

Sviluppi nelle ricerche sulla fecondabilità

Gruppo di lavoro su Fertilità
Coordinatore prof. Bernardo Colombo

Padova, 4 giugno 2004

Bruno Scarpa
Università di Pavia





Obiettivi

- ❑ **Studiare la relazione tra caratteristiche del muco cervicale rilevato dalle donne nel giorno del rapporto e le probabilità di concepimento.**
- ❑ **Valutare il modo in cui le caratteristiche del muco cervicale aiutano a prevedere i giorni della finestra fertile e le probabilità giornaliere di concepimento all'interno del ciclo mestruale.**
- ❑ **Usare le informazioni sul muco cervicale per cercare di capire altri aspetti della fecondabilità**



Data sets disponibili

		DONNE	CICLI	GRAVID.	
* FERTILI	EUR.	782	6,724	487	BBT E/O MUCO
	TUTTI	881	7,017	575	
* BILLINGS		193	2,754	177	MUCO
* BARRETT - M		241	2,192	103	BBT
LONDON		1,798	36,641	-	BBT
VICENZA		282	2,702	-	MUCO

* Con informazioni giornaliere sui rapporti



Data set Billings: obiettivi

- ❑ Prevedere la fase fertile in un ciclo mestruale di una donna usando i sintomi legati al muco cervicale (CMS).
- ❑ La conoscenza delle caratteristiche di questo marcatore e la sua relazione con i rapporti permette di identificare diversi livelli di fecondabilità giornaliera.
- ❑ Studi precedenti (World Health Organization 1983) non avevano dati per affrontare questo tema perché sotto-rappresentavano i rapporti (Trussell and Grummer-Strawn 1990)
- ❑ Altri studi che hanno raccolto dettagliate informazioni sui giorni con rapporti relativamente a un indicatore dell'ovulazione o non hanno raccolto dati sul muco (Barrett and Marshall 1969, Wilcox et al. 1995) o non hanno una numerosità campionaria sufficientemente grande per analisi dettagliate (Stanford, Smith and Dunson 2003).
- ❑ Il precedente studio multinazionale coordinato dal prof. Colombo (Colombo and Masarotto, 2000) che ha raccolto informazioni sul muco (oltre che sulla temperatura) era caratterizzato da molte informazioni mancanti sul muco nei primi e negli ultimi giorni del ciclo



Lo Studio

- ❑ **Studio prospettico approvato dal Institutional Review Board della Fondazione Lanza (Padova)**
- ❑ **Coordinamento dello studio effettuato nel Dipartimento di Scienze Statistiche Università di Padova (prof. Bernardo Colombo)**
- ❑ **I criteri perché una coppia entrasse nello studio erano:**
 - ✓ **la donna doveva avere esperienza nell'uso del Metodo di Ovulazione Billings;**
 - ✓ **la donna doveva essere sposata o coinvolta in una relazione stabile;**
 - ✓ **la donna doveva avere tra i 18 e i 40 anni all'entrata dello studio;**
 - ✓ **la donna doveva avere avuto almeno una volta le mestruazioni dopo aver terminato l'allattamento o dopo la nascita;**
 - ✓ **la donna non doveva prendere medicazioni ormonali né medicine con effetti sulla fertilità**
 - ✓ **Nessun partner poteva essere permanentemente non fertile e entrambi non dovevano presentare alcuna malattia che potrebbe causare infertilità.**
 - ✓ **Era strettamente richiesto che le coppie non avessero l'usanza di mescolare rapporti non protetti e protetti.**

Le coppie venivano escluse se almeno uno di questi criteri non erano soddisfatti



Lo Studio

- **Cooperazione di 4 centri italiani che offrono servizi sul metodo di Ovulazione Billings**

Centro	Città	Principal investigator
Centro Lombardo Metodo Billings-CLOMB	Milano	Medua Boioni
Centro Piemontese Metodo Billings, CEPIMB	Saluzzo	Lorella Miretti, RN
Associazione Metodo Billings Emilia-Romagna, AMBER	Parma	Erika Bucher
Centro Studi e Ricerche Regolazione Naturale della Fertilità	Roma	Elena Giacchi, MD

- **Tra il 1993 e il 1997 sono state reclutate 193 donne**
- **Alcune donne avevano mantenuto lunghe serie di passate osservazioni personali. Se tali informazioni soddisfavano tutti i criteri del protocollo, anche questi dati sono stati utilizzati per la costruzione del dataset.**



Lo Studio

□ **All'entrata dello studio, sono state rilevate le seguenti informazioni:**

- Mese e anno di nascita della donna e del partner;
- Numero di precedenti gravidanze, se ce n'erano;
- Data dell'ultima nascita e della fine dell'allattamento, se rilevante;
- Data dell'ultima pillola contraccettiva assunta, se rilevante;
- Data del matrimonio e sesso del bimbo nato

□ **Per ogni ciclo mestruale, la coppia registrava su una scheda**

- I gironi di mestruazioni e di ogni disturbo (malattie, difficoltà di dormire...)
- I sintomi giornalieri di muco cervicale
- Ogni giorno i rapporti con la specificazione se erano protetti o non protetti

I cicli in cui è avvenuto anche un singolo rapporto protetto o un semplice contatto di genitali sono state escluse dalle analisi



Lo Studio

- ❑ Un *ciclo mestruale* viene definito come l'intervallo tra l'inizio di due mestruazioni successive.
- ❑ Si assume che ci sia una *gravidanza* quando si è in presenza di amenorrea che continua a 60 giorni dalle ultime mestruazioni
- ❑ I cicli senza rapporti o in cui il muco non era stato registrato nel girono del rapporto sono stati considerati non informativi ed esclusi dalle analisi
Di 2755 cicli con 177 concepimenti, 2536 cicli da 191 donne sono rimasti, inclusi 161 cicli con concepimento.
- ❑ Durante tutto il ciclo si hanno così informazioni sul muco complete.



Classificazione del muco

- Il muco è stato codificato dalle donne e dalle istruttrici in 5 classi

<i>Code</i>	<i>Sensation</i>	<i>Appearance</i>
0	No information	No information
1	No sensation or dry sensation	No mucus nor loss or insubstantial loss
2	Not any more dry sensation	No mucus nor loss or insubstantial loss
3	Damp sensation	Thick, creamy, whitish, yellowish sticky, stringy mucus
4	Wet, liquid sensation	—
5	Wet-slippery sensation	Transparent, ropy, liquid, watery mucus, blood trails

4 Wet sensation

*If during a day there are different observations of the mucus symptom, the coding is determined by the most fertile type



Statistiche descrittive

centri	N. di donne	N. di spezzoni	N. di cicli	N. di gravidanze identificate	per ogni spezzone			
					età della donna		età dell'uomo	
					media	s.d.	media	s.d.
Milano	50	70	909	45	27.9	3.34	31.2	4.39
Parma	98	114	1,060	92	27.3	3.39	30.0	4.14
Saluzzo	17	22	267	16	28.9	4.56	32.5	4.69
Roma	28	36	519	24	31.8	3.22	34.3	4.88
Tutti	193	242	2,755	177	28.3	3.77	31.2	4.58



Statistiche descrittive

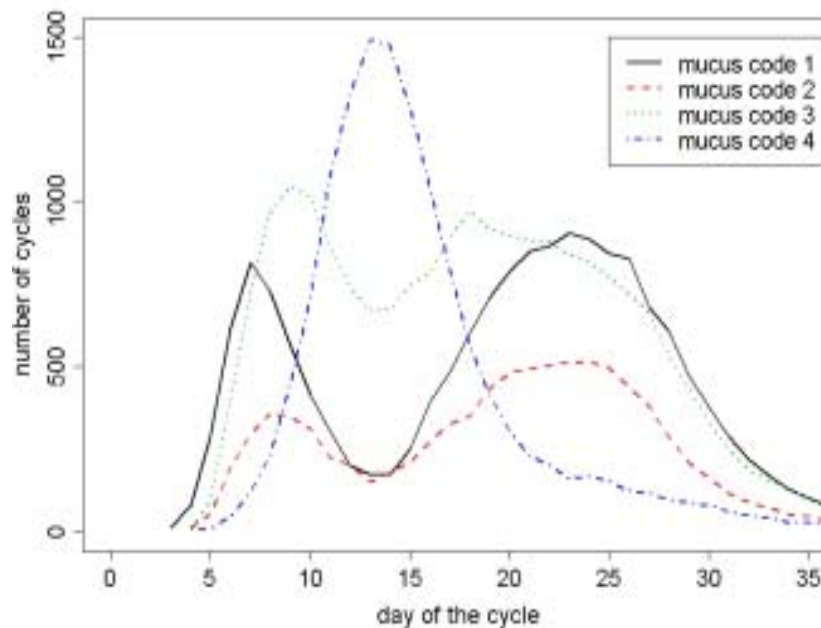
Statistiche descrittive del numero di giorni con ciascun tipo di muco

Codice	Media	Mediana	Scarto Interquartile	Deviazione Standard
1	6.41	5	11	6.35
2	3.56	2	6	4.32
3	8.17	7	8	5.82
4	6.55	6	5	4.04

- Il tipo di muco più fertile (codice=4) è stato registrato mediamente per sei giorni.
- Il numero di giorni con tipo di muco più fertile (e degli altri tipi) varia considerevolmente per donne diverse. Questa alta variabilità potrebbe riflettere parzialmente differenze nella durata dell'intervallo fertile.



Tipo di muco e giorno del ciclo



- ❑ Il grafico mostra per ogni giorno il numero di cicli osservati nel dataset con ogni tipo di muco
- ❑ La probabilità di osservare un particolare tipo di muco dipende fortemente dal giorno del ciclo



Modello di Dunson and Stanford (2004)

- Usiamo un modello Bayesiano gerarchico proposto da Dunson and Stanford (2004)

$$\Pr(Y_{ij}=1 \mid \xi_i, \mathbf{X}_{ij}, \mathbf{U}_{ij}) = 1 - \prod_k (1 - p_{ijk})^{X_{ijk}}$$

$$p_{ijk} = 1 - \exp\{-\xi_i \exp(\mathbf{u}_{ijk} \mathbf{b})\}$$

$$f(\xi_i) = \text{Gamma}(v^{-1}, v^{-1})$$

p_{ijk} = probabilità giornaliera nel ciclo i,j per il giorno k

ξ_i = moltiplicatore di fecondabilità specifico per la coppia i

Generalizzazione del modello di Barrett e Marshall



I. Usando solo il muco (sub. *BMJ*)

$$Pr \left(\begin{array}{c} \text{conception in a cycle with} \\ X_{ij} \text{ pattern of intercourse and} \\ \omega_{ijk} \text{ pattern of mucus} \end{array} \right) = 1 - \exp \left\{ -\xi_i \sum_{k=1}^K X_{ijk} \lambda \prod_{h=1}^{\omega_{ijk}-1} \gamma_h \right\}$$

- ξ_i è un “effetto casuale” legato alla coppia
- λ è un parametro di base che caratterizza la distribuzione di probabilità di concepimento (Y_{ij}) per soggetti con muco di tipo 1
- $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ quantifica l’effetto su Y_{ij} di un passaggio del tipo di muco da 1 a 2, da 2 a 3 e da 3 a 4



I. Usando solo il muco

- Si ottengono stime Bayesiane delle probabilità di concepimento
- Si assume che le probabilità di concepimento non cali con l'aumento del punteggio del muco: $\gamma_h \geq 1$ per $h=1, 2, 3$
- Teniamo conto della possibilità che il muco non abbia effetto sul concepimento. Il che corrisponde a $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = 1$
- Scelta delle a-priori:
 - per λ : una distribuzione a priori debolmente informativa \rightarrow Gamma(a, b), a e b scelti sulla base di Wilcox et al. (1995)
 - per γ_h : si assegna probabilità 0.5 all'ipotesi di nessun effetto del muco \rightarrow
 $P(\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = 1) = 0.5$
e il resto è una distribuzione debolmente informativa per tutti i valori maggiori di 1 \rightarrow Gamma(a_h, b_h)
 - per ξ_i : una distribuzione a priori debolmente informativa \rightarrow Gamma(v^{-1}, v^{-1})



I. Probabilità di concepimento stimate per ogni giorno

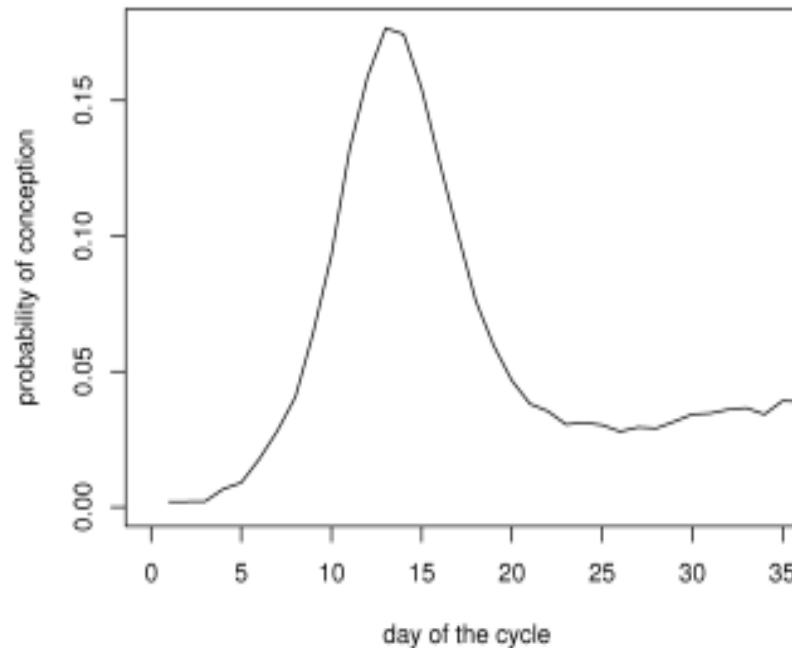
- Le distribuzioni aposteriori sono ottenute usando un metodo MCMC

Tipo di muco	Probabilità di concepimento		
	Media	SD	Intervallo 95%
1	0.0033	0.0021	0.0006 - 0.0088
2	0.0125	0.0058	0.0038 - 0.0262
3	0.0248	0.0084	0.0120 - 0.0448
4	0.2858	0.0418	0.2083 - 0.3713



I. Probabilità di concepimento stimate per ogni giorno

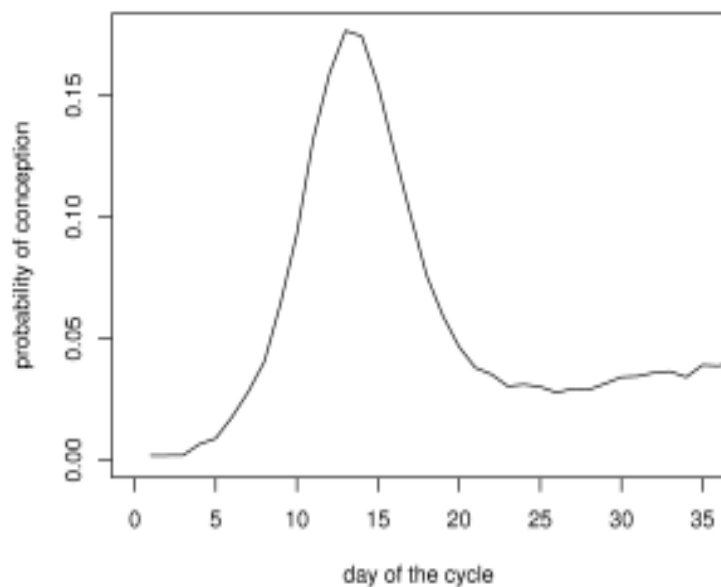
- Combinando le probabilità di concepimento stimate per i diversi tipi di muco nel giorno del rapporto con le frequenze osservate dei diversi tipi di muco nei vari giorni del ciclo, si può stimare la probabilità marginale di concepimento per ogni giorno del ciclo:





I. Probabilità di concepimento stimate per ogni giorno

- Simile alla relazione riportata da Wilcox et al. (2001) usando probabilità giornaliere relative a un marcatore ormonale del giorno dell'ovulazione



Wilcox et al. (2001)



II. Usando muco e calendario (*in progress*)

λ_1	$\lambda_2, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$	λ_3
nessun effetto del muco	effetto del muco	nessun effetto del muco
0	τ_1	τ_2
giorni nel ciclo		

- **usiamo il modello di Dunson and Stanford (2004) model**

$$Pr \left(\begin{array}{c} \text{conception in a cycle with} \\ X_{ij} \text{ pattern of intercourse and} \\ \omega_{ijk} \text{ pattern of mucus} \end{array} \right) = 1 - \exp \left\{ -\xi_i \sum_{k=1}^K X_{ijk} \lambda_t \prod_{h=1}^{\omega_{ijk}-1} \gamma_h \right\}$$

- ξ_i "effetto casuale" che coglie l'effetto specifico di una coppia
- $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, sono parametri di base che caratterizzano la distribuzione di Y_{ij} per tutti i soggetti nel primo intervallo, per i soggetti con muco di tipo 1 per il secondo intervallo e per i soggetti nel terzo intervallo
- $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ quantifica l'effetto passaggio dal muco di tipo 1 al tipo 2, da 2 a 3 e da 3 a 4



II. Usando muco e calendario

- Si ottengono le stime Bayesiane delle probabilità di concepimento sono ottenute usando come apriori

$$\left\{ \prod_{i=1}^n \mathcal{G}(\xi_i; \nu^{-1}, \nu^{-1}) \right\} \mathcal{G}(\nu; c_1, c_2) \left\{ \prod_{t=1}^3 \mathcal{G}(\lambda_t; a_{0k}, b_{0k}) \right\} \left\{ \prod_{h=1}^3 I_{1-\mathcal{G}_{[1,\infty)}}(\gamma_h; \pi_{0h}, a_h, b_h) \right\}$$

- Le probabilità stimate sono

Intervallo	Tipo di Muco	Probabilità di concepimento		
		Media	SD	Intervallo 95%
$< \tau_1$		0.0017	0.0053	0.0000 - 0.0191
$\tau_1 - \tau_2$	1	0.0103	0.0063	0.0014 - 0.0258
	2	0.0381	0.0170	0.0115 - 0.0764
	3	0.0643	0.0216	0.0316 - 0.1189
	4	0.4077	0.0520	0.3059 - 0.5094
$> \tau_2$		0.0004	0.0014	0.0000 - 0.0048

Parametro	Moda	Media	SD
τ_1	5	5.96	1.16
τ_2	20	20.92	1.03



III. Muco e giorno del picco come marcatore dell'ovulazione (sub. Dem.Res.)

- **Modello di Schwartz in relazione con ogni tipo di muco osservato quotidianamente.**

$$P_j = k \cdot P_{f,j} = k \cdot \left[1 - \prod_i (1 + \exp(\delta_i + \beta M_{ij}))^{-X_i} \right]$$

- ✓ P_{fj} è la probabilità di fertilizzazione nel ciclo j di un ovulo fertilizzabile.
- ✓ $M_{ij} = (M0_{ij}, M2_{ij}, M3_{ij}, M4_{ij})^T$ è il vettore di variabili indicatrici che indicano la presenza di diversi tipi di muco (0,2,3,4, e 1 è il codice di riferimento) per uno specifico giorno i con un ciclo j .
- ✓ Assumiamo per le probabilità di fertilizzazione α_i una relazione $\text{logit}(\alpha_i) = \delta_i + \beta M_{ij}$
- ✓ δ_i è l'effetto sulla probabilità di fertilizzazione della posizione specifica del giorno i
- ✓ $\beta = (\beta_0, \beta_2, \beta_3, \beta_4)$ ($h = 0, 2, 3, 4$) è l'effetto sulla probabilità di fertilizzazione in scala logit dovuta alla presenza del muco di tipo h .
- ✓ La stima dei parametri può essere ottenuta tramite procedure di massima verosimiglianza standard.



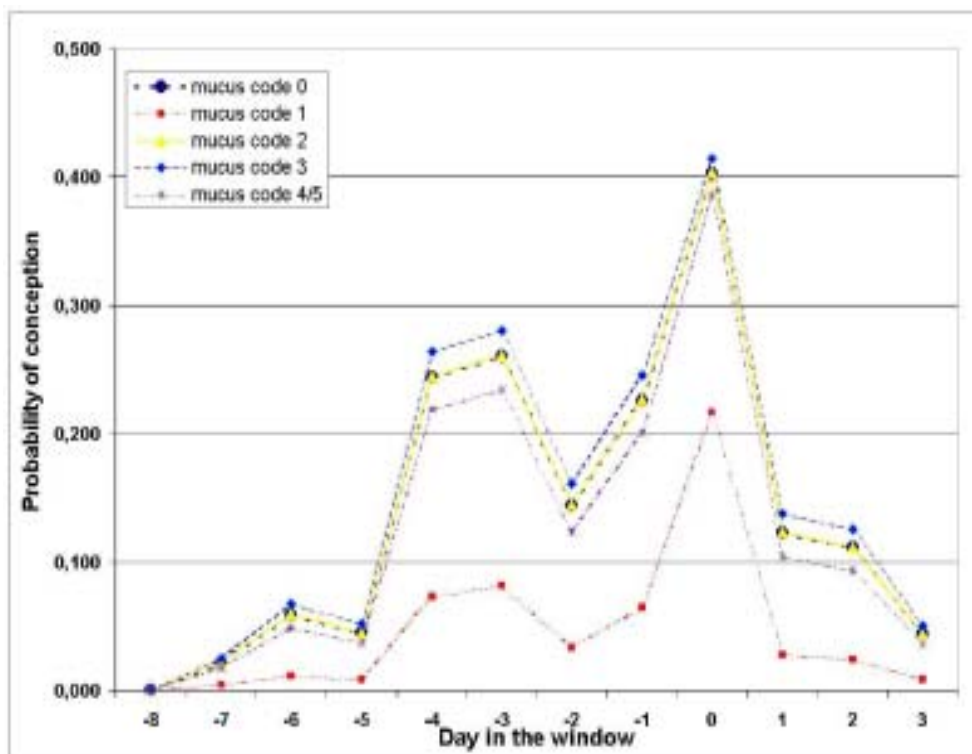
III. Stime

Parametri	Stime	Intervallo 90%	Parametri	Stime	Intervallo 90%	$\exp \{ \beta_h \}$
δ_{-8}	-26.62	$(-\infty, -4.975)$	δ_1	-2.84	$(-4.625, -1.228)$	
δ_{-7}	-4.82	$(-6.604, -3.434)$	δ_2	-2.97	$(-4.676, -1.426)$	
δ_{-6}	-3.73	$(-5.077, -2.574)$	δ_3	-4.06	$(-5.568, -2.790)$	
δ_{-5}	-4.04	$(-5.808, -2.571)$	k	0.495	$(0.378, 1)$	
δ_{-4}	-1.75	$(-3.318, -0.343)$	β_0	1.727	$(-1.014, 3.571)$	5.624
δ_{-3}	-1.62	$(-3.537, 0.927)$	β_2	1.733	$(0.468, 3.223)$	5.658
δ_{-2}	-2.62	$(-4.496, -0.731)$	β_3	1.885	$(0.892, 3.080)$	6.586
δ_{-1}	-1.90	$(-3.729, 0.507)$	β_4	1.517	$(0.228, 2.976)$	4.559
δ_0	0.25	$(-2.797, +\infty)$				



III. Probabilità di concepimento

- Probabilità di concepimento giornaliera rispetto al giorno del picco

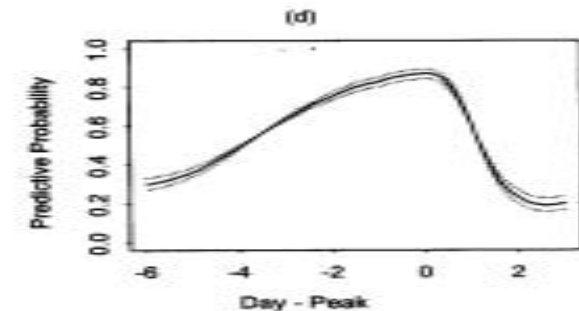
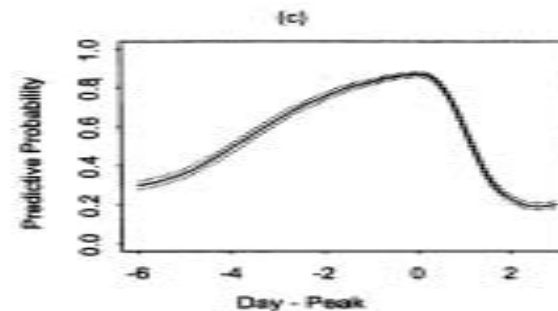
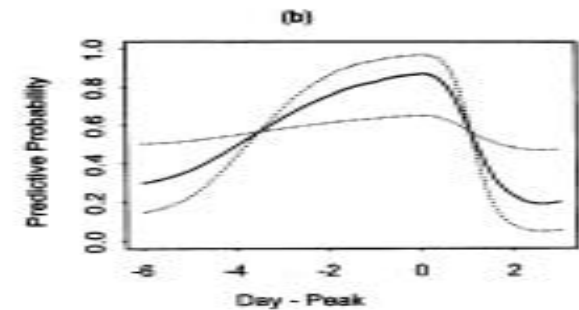
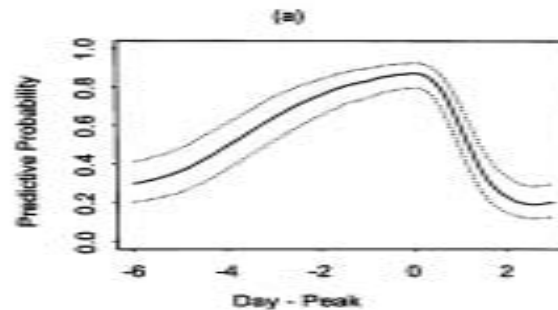
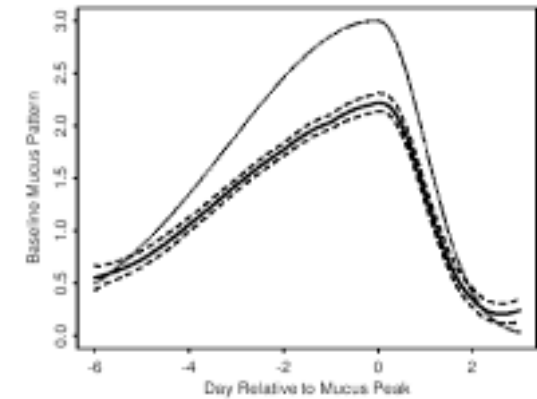




IV. Pattern del muco (JASA, 2003)

Probabilità predittive del tipo di muco più fertile (type=4) sui diversi giorni del ciclo mestruale relativamente al Picco per cicli nel 5°, 50°, and 95° percentile rispetto alla variabile latente:

- (a) Effetto specifico della donna sul Livello
- (b) Effetto specifico della donna sulla Forma
- (c) Effetto specifico del ciclo sul Livello
- (d) Effetto specifico del ciclo sulla Forma





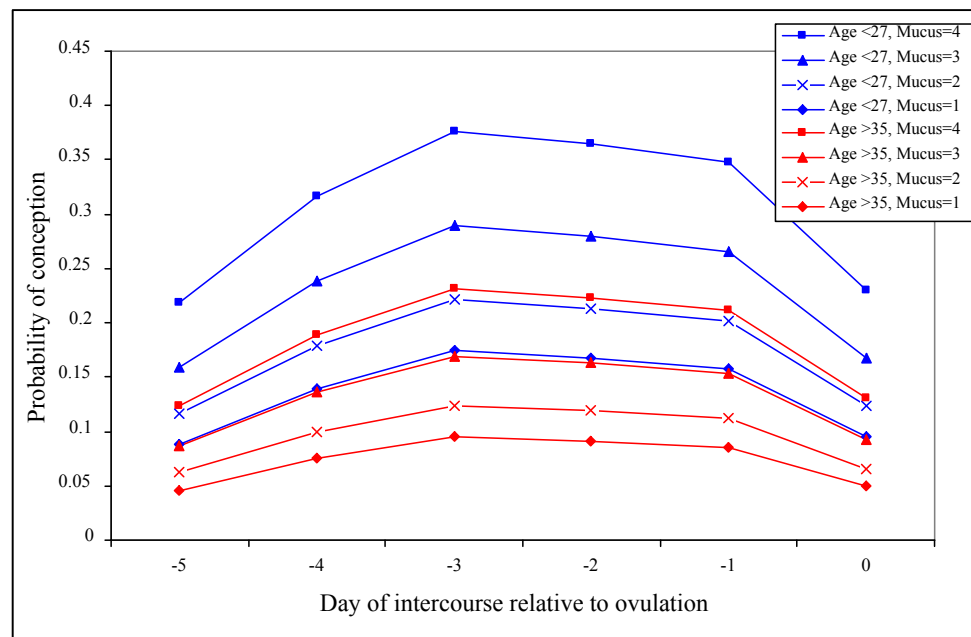
IV. Sopravvivenza dello sperma (sub. *Science*)

- They investigate the hypothesis that men in their late 30s and early 40s have lower fecundity than younger men because their sperm are less capable of progressive motility in sub-optimal mucus conditions.
- We show that sperm from men in their late 30s and early 40s are less likely to survive to fertilize the ovum on days with sub-optimal secretions than sperm from younger men.
- On dry days, men in their late 30s have greatly reduced probabilities of conception relative to younger men, controlling for the effects of female age.
- However, as secretions become more conducive to sperm transport, the effect of age diminishes.
- Thus, timing intercourse on days with optimal secretions should greatly reduce the decline in fecundability with male age.



IV. Sopravvivenza dello sperma

- Probability of conception according to day of intercourse relative to ovulation, female age*, and mucus score

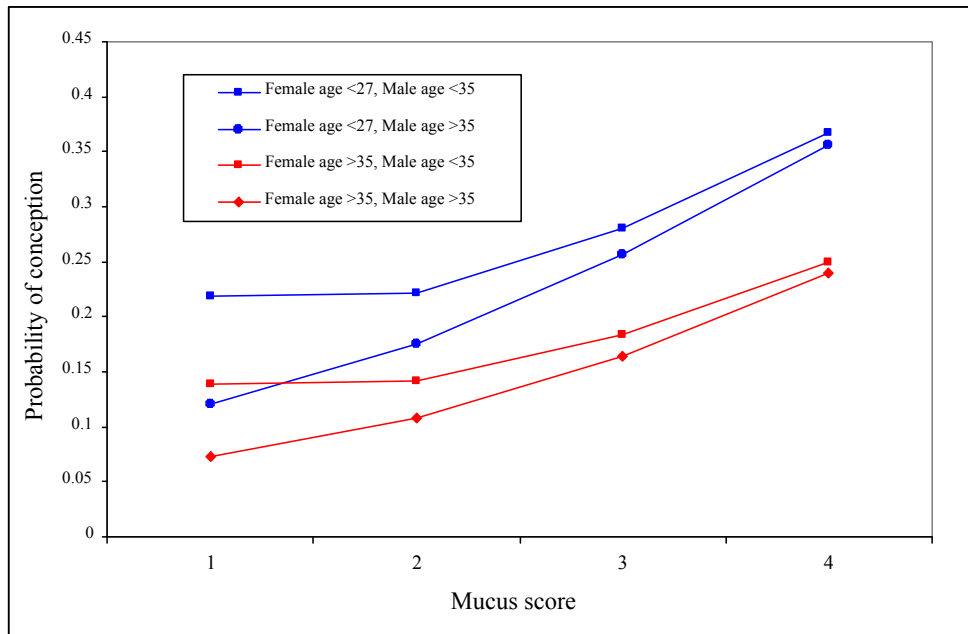


*For simplicity, only two age groups were included. The blue lines represent females under the age of 27, and the black lines represent females over the age of 35. The two groups in the middle have estimated pregnancy probabilities that fall between these two extremes.



IV. Sopravvivenza dello sperma

- Probability of conception according to male age and mucus score for the youngest and oldest female age groups*



- Sperm from men in their late 30s and early 40s are much less capable of progressive motility in sub-optimal mucus conditions than sperm from younger men

- This explain the previously reported decline in male fecundity starting at age 35

*Controlling for day of intercourse. The relationship was similar for females between the ages of 27 and 35, with pregnancy probabilities falling between the oldest and youngest age groups.



Paper con dataset "Fertili"

- Colombo B., Masarotto G. (2000) Daily fecundability: first results from a new data base, *Demographic Research*, 3/5 <http://www.demographic-research.org>
- Dunson D.B., Sinai I. and Colombo B. (2001), The relationship between cervical secretions and the daily probabilities of pregnancy: effectiveness of the TwoDay Algorithm, *Human Reproduction*, 16, 11: 2278-2282.
- Dunson D.B., Baird D.D. and Colombo B. (2002) Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle, *Human Reproduction*, 17, 5: 1399-1403.
- Dunson D.B., Colombo B., Baird D.D. (2002). "Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle". *Human Reproduction*, 17, 5: 1399-1403.
- Dunson D.B., Colombo B. (2003). "Bayesian Modelling of Markers of Day-Specific Fertility", *JASA*, 98, 461: 28-37.
- Bigelow J., 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, *Hum. Reprod.*, 19, 889-92.
- Dunson D.B. and Stanford J.B. (2004) Bayesian inferences on predictors of conception probabilities. *Biometrics*, in press.
- Dunson D.B., Bigelow J. and Colombo B. (2004) Selection against sperm from older men in the female reproductive tract, *Science*, submitted.



Paper con dataset "Billings"

- Bassi F., Mion A. and Colombo B., (2004) Interobserver variation in interpreting cervical mucus as an indicator of the fertile phase in a menstrual cycle, *Genus*.
- Colombo B., Mion A., Passarin K., Scarpa B. (2004) Cervical mucus symptom and daily fecundability: First results from a new data base, Working Paper, Department of Statistical Sciences, University of Padua, N.2/2004
http://wp.stat.unipd.it/2004_2.pdf
Submitted to *Demographic Research*
- Scarpa B., Dunson D.B. and Colombo B. (2004) Mucus on the day of intercourse predicts conception, Submitted to *British Medical Journal*
- Scarpa B., Dunson D.B. and Colombo B. (2004) Choosing the Best Rule for Timing Intercourse Using Calendar and Mucus Data, *in progress*
- Colombo B., France J. (2004) Timing of intercourses end sex of new born, *in progress*



Bruno Scarpa
University of Pavia
*Dipartimento di Statistica ed
Economia Applicate*

bruno.scarpa@unipv.it



Location of intercourse and sex of the newborn

suggestion by John France and decision taken
the collected documentation: FERTILI, BILLINGS
controversial issue. Search in the literature
testing hypotheses

- single intercourse episodes
- multiple intercourse episodes

preliminary results. Proposal for extension: relation with
mucus characteristics



Cycles and biorhythms

Documentation available in LONDON (sample and sub-samples)

Possibility of investigations of biorhythms of the menstrual cycle

(linkage with a perpetual calendar):

from external influences

covariates that can be considered: age of the woman, length of the

cycle, or of phases

- **specific for the woman**
- **influence on behaviour**
- **influences on fecundability**

smaller data bases with information on the day of the beginning of

each cycle



Consistency of behaviour

Stressed responsibility of behaviour

NFP: demands of avoiders, possibilities for achievers

Description of behaviour:

- **in cycles**
- **in subjects**

Evaluation of consistency of behaviour in time according to wanted results

Departures from behaviour suggested by rules:

- **conscious**
- **other occasional departures**

Connection with covariates (age, marriage, duration, reproductive

history, distance from previous event, ...)

Documentation: BARMARSH, FERTILI, BILLINGS



Study in depth of the relation between the typology of the cervical mucus symptom and daily fecundability

BILLINGS provides several opportunities, but it has a limit in the size of the sample:

- **new approaches for estimates of daily probabilities of conception might be considered**

relation between typology of the CMS and level of daily fecundability:

- **supposing interaction between daily CMS and distance from the marker of ovulation, there are many parameters to estimate**
- **ignoring that interaction**

evaluation of the hypothesis of the null probability of conception during the persistence of a BIP of the unchanging mucus type estimates of daily fecundability taking alternative reference points

- **application good for achievers**

required days of abstention when following the rules of the BOM



Pattern of BBT and biometry of the cycle

Identification of the downward shift

**patterns of upward shift between women and within women
(on consecutive cycles)**

the same for downward shifts

length of phases (luteal phase)

**relationship between characteristics of one phase in a cycle
and phases of the following cycle**

analyses linked with the covariate age



Pattern of BBT and biometry of the cycle

Information available on BBT: see Miolo et al., *Statistica*, 1993;

origin and quality of the data

selection of the sample

size of the sample and of subsamples

linkage of consecutive cycles

identification of the upward shift:

- 3 over 6
- CUSUM
- change point
- suggestions of McCarthy - Rockette
- Wahlund
- ~~segmented regression (three and four phases)~~



Improving the use of calendar methods

review of uses of the calendar (Ogino, Barbolani, Döring, Wahlund, local choices)

specific attention to the forecast of the beginning of the potentially fertile window

forecasting the more favourable time in the cycle for obtaining a conception

evaluation of the limits of proposed rules through simulation

exercises

- through hypotheses of intercourse on every day
- in the hypothesis of observed actual behaviour

variants of the Ogino rules

integration through a new model of the sequential (“An extremely interesting application of what Harrison and Stevens call the



Testing and improving rules in use

joint use of LONDON and data bases allowing fecundability estimates
allows tests of efficiency (reliability and acceptability) of local
procedures:

- relying on the calendar
- relying on BBT
- relying on CMS
- or mixtures, as in double check
- standard method
- TwoDay algorithm

exploring the possibility of linking a standard method with
observations of the mucus outside the fixed window



Metodo Billings

- Il metodo Billings (Billings Ovulation Method - Billings and Westmore 1998) si basa sull'osservazione giornaliera del CMS per tutti i giorni del ciclo.
- Nel descrivere le sue osservazioni e sensazioni una donna utilizza parole che le sembrano appropriate ma che sono anche comprensibili dalla sua istruttrice di metodi naturali
- La sua interpretazione dei CMS viene registrata su un grafico utilizzando aggettivi descrittivi, segni convenzionali, etichette colorate ecc. e il giorno di "Picco" (ultimo giorno in cui si osserva il tipo di muco più fertile) viene identificato.



Metodo Billings

□ Il metodo divide il ciclo in sezioni

- ✓ I giorni di mestruazioni sono considerati potenzialmente fertili, dal momento che non è possibile identificare il CMS
- ✓ Dopo tale periodo, può esserci una fase preovulatoria non fertile
- ✓ In questa fase, a seconda della donna, ci possono essere due possibili situazioni di non fertilità (*basic infertile patterns* - BIP):
 - Il più comune è caratterizzato da assenza del muco. Questo tipo di BIP può venire identificato dalla donna già nel suo primo ciclo di osservazione (BIP secco).
 - Il secondo è identificato come unchanging mucus pattern (u.m. BIP). Le caratteristiche di sensazione, apparenza e consistenza del muco rimangono stabili e non cambiano giorno dopo giorno, ciclo dopo ciclo. Sono sufficienti quindi alcuni cicli (generalmente tre) per riconoscere questo tipo di BIP.
- ✓ Una fase fertile inizia ogni volta che le caratteristiche del CMS cambiano da quelle tipiche per uno specifico BIP,



Metodo Billings

- Si stima che l'ovulazione avvenga entro un paio di giorni dopo il picco: si può quindi usare il picco come giorno di riferimento per la determinazione della fine della fase fertile.
- Quando in un ciclo non si riesce a identificare il picco, non è possibile giudicare se e quando avviene l'ovulazione e quindi identificare la *fase non fertile postovulatoria*.



Problems on study design

- Mucus codification
- Strong participation of the couples on the purposes of the study
- First period of data collection (selection of a nonrandom sample)

Problems on data analysis

- Small numbers of cycles and of conceptions are not useful
- Schwartz (and others) model need much more data



Other works/ongoing work

- **Choosing the best rule for timing intercourse using calendar and mucus data (with D. Dunson)**
We define a loss function incorporating both pregnancy risk and abstinence days and look for an "optimal" rule among a simple class
- **Cervical mucus symptom and daily fecundability: First results from a new data base (with B. Colombo, A. Mion, K. Passarin).**
Using the peak of mucus as indicator of the ovulation we estimate day specific probabilities for each type of mucus with reference to the peak day. We used a likelihood approach in a Schwartz – type model



I. Biological interpretation

- ❑ **Results consistent with the known role of estrogenic cervical mucus in marking the fertile interval and in regulating sperm survival and transport to the ovum.**
- ❑ **The strength of the association between type of mucus on the day of intercourse and the probability of conception suggests that secretions may be even more important biologically than previously believed.**
- ❑ **Given that reliable information on mucus can be collected non-invasively by a woman without need for expensive devices or clinic visits, cervical mucus monitoring should play an increasing role in assessing a womens' fertility, both clinically and in epidemiologic studies.**
- ❑ **The four point scale for classifying mucus was designed to be both simple for women to use and highly predictive of the type and amount of mucus:**
 - ✓ most-fertile type mucus (mucus type 4) has characteristics of estrogenic-type mucus, and hence intercourse on days with most-fertile type mucus should have much higher conception probabilities than intercourse on days with less fertile-type secretions.
 - ✓ the probability of conception is almost 100 times higher when intercourse occurs on a day with most fertile-type mucus instead of a day with no secretions.



I. Clinical guidelines

- Our data suggest that self-monitoring of cervical mucus secretions to identify days with most fertile-type mucus should be a highly effective approach for selecting days with high conception probabilities.
- Advantages of this approach over ovulation-detection kits, include
 - (1) lower cost: monitoring of mucus requires only minimal training and no special equipment;
 - (2) greater efficacy: most fertile-type mucus secretions typically appear early in the fertile interval and occur during the most fertile days while ovulation-detection kits typically miss the most fertile days;
 - (3) collecting mucus data provides additional information on ovarian function which can be used to diagnosis possible causes of infertility.



I. Advice to couples

- ❑ On days of the menstrual cycle with a wet sensation in the vagina and mucus discharge that appears transparent, ropy, liquid or watery (type=4), non-contraceptive intercourse is much more likely to result in conception compared with days with no mucus or thick, creamy mucus.
- ❑ By timing intercourse on such days, couples wishing to conceive can enhance the probability of conception and reduce time to pregnancy.



II. Exercise: An optimal rule

- Looking for a “rule” to avoid conception let us define a loss function:

$$E\{P|R\} = \int_{\theta} E\{P|R, \theta\} \pi(\theta|y) d(\theta)$$

- $R = \{\psi_1, \psi_2, A\}$ is the rule:

- ✓ before ψ_1 and after ψ_2 intercourse acts are “safe”
- ✓ Between ψ_1 and ψ_2 are “safe” days with mucus type less than h in the last day or with mucus type less than h for the last 2 days.
- ✓ When “safe” different patterns of intercourse acts can be tested: every day or in 1/3 of days

- $\theta = \{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \tau_1, \tau_2, v\}$ is the vector of all the parameters of the model

- Fix a maximum value B for the loss function



II. An optimal rule

□ Some sketch of results:

✓ **If $B=0.01$ the best rule is**

$R=\{\psi_1=12, \psi_2=17, A=\text{intercourse every day of mucus type at most equal } 1\}$:
maximum 6 days of abstension

✓ **If $B=0.005$ the best rule is**

$R=\{\psi_1=10, \psi_2=18, A=\text{intercourse every day of mucus type at most equal } 4\}$:
maximum 9 days of abstension

✓ **If $B=0.001$ the best rule is**

$R=\{\psi_1=6, \psi_2=24, A=\text{intercourse every day of mucus type at most equal } 4\}$:
maximum 19 days of abstension