.

Anche in questo caso riusciamo a trovare differenze molto significative tra donne che hanno o non hanno concepito, osservando *p-value* dell'ordine di 10^{-4} o di 10^{-3} .

Il periodo di tempo in cui si osservano queste grandi differenze è diverso rispetto al dataset precedente e va dai giorni tra il primo e il terzo dopo l'ovulazione fino a giorni tra il sesto e l'ottavo.

Questo tipo di informazione è disponibile per quasi tutti i dati – in generale per il 90%-95% dei 782 cicli totali – e le stime di β_1 variano tra 0,41 e 0,58.

5.3.3 Altre idee

Abbiamo provato anche altri modi di considerare e utilizzare l'informazione sul muco cervicale.

Invece di confrontare l'assenza di muco e di sensazioni di umidità contro le altre classificazioni abbiamo considerato l'assenza di muco, cioè le modalità 1 e 2, contro le altre modalità. Abbiamo anche provato ad inserire un effetto moltiplicativo alla probabilità di concepimento del modello di Schwartz, MacDonald e Heuchel in questo modo: $1 + (\beta_1 - 1) \cdot \overline{M1}$. Infine abbiamo provato anche a utilizzare il modello di Barrett e Marshall.

Dopo aver provato tutti questi diversi metodi tuttavia abbiamo visto che non migliorano la procedura utilizzata in precedenza e che il miglior modo per evidenziare le differenze nel muco tra donne che hanno o non hanno concepito consiste nel far variare inizio e fine del periodo in cui viene controllato.

Capitolo 6

Un test di gravidanza

Nel capitolo precedente abbiamo visto che dopo l'ovulazione le donne che hanno concepito producono una maggiore quantità di muco cervicale rispetto a quelle che non hanno concepito e abbiamo visto che questa differenza è statisticamente significativa e non attribuibile al caso. A questo punto vogliamo cercare di capire se queste diversità sono abbastanza grandi da permettere di riconoscere se è avvenuto un concepimento oppure no, cioè vogliamo capire se la sola informazione sul muco cervicale è utile per poter costruire una sorta di test di gravidanza.

Per valutare la significatività delle differenze nella produzione di muco cervicale abbiamo utilizzato modelli che tenessero conto del numero e della tempistica dei rapporti avuti nel periodo fertile. Gli attuali test di gravidanza non richiedono questo tipo di informazione, quindi non la utilizzeremo. Tuttavia quando otterremo modelli con buone prestazioni proveremo a vedere se analizzando separatamente i cicli in cui nel periodo fertile ci sono stati pochi rapporti (uno o due) o tanti rapporti (almeno tre) si potranno migliorare ulteriormente i risultati.

Procederemo utilizzando diversi modelli, cominciando da uno che tiene l'informazione sul muco cervicale nel modo visto nel capitolo precedente, cioè come numero medio di giorni in cui non vengono osservati né muco né sensazioni di umidità, poi passeremo a modelli che considerino l'informazione sul muco cervicale in maniera più specifica. Per ogni modello utilizzeremo dataset di stima bilanciati. Per il primo useremo la convalida incrociata escludendo un dato alla volta; per gli altri invece, siccome i tempi di calcolo diventano molto lunghi, utilizzeremo una convalida incrociata con rotazione di dieci sottogruppi di dati.

6.1 Fertili

6.1.1 Modello logistico sulla media di giorni con presenza di muco

Per cominciare utilizzeremo un modello logistico che abbia come unica variabile esplicativa il numero medio di giorni in cui si osservano muco o sensazioni di umidità e ne valuteremo la bontà in termini di area sotto la curva ROC (AUC).

Purtroppo facendo variare i singoli parametri (inizio e fine della finestra temporale e numero minimo di registrazioni) non riusciamo mai ad ottenere valori di AUC maggiori del 60%. Inoltre vediamo che i migliori tra questi modelli, cioè quelli che hanno AUC compresa tra il 57% e il 59%, hanno caratteristiche simili: la sensibilità, cioè la probabilità che un concepimento venga rilevato, è troppo bassa e molto vicina al 40%, mentre la specificità, cioè la probabilità che un non-concepimento venga rilevato, varia intorno al 70% (vedi Tabella A.3).

Questo modo di tenere l'informazione sul muco è troppo riduttivo e non dà risultati soddisfacenti. Cerchiamo allora un modo di tenere l'informazione sul muco che sia meno riassuntivo rispetto al precedente e quindi utilizzeremo un modello logistico che abbia come variabili esplicative la presenza o assenza di muco e di sensazioni d'umido nei singoli giorni.

6.1.2 Modello logistico sulla presenza di muco nei singoli giorni

Usando questo tipo di modello avremo più informazione rispetto alla semplice quantità di giorni con o senza muco, tuttavia terremo solo quei cicli con registrazioni complete, perché, come abbiamo visto nel Capitolo 3, le mancate osservazioni sono legate alla variabile risposta e non possiamo applicare certe tecniche di gestione dei dati mancanti.

Non cercheremo i giorni con maggiori differenze utilizzando una selezione delle variabili più importanti sul dataset iniziale perché questa procedura richiede cicli con informazioni complete dal primo al quattordicesimo giorno dall'ovulazione e così facendo perderemmo molte informazioni, quindi anche in questo caso proveremo il modello sui cicli senza dati mancanti in diverse finestre temporali.

Utilizzando questo modello osserviamo dei leggeri miglioramenti, però non raggiungiamo ancora dei buoni risultati: nei casi migliori l'AUC è tra il 60% e il 63%, la sensibilità è ancora molto bassa e varia intorno al 45% mentre la specificità varia intorno al 75% (vedi Tabella A.4).

6.1.3 Modello logistico ordinale

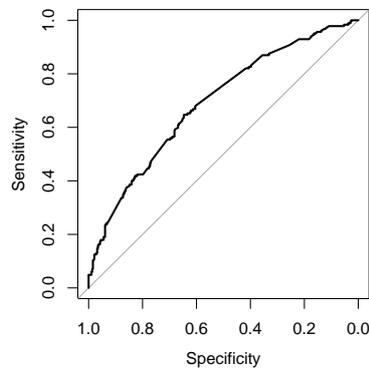
A questo punto, visto che non si ottengono ancora risultati soddisfacenti, proviamo a utilizzare l'informazione sul muco nella sua forma originale, cioè come variabile categoriale ordinale a quattro livelli, applicando la stessa procedura descritta prima.

C'è un miglioramento rispetto al modello precedente e al variare della finestra temporale in cui analizziamo le osservazioni sul muco i migliori modelli che possiamo ottenere hanno valori di AUC compresi tra il 65% e il 69% (vedi Tabella A.5).

Il modello con AUC più alta è quello che considera le informazioni sui primi quattordici giorni dopo l'ovulazione e tiene solo i 561 cicli in cui non ci sono dati mancanti.

La curva ROC di questo modello (vedi Figura 6.1) ha un'AUC del 69% e dalla tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.1) ricaviamo una sensibilità del 57% e una specificità del 69%.

Figura 6.1. e **Tabella 6.1.** Curva ROC e tabella di errata classificazione relative al modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 14 giorni dopo l'ovulazione. Dataset Fertili



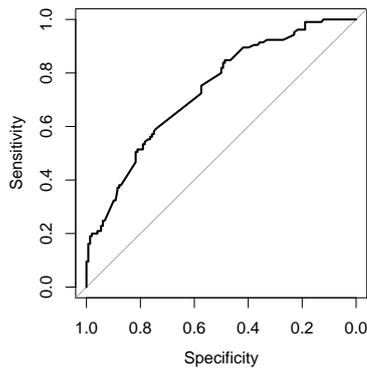
	Osservati	
Predetti	NO	SÌ
NO	260	80
SÌ	117	104

A questo punto proviamo a vedere se stimando i parametri del modello separatamente per le coppie che hanno avuto tanti o pochi rapporti nella finestra fertile riusciamo a ottenere dei risultati migliori.

Applicando questa procedura per le diverse finestre temporali in generale si ottengono valori di AUC più grandi sia per il gruppo di cicli con molti rapporti sia per quello con pochi rapporti. Inoltre per il primo gruppo si nota un aumento della sensibilità, mentre per il secondo un aumento della specificità (vedi Tabelle A.6 e A.7).

Riguardo al modello che considera l'informazione fino al giorno 14, per i 253 cicli in cui ci sono stati almeno tre rapporti, ricaviamo una curva ROC (vedi Figura 6.2) con un'AUC del 74% e una tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.2) con sensibilità del 58% e specificità del 75%.

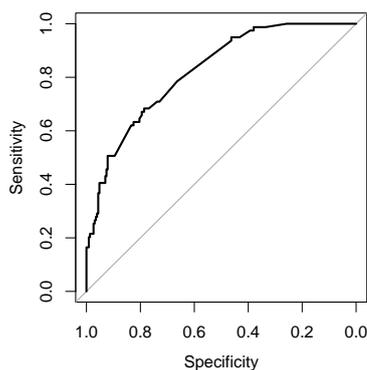
Figura 6.2. e **Tabella 6.2.** Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 14 giorni dopo l'ovulazione. Cicli con almeno tre rapporti. Dataset Fertili



		Osservati	
		NO	SÌ
Predetti	NO	111	44
	SÌ	37	61

Invece per i 308 cicli in cui ci sono stati meno di tre rapporti la curva ROC del modello (vedi Figura 6.3) ha un AUC dell'82% e dalla tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.3) si ottengono una sensibilità del 67% e una specificità del 79%.

Figura 6.3. e **Tabella 6.3.** Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 14 giorni dopo l'ovulazione. Cicli con meno di tre rapporti. Dataset Fertili



		Osservati	
		NO	SÌ
Predetti	NO	180	26
	SÌ	49	53

La situazione sembrerebbe migliorata di molto, però analizzando i parametri di questo tipo di modello stimati sia su tutti i dati sia separando i due gruppi di cicli e sempre bilanciando il numero di cicli con e senza concepimento, vediamo che hanno una varianza molto alta e che molti di essi non sono significativamente diversi da 0.

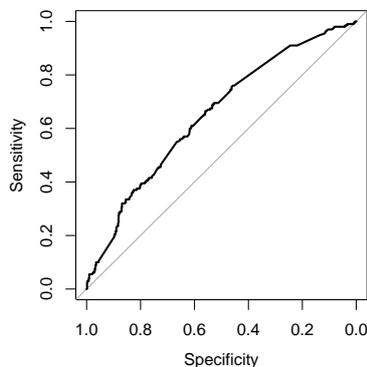
Come esempio abbiamo riportato in Tabella A.8 le caratteristiche del modello stimato sui cicli con meno di tre rapporti.

Inoltre molti di questi parametri hanno in modulo valori alti che portano in certi casi ad avere probabilità stimate di aver concepito uguali a 0 o a 1. Questo fatto è dovuto alla bassa numerosità campionaria sui cui sono stimati i valori. Proveremo a limitare questi problemi in due modi.

Aumenteremo la numerosità campionaria considerando i cicli che hanno informazioni complete fino al giorno 13. Così facendo eliminiamo uno dei giorni in cui le differenze sono maggiori, però per molti cicli questa informazione non è disponibile. Poi applicheremo il metodo di regolarizzazione del *LASSO* (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) (Azzalini e Scarpa, 2012). Questo metodo permette sia di selezionare le variabili più importanti sia di limitare problemi legati alla dipendenza tra variabili. Per la scelta del parametro di regolazione abbiamo utilizzato una convalida incrociata con rotazione di dieci sottogruppi di dati.

Applicando questa procedura i cicli che hanno informazioni complete aumentano a 825, quindi utilizziamo il 27% dei dati disponibili, però vediamo che le prestazioni del modello peggiorano: l'AUC della curva ROC (vedi Figura 6.4) scende al 65% e dalla tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.4) calcoliamo una sensibilità del 47% e una specificità del 72%.

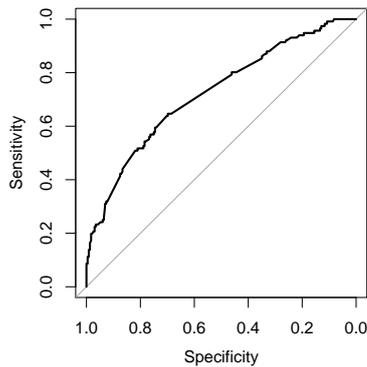
Figura 6.4. e **Tabella 6.4.** Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 13 giorni dopo l'ovulazione regolarizzato tramite *LASSO*. Dataset Fertili



	Osservati	
Predetti	NO	SÌ
NO	453	107
SÌ	172	93

Se stimiamo il modello solo sui cicli con tanti rapporti otteniamo una curva ROC (vedi Figura 6.5) con AUC del 72% e dalla tabella di classificazione (vedi Tabella 6.5) si ricavano una sensibilità del 58% e una specificità del 75%.

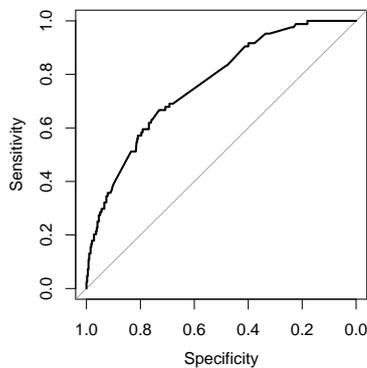
Figura 6.5. e Tabella 6.5. Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 13 giorni dopo l'ovulazione regolarizzato tramite *LASSO*. Cicli con almeno tre rapporti. Dataset Fertili



Predetti	Osservati	
	NO	SÌ
NO	174	49
SÌ	58	67

Se invece utilizziamo solo i cicli con pochi rapporti la curva ROC (vedi Figura 6.6) ha un'AUC del 76% e dalla tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.6) calcoliamo una sensibilità del 67% e una specificità del 73%.

Figura 6.6. e Tabella 6.6. Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 13 giorni dopo l'ovulazione regolarizzato tramite *LASSO*. Cicli con meno di tre rapporti. Dataset Fertili



Predetti	Osservati	
	NO	SÌ
NO	288	28
SÌ	105	56

6.2 Billings

Complessivamente i modelli stimati sul dataset Fertili non permettono di capire con precisione accettabile se la donna ha concepito oppure no. Inoltre, a causa dei molti dati mancanti, rispetto ai 3083 cicli disponibili i migliori modelli tengono sempre pochi cicli, in generale tra il 10% e il 25% del totale. Proviamo allora a ripetere sul dataset Billings l'intera analisi appena fatta, dato che questo non ha grandi problemi di osservazioni mancanti.

6.2.1 Modello logistico sulla media di giorni con presenza di muco

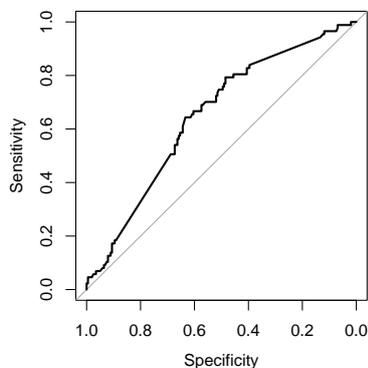
Abbiamo già visto che considerare l'informazione sul muco come numero medio di giorni in cui si osservano muco o sensazioni di umidità è troppo riduttivo, comunque volendo provare ugualmente questo tipo di modello non raggiungiamo dei buoni risultati. I modelli ottenuti sono molto simili tra di loro: in generale l'AUC è sempre molto vicina al 57%, la sensibilità al 52% e la specificità al 57% (vedi Tabella A.12).

6.2.2 Modello logistico sulla presenza di muco nei singoli giorni

Utilizzando un modello logistico che ha come variabili esplicative la presenza o assenza di muco e di sensazioni d'umido nei singoli giorni vediamo che i risultati sono leggermente migliorati: l'AUC e la specificità sono mediamente più alte, però peggiora un po' la sensibilità (vedi Tabella A.13).

Facendo variare le dimensioni della finestra temporale il modello migliore è quello che considera l'informazione tra il giorno 4 e il giorno 14. La relativa curva ROC (vedi Figura 6.7) ha un'AUC del 64% e, dalla tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.7), otteniamo una sensibilità del 49% ed una specificità del 71%.

Figura 6.7. e **Tabella 6.7.** Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico applicato sulle informazioni su presenza o assenza di muco tra il giorno 4 e il giorno 14. Dataset Billings



Predetti	Osservati	
	NO	SÌ
NO	143	44
SÌ	59	43

Se proviamo a costruire questo tipo di modello separatamente per i cicli con tanti o pochi rapporti si notano per tutti i modelli lo stesso tipo di miglioramenti: per il gruppo con pochi rapporti aumenta la specificità, mentre per il gruppo con molti rapporti aumenta la sensibilità (vedi Tabelle A.14 e A.15).

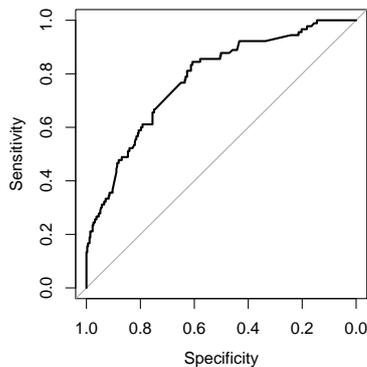
6.2.3 Modello logistico ordinale

Proviamo infine l'ultimo modello, quello che considerava il tipo di muco nella sua forma originale e che sul dataset Fertili portava ad avere i migliori risultati.

I modelli sono mediamente migliorati e in modo più deciso: al variare della finestra temporale si possono trovare AUC superiori al 78% (vedi Tabella A.16).

Prendiamo in considerazione il modello che utilizza l'informazione sul tipo di muco cervicale fino al tredicesimo giorno dopo l'ovulazione. I cicli in cui si hanno informazioni complete sono 441, cioè il 58% del totale. L'AUC della curva ROC di questo modello (vedi Figura 6.8) è del 78% e dalla tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.8) ricaviamo una sensibilità del 66% e una specificità del 75%.

Figura 6.8. e **Tabella 6.8.** Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 13 giorni dopo l'ovulazione. Dataset Billings

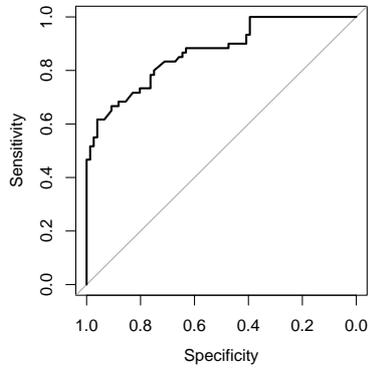


	Osservati	
Predetti	NO	SÌ
NO	264	31
SÌ	87	59

Se proviamo a utilizzare questo modello stimandone i parametri separatamente per i cicli in cui si hanno tanti o pochi rapporti nella finestra fertile otteniamo dei risultati che a prima vista sono molto interessanti.

Per i 136 cicli in cui ci sono stati almeno tre rapporti il modello ha una curva ROC (vedi Figura 6.9) con AUC dell'87% e una tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.9), con sensibilità del 72% e specificità dell'80%.

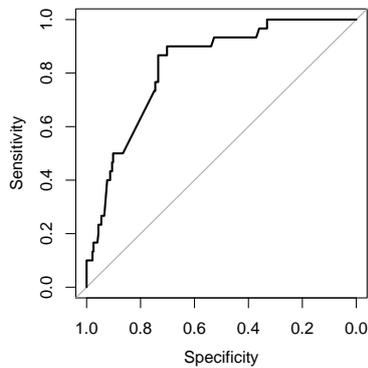
Figura 6.9. e **Tabella 6.9.** Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 13 giorni dopo l'ovulazione. Cicli con almeno tre rapporti. Dataset Billings



Predetti	Osservati	
	NO	SÌ
NO	43	15
SÌ	17	61

Invece per i 305 cicli in cui ci sono stati meno di tre rapporti la curva ROC del modello (vedi Figura 6.10) ha un'AUC dell'83% e dalla tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.10) calcoliamo una sensibilità dell'87% e una specificità del 71%.

Figura 6.10. e **Tabella 6.10.** Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 13 giorni dopo l'ovulazione. Cicli con meno di tre rapporti. Dataset Billings



Predetti	Osservati	
	NO	SÌ
NO	43	15
SÌ	17	61

Semberebbero degli ottimi modelli, però, come accadeva analogamente per il dataset Fertili, vediamo che le stime dei parametri hanno una varianza molto alta e solo poche di esse sono significativamente diverse da 0.

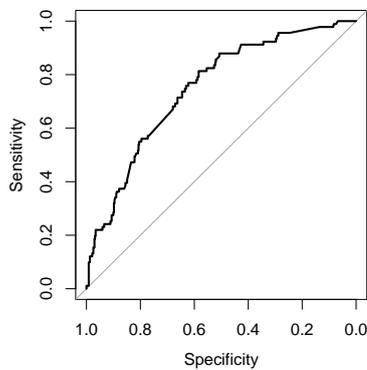
Si può fare riferimento ad esempio alla Tabella A.19 che riporta le caratteristiche del modello logistico ordinale stimato sui cicli con almeno tre rapporti nel periodo fertile.

Per limitare questi problemi utilizziamo di nuovo il *LASSO* per ridurre la variabilità delle stime e consideriamo l'informazione solo fino al giorno 12 per aumentare la numerosità campionaria.

I cicli che hanno informazioni complete aumentano a 562, cioè sono il 72% dei dati disponibili.

Rispetto al modello precedente l'area sotto la curva ROC (vedi Figura 6.11) si è un po' abbassata ed ora vale 75% e dalla tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.11) calcoliamo una sensibilità del 76% e una specificità del 63%.

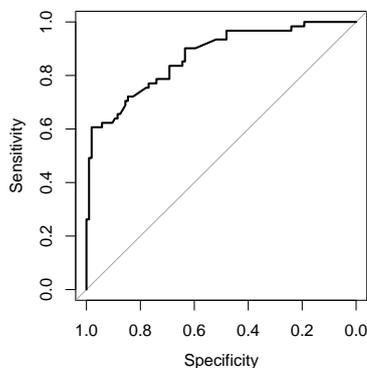
Figura 6.11. e **Tabella 6.11.** Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 12 giorni dopo l'ovulazione regolarizzato tramite *LASSO*. Dataset Fertili



Predetti	Osservati	
	NO	SÌ
NO	297	22
SÌ	174	69

Se proviamo questo tipo di procedura solo sui 165 cicli in cui ci sono stati almeno tre rapporti nella finestra fertile otteniamo una curva ROC (vedi Figura 6.12) con un'AUC molto alta dell'87% e dalla tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.12) calcoliamo una sensibilità del 72% e una specificità dell'85%.

Figura 6.12. e **Tabella 6.12.** Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 12 giorni dopo l'ovulazione regolarizzato tramite *LASSO*. Cicli con almeno tre rapporti. Dataset Billings

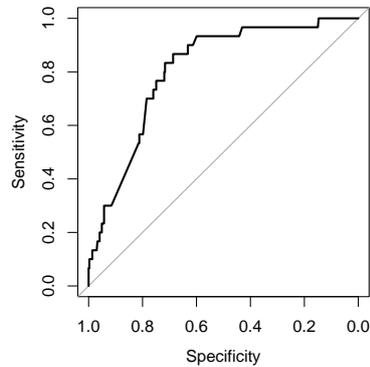


Predetti	Osservati	
	NO	SÌ
NO	88	17
SÌ	16	44

Rispetto al modello stimato su tutti i cicli vediamo anche in questo caso un aumento deciso della specificità, cioè della capacità di rilevare i non-concepimenti. Questo implica anche un miglioramento del valore predittivo positivo, cioè della probabilità che quando venga segnalato un concepimento questo ci sia realmente. Con i dati a disposizione questa probabilità è del 73%.

Anche se utilizziamo questa procedura solo sui 397 cicli con meno di tre rapporti si ottengono risultati interessanti: la curva ROC (vedi Figura 6.13) ha un'AUC dell'81% e dalla tabella di errata classificazione (vedi Tabella 6.13) ricaviamo una sensibilità dell'83% e una specificità del 71%.

Figura 6.13. e **Tabella 6.13.** Curva ROC e tabella di errata classificazione per il modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 12 giorni dopo l'ovulazione regolarizzato tramite *LASSO*. Cicli con meno di tre rapporti. Dataset Billings



	Osservati	
Predetti	NO	SÌ
NO	193	4
SÌ	82	26

Come già visto in altri modelli, in questo caso aumenta la sensibilità e di conseguenza aumenta anche il valore predittivo negativo, cioè la probabilità che effettivamente non ci sia stato un concepimento quando viene dato un esito negativo. In questo caso la probabilità è del 98%.

6.3 Considerazioni complessive

Nel capitolo precedente abbiamo visto che, fatte tutte le opportune assunzioni, se è avvenuto un concepimento allora nel corpo della donna avvengono delle variazioni nel muco cervicale e, coi dati a disposizione, la differenza principale consiste in una sua maggiore produzione.

Se però vogliamo costruire un “test di gravidanza” basato esclusivamente sulle informazioni sul muco cervicale, scopriamo che queste differenze non sono abbastanza grandi da poter distinguere bene tra concepimenti e mancati concepimenti.

Il dataset su cui abbiamo ottenuto i migliori risultati è Billings, ma comunque nei casi migliori gli errori di falso positivo e di falso negativo sono entrambi molto alti e vicini al 30%.

Tuttavia se analizziamo separatamente i cicli in cui ci sono stati almeno tre rapporti nella finestra fertile e quelli in cui ce ne sono stati di meno le prestazioni dei modelli migliorano. In particolare nel primo caso si osserva sempre un miglioramento della specificità mentre nel secondo aumenta la sensibilità e si osservano rispettivamente degli errori di falso negativo intorno al 20% e di falso positivo intorno al 15%. Non sono valori bassissimi, però si hanno comunque informazioni interessanti.

Durante una preliminare analisi dei due dataset abbiamo notato che nei cicli in cui c'è un concepimento si osserva un alto numero di rapporti nel periodo fertile, dopo di che queste coppie tendono ad avere meno rapporti. Viceversa nei cicli in cui non c'è un concepimento il numero di rapporti nella finestra fertile è basso mentre dopo comincia ad aumentare. C'è quindi da parte delle coppie la volontà di avere o di non avere figli, che si riflette in un controllo del numero di rapporti nel periodo fertile.

Una conseguenza di quanto detto prima riguardo all'aumento della specificità nei cicli con molti rapporti e della sensibilità in quelli con pochi rapporti è che nel primo caso aumenta il valore predittivo positivo e nel secondo aumenta il valore predittivo negativo. Questa è una buona notizia per tutte le coppie. Infatti se una coppia è alla ricerca di un figlio ad aumentare è la probabilità che l'esito positivo del test di gravidanza corrisponda effettivamente a un concepimento. Se invece vuole evitare una gravidanza aumenta la probabilità che l'esito negativo del test corrisponda davvero a un mancato concepimento.

Capitolo 7

Rapporti nei giorni dell'impianto

In quest'ultimo capitolo tratteremo un argomento che non è direttamente collegato alla creazione di un test di gravidanza, ma che riguarda comunque l'analisi dell'influenza di alcune informazioni successive all'ovulazione sulla probabilità di averne cominciata una.

In un articolo di Steiner et al. del 2014 si sostiene che i rapporti sessuali avuti nei giorni in cui si sarebbe dovuto verificare l'impianto di un eventuale ovulo fecondato nella parete uterina possono influire negativamente sulla fecondabilità, cioè sulla probabilità di iniziare la gravidanza.

Nel loro studio sono stati utilizzati i dati relativi a 1332 cicli mestruali di 564 donne e, per valutare quale fosse l'effetto dei rapporti avuti nella finestra dell'impianto sulla fecondabilità, è stato utilizzato un modello bayesiano.

Indicando con giorno 0 il giorno dell'ovulazione, la finestra fertile è stata definita come il periodo tra il giorno -6 e il giorno 0, mentre la finestra temporale dell'eventuale impianto è stata definita come il periodo di tempo tra il giorno 5 e il giorno 9. Non era espressamente richiesto l'utilizzo di procedure per determinare quando fosse avvenuta l'ovulazione, quindi per la maggior parte dei dati il giorno 0 è stato definito come il quattordicesimo giorno prima dell'inizio di un nuovo ciclo mestruale o prima di un esito positivo di un test di gravidanza. Per i cicli di 138 donne invece è stato possibile effettuare una stima più accurata di questo giorno basandosi sull'osservazione del muco cervicale o sull'identificazione del picco di ormone luteinizzante.

Abbiamo deciso di riprendere l'obiettivo di questa analisi e di verificarlo sui nostri due dataset e, siccome questi avevano la stessa notazione riguardo ai rapporti sessuali avuti, abbiamo deciso di unirli in un unico insieme di dati.

Per poter fare un confronto tra i nostri risultati e quelli in Steiner et al. (2014), abbiamo considerato i loro stessi periodi temporali riguardanti la finestra fertile e la finestra dell'impianto.

Per valutare quale fosse l'effetto del diverso numero di rapporti avuti nel periodo dell'impianto sulla probabilità di iniziare una gravidanza abbiamo modificato il modello di Barrett e Marshall nel modo seguente:

$$\mathbb{P}(Y_i = 1 | X_{ik}, R_i) = \left[1 - \prod_{k=1}^K (1 - \lambda_k)^{X_{ik}} \right] \cdot r_1^{\mathbb{I}(R_i=1)} \cdot r_2^{\mathbb{I}(R_i=2)} \cdot r_{345}^{\mathbb{I}(R_i>2)} \quad (7.1)$$

dove R_i indica per il ciclo i -esimo il numero di rapporti sessuali avuti nel periodo dell'impianto e dove r_1 , r_2 e r_{345} indicano i rapporti di fecondabilità delle coppie che hanno avuto uno, due o più di due rapporti sessuali nel periodo dell'impianto rispetto alle coppie che in questi giorni non ne hanno avuti.

Sia in Steiner et al. (2014) che nel nostro studio l'effetto dei rapporti nel periodo dell'impianto verrà valutato al netto dei rapporti avuti nel periodo fertile, infatti c'è correlazione tra le loro frequenze. In Steiner et al. (2014) questa è risultata positiva, mentre nei nostri dati abbiamo osservato una correlazione negativa del -20%.

I risultati del lavoro di Steiner et al. (2014) e della nostra analisi sono mostrati in Tabella 7.1.

Tabella 7.1. Rapporti di fecondabilità e relativi intervalli di confidenza basati sul TRV al 95% in base al numero di rapporti avuti nel periodo dell'impianto.

Numero di rapporti	Rapporto di fecondabilità (Intervallo di confidenza al 95%)	
	Steiner et al. (2014)	Dataset Fertili \cup Dataset Billings
0	Riferimento	Riferimento
1	0,97 (0,65 – 1,39)	0,888 (0,785 – 0,995)
2	0,74 (0,45 – 1,12)	0,867 (0,725 – 1,018)
3 o più	0,48 (0,28 – 0,75)	0,808 (0,600 – 1,039)

Dai risultati di Steiner et al. (2014) a parità di rapporti avuti nel periodo fertile osserviamo che all'aumentare del numero di rapporti avuti nei giorni dell'impianto c'è un graduale abbassamento della probabilità di iniziare una gravidanza rispetto alle coppie che in quei giorni non ne hanno avuti. Questo abbassamento tuttavia è risultato statisticamente significativo, cioè è stata rifiutata al livello del 5% l'ipotesi nulla che il rapporto di fecondabilità fosse uguale a 1, solo per le coppie che nel periodo dell'impianto hanno avuto almeno tre rapporti.

Anche sui nostri dati osserviamo una riduzione della probabilità di aver iniziato una gravidanza, ma i rapporti di fecondabilità non decrescono rapidamente come in Steiner et al. (2014) e abbiamo raggiunto la significatività statistica solamente riguardo alle coppie che hanno avuto un solo rapporto sessuale nei giorni dell'impianto.

Siccome sui nostri dati i rapporti di fecondabilità per i cicli con due e con più di due rapporti – r_2 e r_{345} – non sono risultati significativamente diversi da 1, abbiamo deciso di considerare un solo parametro r_{2345} relativo ai cicli con due o più rapporti sessuali per avere una stima più precisa.

Anche in Steiner et al. (2014) è stata applicata questa procedura e il confronto con i nostri risultati è mostrato in Tabella 7.2.

Tabella 7.2. Rapporti di fecondabilità e relativi intervalli di confidenza basati sul TRV al 95% in base al numero di rapporti avuti nel periodo dell'impianto.

Numero di rapporti	Rapporto di fecondabilità (Intervallo di confidenza al 95%)	
	Steiner et al. (2014)	Dataset Fertili \cup Dataset Billings
0	Riferimento	Riferimento
1	0,97 (0,65 – 1,39)	0,888 (0,785 – 0,995)
2 o più	0,59 (0,40 – 0,86)	0,849 (0,731 – 0,974)

Così facendo vediamo che sui nostri dati la stima di r_{2345} è diventata significativamente diversa da 1.

La finestra dell'impianto considerata da Steiner et al. (2014) è compresa tra i giorni 5 e 9 dopo l'ovulazione, ma secondo alcune fonti (Harper, 1992; Elnashar e Aboul-Enein, 2004; Foulk, 2012) un periodo più veritiero è quello dei cinque giorni compresi tra il sesto e il decimo dopo l'ovulazione.

Provando a ripetere l'analisi considerando questa finestra temporale otteniamo i risultati in Tabella 7.3.

Tabella 7.3. Rapporti di fecondabilità e relativi intervalli di confidenza basati sul TRV al 95% in base al numero di rapporti avuti nel periodo dell'impianto.

Numero di rapporti	Rapporto di fecondabilità (Intervallo di confidenza al 95%)
	Dataset Fertili \cup Dataset Billings
0	Riferimento
1	0,853 (0,752 – 0,959)
2	0,766 (0,636 – 0,904)
3 o più	0,760 (0,559 – 0,985)

Rispetto all'analisi precedente le stime puntuali dei rapporti di fecondabilità si sono leggermente abbassate e sono diventate tutte statisticamente significative.

Dato che le stime di r_2 e r_{345} sono risultate molto vicine tra loro, abbiamo deciso di considerare di nuovo un singolo parametro r_{2345} che misurasse il rapporto di fecondabilità relativo ai cicli con due o più rapporti per avere una stima più precisa (vedi Tabella 7.4).

Tabella 7.4. Rapporti di fecondabilità e relativi intervalli di confidenza basati sul TRV al 95% in base al numero di rapporti avuti nel periodo dell'impianto.

	Rapporto di fecondabilità (Intervallo di confidenza al 95%)
Numero di rapporti	Dataset Fertili \cup Dataset Billings
0	Riferimento
1	0,853 (0,752 – 0,959)
2 o più	0,764 (0,654 – 0,881)

Riassumendo possiamo dire che, rispetto alle coppie che non hanno avuto rapporti nei giorni tra il sesto e il decimo dopo l'ovulazione, le coppie che hanno avuto un solo rapporto in questo periodo riducono mediamente del 15% la loro probabilità di aver iniziato una gravidanza, mentre le coppie che hanno avuto almeno due rapporti in questi giorni la riducono mediamente del 24%.

Capitolo 8

Conclusioni

In questo elaborato abbiamo cercato di capire se una gravidanza provocasse delle variazioni nel tipo di muco cervicale rispetto alle normali variazioni che ci sono all'interno di un ciclo mestruale in cui l'ovulo non sia stato fecondato. Il nostro obiettivo è stato la realizzazione di una sorta di test di gravidanza basato sull'osservazione del tipo di muco.

Per cominciare abbiamo mostrato come cambi il muco cervicale in un ciclo in cui non c'è stato un concepimento facendo vedere come questo dipenda principalmente dalle variazioni ormonali di estradiolo e di progesterone.

Abbiamo spiegato che per gran parte del ciclo il muco è denso e vischioso e che diventa maggiormente fluido nei 2-3 giorni prima dell'ovulazione. Abbiamo anche detto che nei primi giorni della gravidanza viene prodotto in maggiore quantità e che forma una barriera che protegge il feto durante tutto il suo sviluppo.

Una volta descritti i due insiemi di dati a nostra disposizione, abbiamo mostrato quali fossero le differenze nelle variazioni del muco cervicale nei cicli con concepimento rispetto ai cicli senza concepimento e abbiamo visto che queste consistono generalmente in una sua maggiore produzione durante il periodo successivo all'ovulazione.

Per valutare l'entità e la significatività di queste differenze abbiamo aggiunto ad un modello di previsione dei concepimenti le informazioni sulla presenza o assenza di muco e di sensazioni d'umido e abbiamo considerato diversi periodi temporali all'interno delle prime due settimane successive all'ovulazione per capire quando ci fossero le maggiori diversità.

A seconda del dataset utilizzato abbiamo ottenuto risultati diversi riguardo ai periodi in cui le differenze tra donne che hanno o non hanno concepito sono maggiori, ma in entrambi i casi abbiamo visto che queste sono statisticamente significative e che se in questi periodi una donna non ha osservato muco né sensazioni d'umido allora la sua probabilità aver concepito viene quasi dimezzata.

Sul dataset Fertili il periodo in questione andava dai giorni intorno al sesto fino ai giorni 13 o 14 dopo l'ovulazione. Tuttavia, a seconda dei giorni considerati, i cicli con informazioni complete sono stati tra gli 800 e i 900, cioè indicativamente solo un quarto del dataset iniziale. Sul dataset Billings invece abbiamo avuto a disposizione 782 cicli, ma quasi tutti con informazioni complete e il periodo di tempo in cui abbiamo osservato le più grandi differenze è stato dai giorni tra il primo e il terzo dopo l'ovulazione fino al sesto.

Dopo aver visto che ci sono differenze significative nel tipo di muco cervicale tra donne che hanno o non hanno concepito siamo andati a vedere se queste differenze fossero grandi abbastanza da poter costruire una sorta di test di gravidanza che raggiungesse prestazioni accettabili.

Abbiamo valutato la bontà dei modelli utilizzando l'area sotto la curva ROC e ne abbiamo considerato le prestazioni in termini di sensibilità e di specificità.

I migliori modelli sono stati ottenuti dall'analisi del dataset Billings. Su questo dataset, anche considerando il tipo di muco nella sua forma originale, cioè come variabile categoriale ordinale, i modelli che siamo riusciti a costruire portano a valori di sensibilità e di specificità non molto alti, entrambi vicini al 70%.

Comunque abbiamo osservato che analizzando separatamente i cicli in cui ci sono stati almeno tre rapporti nella finestra fertile e quelli in cui ce ne sono stati di meno le prestazioni dei modelli sono migliorate e, nello specifico, nel primo caso la specificità è aumentata fino a valori intorno all'80% e la sensibilità è rimasta intorno al 70%, mentre nel secondo caso la sensibilità è aumentata fino a valori intorno all'85% e la specificità è rimasta intorno al 70%.

Abbiamo infine visto che una conseguenza di questo fatto è un aumento del valore predittivo positivo per le coppie che hanno avuto molti rapporti e un aumento del valore predittivo negativo per le coppie che ne hanno avuti pochi.

Come ultimo argomento abbiamo analizzato l'effetto dei rapporti sessuali avuti nel periodo dell'eventuale impianto sulla probabilità che fosse iniziata una gravidanza e abbiamo visto che questi possono impedire che l'ovulo fecondato si impianti correttamente nella parete uterina.

In conclusione possiamo dire che ci sono delle differenze nel tipo di muco cervicale tra donne che hanno concepito e donne che non hanno concepito, anche se queste non sono sufficientemente grandi da permettere in generale di capire entro due settimane dall'ovulazione se sia in corso una gravidanza oppure no.

Tuttavia se una donna conosce bene le variazioni del proprio muco cervicale allora c'è la possibilità che riesca a notare meglio i cambiamenti dovuti ad un avvenuto concepimento, specialmente se ha già avuto una gravidanza e quindi modo di sperimentarli.

Tabella A.2. Primi venti risultati dell'analisi dell'informazione sul muco al variare dell'inizio e della fine della finestra temporale, ordinati per p -value crescente. Dataset Billings

Inizio finestra	Fine finestra	p -value	Numerosità	$\hat{\beta}_1$	$\text{std}(\hat{\beta}_1)$
2	6	3.912×10^{-4}	726	0,4508	0,1054
1	6	4.056×10^{-4}	723	0,4102	0,1081
3	6	4.158×10^{-4}	731	0,4893	0,1028
4	6	6.996×10^{-4}	733	0,5214	0,1032
2	5	7.398×10^{-4}	743	0,4746	0,1099
1	7	9.090×10^{-4}	711	0,4377	0,1123
2	8	9.135×10^{-4}	700	0,4661	0,1098
6	6	9.872×10^{-4}	751	0,5812	0,0990
1	5	1.018×10^{-3}	738	0,4324	0,1158
3	13	1.047×10^{-3}	445	0,5056	0,1060
2	7	1.115×10^{-3}	714	0,4810	0,1106
1	8	1.181×10^{-3}	698	0,4428	0,1141
2	13	1.183×10^{-3}	442	0,4902	0,1083
5	6	1.196×10^{-3}	739	0,5608	0,1026
3	7	1.267×10^{-3}	719	0,5141	0,1083
3	5	1.279×10^{-3}	749	0,5329	0,1084
3	8	1.312×10^{-3}	704	0,5032	0,1095
1	13	1.531×10^{-3}	441	0,4744	0,1123
4	13	1.681×10^{-3}	446	0,5267	0,1085
3	12	2.033×10^{-3}	566	0,5193	0,1116
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.4. Caratteristiche dei modelli logistici aventi come variabili esplicative la presenza/assenza di muco e di sensazioni d'umido nei singoli giorni. Al variare dei parametri dei regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Dataset Fertili

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	14	0,6285	0,5217	0,7003	561
2	14	0,6244	0,5134	0,6834	566
3	14	0,6228	0,3862	0,7932	571
4	14	0,6198	0,3968	0,7927	575
2	13	0,6174	0,5343	0,6460	834
1	13	0,6160	0,5100	0,6752	825
6	14	0,6066	0,4188	0,7706	579
5	14	0,6055	0,4084	0,7746	577
4	13	0,6053	0,3641	0,7938	846
1	12	0,6049	0,4953	0,6459	1048
3	13	0,6008	0,3592	0,8000	841
2	12	0,5976	0,4954	0,6397	1057
5	13	0,5967	0,3846	0,7750	848
6	13	0,5950	0,3894	0,7807	851
7	14	0,5919	0,3438	0,7815	581
7	13	0,5853	0,3397	0,7997	853
2	11	0,5846	0,5154	0,6332	1282
4	12	0,5846	0,3440	0,7923	1070
1	11	0,5837	0,5291	0,6390	1273
8	14	0,5836	0,3438	0,7928	583
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.5. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Dataset Fertili

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	14	0,6907	0,5652	0,6897	561
2	14	0,6869	0,5989	0,6834	566
4	14	0,6771	0,4762	0,7642	575
3	14	0,6767	0,4762	0,7670	571
1	13	0,6682	0,5700	0,6816	825
2	13	0,6661	0,5588	0,6762	834
5	14	0,6587	0,4660	0,7539	577
2	12	0,6528	0,5556	0,6623	1057
1	12	0,6527	0,5660	0,6507	1048
6	14	0,6449	0,4764	0,7577	579
1	11	0,6427	0,5516	0,6552	1273
7	14	0,6402	0,4531	0,7686	581
8	14	0,6390	0,4427	0,7647	583
4	13	0,6360	0,4515	0,7656	846
5	13	0,6337	0,4375	0,7547	848
5	12	0,6332	0,3937	0,7740	1075
2	11	0,6331	0,5463	0,6550	1282
1	10	0,6326	0,5328	0,6458	1409
3	13	0,6325	0,4515	0,7559	841
4	12	0,6309	0,4404	0,7441	1070
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.6. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Cicli con almeno tre rapporti. Dataset Fertili

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
2	14	0,7438	0,6038	0,7450	255
1	14	0,7348	0,5810	0,7500	253
1	13	0,7222	0,5776	0,7500	348
2	13	0,7203	0,5897	0,7511	350
1	12	0,6992	0,5520	0,7301	414
1	11	0,6970	0,5303	0,7586	480
3	14	0,6966	0,4151	0,8133	256
2	12	0,6965	0,5556	0,7379	416
4	14	0,6876	0,4528	0,8000	256
2	11	0,6864	0,5489	0,7249	482
3	13	0,6850	0,4274	0,8213	352
4	13	0,6809	0,4274	0,8220	353
5	14	0,6776	0,4486	0,8200	257
1	10	0,6773	0,5839	0,7037	542
5	13	0,6710	0,4237	0,8220	354
3	12	0,6649	0,4365	0,7945	418
2	10	0,6592	0,5290	0,7291	544
3	11	0,6580	0,4135	0,8006	484
1	9	0,6575	0,4964	0,7616	592
6	14	0,6568	0,4299	0,7947	258
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.7. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Cicli con meno di tre rapporti. Dataset Fertili

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	14	0,8224	0,6709	0,7860	308
2	14	0,8062	0,6543	0,7739	311
3	14	0,7902	0,6265	0,7802	315
4	14	0,7861	0,6024	0,8093	319
5	14	0,7677	0,6071	0,8093	320
6	14	0,7664	0,5714	0,8143	321
1	13	0,7664	0,6548	0,7303	477
2	13	0,7579	0,6207	0,7456	484
3	13	0,7405	0,6067	0,7500	489
7	14	0,7389	0,5647	0,8193	323
4	13	0,7331	0,5506	0,7921	493
1	12	0,7323	0,6437	0,6874	634
2	12	0,7288	0,6000	0,6897	641
8	14	0,7157	0,5294	0,8033	324
3	12	0,7152	0,5870	0,7058	646
4	12	0,7149	0,5435	0,7674	651
1	11	0,7140	0,5934	0,7080	793
9	14	0,7135	0,5517	0,7958	327
10	14	0,7120	0,5517	0,7875	327
5	13	0,7042	0,5333	0,7748	494
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.8. Coefficienti del modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 14 giorni dopo l'ovulazione. Cicli con meno di tre rapporti. Dataset Fertili

Coefficients:					
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	3,5637	306,6385	0,012	0,9907	
P_M1.L	0,6233	0,7065	0,882	0,3777	
P_M1.Q	1,0991	0,5549	1,981	0,0476	*
P_M1.C	0,7323	0,4038	1,813	0,0698	.
P_M2.L	-0,8037	0,8914	-0,902	0,3673	
P_M2.Q	-1,6458	0,7038	-2,338	0,0194	*
P_M2.C	0,1209	0,5533	0,218	0,8271	
P_M3.L	-10,3672	838,0871	-0,012	0,9901	
P_M3.Q	-7,7266	624,6734	-0,012	0,9901	
P_M3.C	-3,7798	279,3629	-0,014	0,9892	
P_M4.L	-12,9019	840,0238	-0,015	0,9878	
P_M4.Q	-7,9113	626,1167	-0,013	0,9899	
P_M4.C	-2,2860	280,0085	-0,008	0,9935	
P_M5.L	-9,9781	847,7889	-0,012	0,9906	
P_M5.Q	-8,1680	631,9046	-0,013	0,9897	
P_M5.C	-2,7321	282,5979	-0,010	0,9923	
P_M6.L	41,8947	1674,4467	0,025	0,9800	
P_M6.Q	29,6688	1248,0586	0,024	0,9810	
P_M6.C	11,0083	558,1508	0,020	0,9843	
P_M7.L	0,5579	1,7468	0,319	0,7495	
P_M7.Q	1,0764	1,4202	0,758	0,4485	
P_M7.C	-1,2679	1,2570	-1,009	0,3131	
P_M8.L	59,9716	2354,1080	0,025	0,9797	
P_M8.Q	45,2602	1754,6489	0,026	0,9794	
P_M8.C	21,2220	784,7027	0,027	0,9784	
P_M9.L	-62,2692	2354,1067	-0,026	0,9789	
P_M9.Q	-46,8985	1754,6477	-0,027	0,9787	
P_M9.C	-24,7470	784,7032	-0,032	0,9748	
P_M10.L	55,0743	1990,7405	0,028	0,9779	
P_M10.Q	38,7378	1483,8106	0,026	0,9792	
P_M10.C	19,9203	663,5809	0,030	0,9761	
P_M11.L	1,0281	0,9978	1,030	0,3028	
P_M11.Q	2,3865	1,0454	2,283	0,0224	*
P_M11.C	-1,2056	1,1601	-1,039	0,2987	
P_M12.L	-52,6425	1990,7417	-0,026	0,9789	
P_M12.Q	-38,8362	1483,8117	-0,026	0,9791	
P_M12.C	-17,6963	663,5810	-0,027	0,9787	
P_M13.L	-0,6087	1,3429	-0,453	0,6503	
P_M13.Q	-1,0074	1,1092	-0,908	0,3638	
P_M13.C	0,7531	0,9148	0,823	0,4104	
P_M14.L	1,6908	1,0669	1,585	0,1130	
P_M14.Q	2,1490	0,9081	2,367	0,0180	*
P_M14.C	2,3026	0,7751	2,971	0,0030	**

Tabella A.9. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali regolarizzati tramite *LASSO*. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Dataset Fertili

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
2	12	0,6516	0,5556	0,6599	1057
1	12	0,6506	0,5708	0,6531	1048
1	13	0,6504	0,4650	0,7248	825
2	13	0,6444	0,5343	0,6857	834
1	11	0,6388	0,5516	0,6438	1273
8	14	0,6372	0,4583	0,7673	583
7	14	0,6364	0,4635	0,7686	581
3	12	0,6363	0,4312	0,7541	1064
2	11	0,6339	0,5419	0,6550	1282
1	14	0,6339	0,4728	0,7454	561
1	10	0,6288	0,5284	0,6475	1409
4	12	0,6288	0,4450	0,7383	1070
4	13	0,6287	0,4369	0,7500	846
2	10	0,6268	0,5408	0,6447	1418
2	14	0,6262	0,4492	0,7520	566
3	11	0,6251	0,4105	0,7436	1290
9	14	0,6217	0,4485	0,7557	587
4	14	0,6214	0,4603	0,7332	575
6	13	0,6197	0,3990	0,7698	851
3	13	0,6196	0,4369	0,7496	841
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.10. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali regolarizzati tramite *LASSO*. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Cicli con almeno tre rapporti. Dataset Fertili

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	13	0,7225	0,5776	0,7500	348
2	13	0,7197	0,5726	0,7768	350
1	12	0,6958	0,5520	0,7370	414
2	12	0,6953	0,5556	0,7448	416
1	11	0,6909	0,5985	0,6810	480
3	13	0,6816	0,4359	0,8213	352
1	10	0,6753	0,5839	0,7037	542
2	11	0,6740	0,5414	0,7106	482
4	13	0,6724	0,4188	0,8220	353
3	12	0,6660	0,4365	0,7979	418
2	10	0,6616	0,5290	0,7315	544
1	9	0,6563	0,4964	0,7550	592
3	11	0,6489	0,4135	0,7835	484
2	14	0,6480	0,5189	0,6711	255
2	9	0,6478	0,4357	0,7930	594
1	14	0,6471	0,5048	0,7027	253
3	14	0,6412	0,3585	0,8067	256
1	8	0,6380	0,4094	0,7844	622
3	10	0,6339	0,3768	0,7892	546
2	8	0,6260	0,4200	0,7827	624
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.11. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali regolarizzati tramite *LASSO*. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Cicli con meno di tre rapporti. Dataset Fertili

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	14	0,8074	0,6709	0,7817	308
2	14	0,8019	0,6543	0,7609	311
3	14	0,7921	0,6024	0,8147	315
4	14	0,7814	0,6024	0,8220	319
5	14	0,7707	0,5952	0,8093	320
1	13	0,7640	0,6667	0,7328	477
6	14	0,7636	0,5714	0,8143	321
2	13	0,7626	0,6207	0,7380	484
3	13	0,7477	0,5955	0,7475	489
7	14	0,7388	0,5765	0,8067	323
4	13	0,7363	0,5618	0,7896	493
1	12	0,7277	0,6092	0,7185	634
2	12	0,7276	0,6000	0,6915	641
3	12	0,7176	0,5978	0,7058	646
8	14	0,7149	0,5294	0,7950	324
1	11	0,7093	0,5934	0,7137	793
4	12	0,7089	0,5435	0,7657	651
10	14	0,7088	0,5517	0,7875	327
9	14	0,7046	0,5632	0,7833	327
5	13	0,7012	0,5333	0,7871	494
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.13. Caratteristiche dei modelli logistici aventi come variabili esplicative la presenza/assenza di muco e di sensazioni d'umido nei singoli giorni. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Dataset Billings

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	14	0,6442	0,5119	0,6716	285
4	14	0,6419	0,4943	0,7079	289
3	12	0,6394	0,4842	0,7070	566
2	14	0,6373	0,5294	0,6766	286
2	13	0,6362	0,5714	0,6524	442
3	14	0,6362	0,4943	0,6965	288
1	12	0,6358	0,5604	0,6603	562
1	13	0,6349	0,5778	0,6752	441
4	13	0,6328	0,5319	0,6790	446
2	12	0,6324	0,5543	0,6582	563
6	13	0,6293	0,4574	0,7183	449
4	12	0,6284	0,5368	0,6716	567
6	14	0,6277	0,4713	0,7122	292
3	13	0,6275	0,5426	0,6781	445
5	13	0,6267	0,4574	0,7155	449
5	14	0,6175	0,4828	0,7122	292
1	10	0,6159	0,5484	0,6538	665
2	10	0,6138	0,5532	0,6562	667
2	11	0,6134	0,5376	0,6526	637
1	11	0,6130	0,5435	0,6740	635
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.14. Caratteristiche dei modelli logistici aventi come variabili esplicative la presenza/assenza di muco e di sensazioni d'umido nei singoli giorni. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Cicli con almeno tre rapporti. Dataset Billings

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
4	13	0,7124	0,4426	0,7792	138
3	13	0,7006	0,4426	0,7763	137
1	13	0,7000	0,5167	0,7895	136
2	13	0,6982	0,4500	0,7763	136
6	13	0,6805	0,4918	0,7792	138
5	13	0,6743	0,4590	0,8052	138
6	14	0,6704	0,5179	0,7660	103
2	12	0,6687	0,5902	0,7308	165
1	12	0,6627	0,5902	0,7308	165
4	12	0,6565	0,5806	0,7143	167
7	13	0,6557	0,4098	0,8312	138
8	14	0,6525	0,5536	0,7234	103
3	12	0,6489	0,5323	0,7404	166
4	11	0,6481	0,5397	0,7295	185
5	12	0,6445	0,4516	0,7524	167
2	11	0,6442	0,5806	0,6446	183
3	11	0,6432	0,5397	0,7438	184
1	11	0,6421	0,5645	0,6833	182
8	13	0,6420	0,4098	0,8312	138
1	8	0,6406	0,6094	0,6202	193
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.15. Caratteristiche dei modelli logistici aventi come variabili esplicative la presenza/assenza di muco e di sensazioni d'umido nei singoli giorni. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Cicli con meno di tre rapporti. Dataset Billings

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	14	0,7211	0,6786	0,6387	183
2	12	0,7045	0,6129	0,7084	398
2	14	0,7013	0,5862	0,6903	184
2	11	0,6959	0,5806	0,6998	454
4	14	0,6934	0,6452	0,6710	186
1	13	0,6924	0,6333	0,6945	305
3	14	0,6919	0,6129	0,6839	186
1	11	0,6916	0,6000	0,7092	453
2	10	0,6910	0,6250	0,6904	481
1	12	0,6902	0,6333	0,7166	397
1	10	0,6893	0,6452	0,6815	480
2	13	0,6790	0,6129	0,6836	306
4	12	0,6766	0,6364	0,7030	400
4	13	0,6736	0,6061	0,6836	308
3	12	0,6730	0,6364	0,6975	400
3	10	0,6697	0,6471	0,6659	483
3	13	0,6695	0,6061	0,6945	308
5	10	0,6691	0,6176	0,6490	487
4	11	0,6683	0,6364	0,6879	456
6	14	0,6682	0,5484	0,7089	189
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.16. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Dataset Billings

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	14	0,7846	0,5952	0,7910	285
2	13	0,7805	0,7473	0,6724	442
1	13	0,7805	0,6556	0,7521	441
1	12	0,7785	0,7253	0,6624	562
2	12	0,7733	0,7391	0,6667	563
2	14	0,7704	0,5529	0,7960	286
3	13	0,7663	0,7128	0,6695	445
3	12	0,7598	0,7158	0,6624	566
1	11	0,7589	0,7283	0,6372	635
3	14	0,7547	0,6207	0,6816	288
4	14	0,7518	0,5977	0,6881	289
4	13	0,7492	0,7021	0,6591	446
2	11	0,7470	0,7419	0,6379	637
1	10	0,7413	0,7312	0,6276	665
3	11	0,7362	0,7292	0,6268	640
2	10	0,7354	0,7234	0,6370	667
5	13	0,7352	0,6702	0,6845	449
5	14	0,7334	0,6092	0,6976	292
6	14	0,7301	0,6207	0,6780	292
4	12	0,7276	0,7158	0,6462	567
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.17. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Cicli con almeno tre rapporti. Dataset Billings

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	12	0,8719	0,7213	0,8365	165
1	13	0,8696	0,7167	0,8026	136
2	13	0,8609	0,7333	0,7632	136
2	12	0,8517	0,7049	0,8365	165
3	12	0,8401	0,7258	0,7788	166
4	13	0,8348	0,6885	0,7662	138
3	13	0,8341	0,7213	0,7763	137
1	11	0,8339	0,7419	0,7417	182
4	12	0,8314	0,7419	0,7714	167
2	11	0,8253	0,7097	0,7686	183
3	11	0,8165	0,7302	0,7273	184
1	10	0,8066	0,7581	0,6667	185
5	13	0,8050	0,6557	0,7662	138
4	11	0,8039	0,7143	0,6885	185
5	12	0,8029	0,6452	0,7905	167
6	13	0,8017	0,5902	0,8182	138
6	12	0,7934	0,5806	0,8286	167
2	10	0,7916	0,7581	0,6935	186
1	9	0,7835	0,6825	0,7188	191
1	8	0,7743	0,6563	0,6977	193
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.18. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Cicli con meno di tre rapporti. Dataset Billings

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	14	0,8483	0,8571	0,6774	183
2	14	0,8325	0,8276	0,7226	184
1	13	0,8260	0,8667	0,7091	305
2	13	0,8182	0,8387	0,7018	306
1	12	0,8095	0,8333	0,7139	397
1	11	0,7997	0,8667	0,6856	453
2	12	0,7985	0,8387	0,6921	398
1	10	0,7908	0,8387	0,6927	480
3	14	0,7896	0,7742	0,6710	186
4	14	0,7886	0,7742	0,6839	186
2	11	0,7849	0,8065	0,6643	454
5	14	0,7775	0,7742	0,6709	189
3	12	0,7756	0,7879	0,6839	400
2	10	0,7752	0,8438	0,6682	481
3	13	0,7752	0,7879	0,6618	308
6	14	0,7743	0,8065	0,6582	189
1	9	0,7645	0,7813	0,6424	499
4	13	0,7617	0,7576	0,6727	308
4	12	0,7613	0,7879	0,6975	400
2	9	0,7604	0,8182	0,6381	500
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.19. Coefficienti del modello logistico ordinale applicato sui dati dei primi 13 giorni dopo l'ovulazione. Cicli con almeno tre rapporti. Dataset Billings

Coefficients:				
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-0,2478	0,5964	-0,416	0,6778
P_M12	-0,8847	0,8348	-1,060	0,2892
P_M13	-0,2720	0,7413	-0,367	0,7137
P_M14	-22,3149	3373,9354	-0,007	0,9947
P_M15	17,9529	6522,6387	0,003	0,9978
P_M22	0,4149	0,8064	0,515	0,6069
P_M23	-0,1279	0,7936	-0,161	0,8719
P_M24	38,9484	4771,4645	0,008	0,9935
P_M32	0,3569	0,7569	0,472	0,6372
P_M33	0,4607	0,7324	0,629	0,5293
P_M34	-59,9199	8081,5650	-0,007	0,9941
P_M35	-35,5587	9224,4042	-0,004	0,9969
P_M42	1,4216	0,8270	1,719	0,0856
P_M43	0,4857	0,7600	0,639	0,5228
P_M44	-18,4217	6522,6387	-0,003	0,9977
P_M52	0,8236	0,8759	0,940	0,3471
P_M53	-0,6674	1,1218	-0,595	0,5519
P_M54	-20,9903	4120,7840	-0,005	0,9959
P_M55	39,6128	11790,5853	0,003	0,9973
P_M62	0,1413	0,9268	0,152	0,8788
P_M63	1,2996	1,2693	1,024	0,3059
P_M64	35,3552	5827,6683	0,006	0,9952
P_M65	20,4813	6522,6388	0,003	0,9975
P_M72	-1,0842	0,8697	-1,247	0,2126
P_M73	-2,5154	1,3225	-1,902	0,0572
P_M75	-103,5874	17056,1927	-0,006	0,9952
P_M82	1,2697	0,8827	1,438	0,1503
P_M83	-5,2881	2,0781	-2,545	0,0109
P_M84	56,8156	9822,0707	0,006	0,9954
P_M85	17,1028	6522,6390	0,003	0,9979
P_M92	-0,7289	0,7945	-0,917	0,3589
P_M93	0,6431	1,4215	0,452	0,6510
P_M94	44,7475	10385,3994	0,004	0,9966
P_M95	1,9589	9224,4043	0,000	0,9998
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
P_M122	-0,1881	0,9025	-0,208	0,8349
P_M123	2,8775	1,7649	1,630	0,1030
P_M124	2,4664	1,7187	1,435	0,1513
P_M125	20,2635	3459,3511	0,006	0,9953
P_M132	-0,7255	0,9301	-0,780	0,4354
P_M133	0,6349	1,3964	0,455	0,6494
P_M134	0,3697	2,0151	0,183	0,8544
P_M135	-38,9623	7383,2195	-0,005	0,9958

Tabella A.20. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali regolarizzati tramite *LASSO*. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Dataset Billings

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	12	0,7495	0,7582	0,6306	562
1	11	0,7467	0,7391	0,6151	635
1	13	0,7431	0,7333	0,6182	441
3	12	0,7418	0,7263	0,6539	566
2	13	0,7373	0,7253	0,6268	442
2	12	0,7358	0,7500	0,6285	563
2	10	0,7289	0,7340	0,6091	667
3	13	0,7265	0,6809	0,6296	445
2	11	0,7253	0,7419	0,6140	637
1	9	0,7215	0,7053	0,6151	690
2	9	0,7194	0,7083	0,6141	692
4	13	0,7192	0,6915	0,6222	446
4	12	0,7184	0,7263	0,6377	567
1	10	0,7157	0,7419	0,6084	665
1	14	0,7130	0,6429	0,6119	285
2	14	0,7101	0,6353	0,6169	286
3	11	0,7097	0,7396	0,6140	640
3	9	0,7050	0,6768	0,6091	695
3	10	0,7045	0,7113	0,5934	670
4	14	0,7042	0,6437	0,6238	289
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.21. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali regolarizzati tramite *LASSO*. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Cicli con almeno tre rapporti. Dataset Billings

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	12	0,8716	0,7213	0,8462	165
2	11	0,8254	0,7097	0,7769	183
2	12	0,8004	0,7213	0,7212	165
1	13	0,7921	0,6500	0,7237	136
2	13	0,7911	0,6500	0,7237	136
3	13	0,7844	0,6393	0,7105	137
3	12	0,7793	0,7419	0,7019	166
4	13	0,7759	0,7049	0,6753	138
1	11	0,7710	0,7742	0,6500	182
2	9	0,7645	0,6667	0,7442	192
1	10	0,7547	0,7581	0,6016	185
2	10	0,7538	0,7742	0,6290	186
5	13	0,7536	0,6230	0,7532	138
3	11	0,7526	0,7143	0,6694	184
6	13	0,7519	0,5738	0,7403	138
3	9	0,7499	0,6250	0,7209	193
4	12	0,7488	0,6935	0,6476	167
7	12	0,7444	0,5161	0,8190	167
6	12	0,7438	0,6774	0,7048	167
5	12	0,7370	0,6613	0,7333	167
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella A.22. Caratteristiche dei modelli logistici ordinali regolarizzati tramite *LASSO*. Al variare dei parametri di regolazione (inizio e fine della finestra temporale) sono indicati i primi venti modelli ordinati per AUC decrescente. Cicli con meno di tre rapporti. Dataset Billings

Inizio finestra	Fine finestra	AUC	Sensibilità	Specificità	Numerosità
1	13	0,8255	0,8667	0,7018	305
1	14	0,8156	0,8929	0,6839	183
2	13	0,8135	0,8387	0,7091	306
1	12	0,8084	0,8333	0,7139	397
2	14	0,7978	0,7931	0,6710	184
2	12	0,7970	0,8387	0,6894	398
1	11	0,7920	0,8667	0,6974	453
2	11	0,7874	0,8387	0,6785	454
1	10	0,7853	0,8387	0,6771	480
2	10	0,7762	0,8438	0,6726	481
3	12	0,7742	0,7879	0,6894	400
1	9	0,7642	0,7813	0,6424	499
2	9	0,7604	0,8182	0,6381	500
4	12	0,7565	0,7879	0,7003	400
3	11	0,7558	0,6364	0,6903	456
1	8	0,7533	0,7500	0,6342	505
4	13	0,7490	0,7879	0,6655	308
2	8	0,7490	0,8182	0,6364	506
4	11	0,7485	0,6364	0,6903	456
5	11	0,7461	0,6667	0,6690	459
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Bibliografia

AZZALINI, A. E SCARPA, B. (2012) *Data analysis and data mining: An introduction*. Oxford University Press, USA.

BAIRD, D. D., WILCOX, A. J., WEINBERG, C. R., KAMEL, F., MCCONNAUGHEY, D. R., MUSEY, P. I., E COLLINS, D. C. (1997) Preimplantation hormonal differences between the conception and non-conception menstrual cycles of 32 normal women. *Human Reproduction* 12, 12, 2607–2613.

BARRETT, J. C., E MARSHALL, J. (1969) The risk of conception on different days of the menstrual cycle. *Population studies* 23, 3, 455–461.

BASTIAN, L. A., NANDA, K., HASSELBLAD, V., E SIMEL, D. L. (1998) Diagnostic efficiency of home pregnancy test kits. A meta-analysis. *Archives of Family Medicine* 7, 5, 465–469.

BAYON, H. P. (1939) Ancient Pregnancy Tests in the Light of Contemporary Knowledge: (Section of History of Medicine). *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 32, 11, 1527–1538.

BIGELOW, J. L., DUNSON, D. B., STANFORD, J. B., ECOCHARD, R., GNOTH, C., AND COLOMBO, B. (2004) Mucus observations in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse. *Human Reproduction* 19, 4, 889–892.

COLOMBO, B., E MASAROTTO, G. (2000) Daily fecundability: first results from a new data base. *Demographic Research* 3, 5.

COLOMBO, B., MION, A., PASSARIN, K., E SCARPA, B. (2006) Cervical mucus symptom and daily fecundability: first results from a new database. *Statistical Methods in Medical Research* 15, 2, 161–180.

DUNSON, D. B., E STANFORD, J. B. (2005) Bayesian inferences on predictors of conception probabilities. *Biometrics* 61, 1, 126–133.

ELNASHAR, A. M., E ABOUL-EINEIN, G. I. (2004) Endometrial receptivity. *Middle East Fertility Society Journal* 9, 10–24.

FOULK, R. A. (2012) Implantation of the human embryo. *Advances in Embryo Transfer*.

FUJIMOTO, A., OSUGA, Y., FUJIWARA, T., YANO, T., TSUTSUMI, O., MO-MOEDA, M., KUGU, K., KOGA, K., MORITA, Y., WADA, O., E TAKETANI, Y. (2002) Human chorionic gonadotropin combined with progesterone for luteal support improves pregnancy rate in patients with low late-midluteal estradiol levels in IVF cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 19, 12, 550–554.

GNOTH, C., E JOHNSON, S. (2014) Strips of Hope: Accuracy of Home Pregnancy Tests and New Developments. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74, 7, 661–669.

HARPER, M. J. (1992) The implantation window. *Baillière's clinical obstetrics and gynaecology* 6, 2, 351–371.

SCARPA, B., E DUNSON, D. B. (2006) Bayesian selection of predictors of conception probabilities across the menstrual cycle. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 20 Suppl 1, 30–37.

SCHWARTZ, D., MACDONALD, P. D., E HEUCHEL, V. (1980) Fecundability, coital frequency and the viability of Ova. *Population studies* 34, 2, 397–400.

STEINER, A. Z., PRITCHARD, D. A., YOUNG, S. L., E HERRING, A. H. (2014) Peri-implantation intercourse lowers fecundability. *Fertility and Sterility* 102, 1, 178–182.

WOOD, J. W. (1994) *Dynamics of Human Reproduction: Biology, Biometry, Demography*. Aldine Transaction.