Quando concentrare i rapporti sessuali? Metodi Bayesiani per la ricerca di regole ottime per concepire

Bruno Scarpa

Università di Pavia

4 maggio 2006

lavoro congiunto con David Dunson (NIEHS)

Spunti socio-demografici

- Nei paesi industrializzati si osserva una tendenza diffusa a posticipare la scelta di procreare fino agli ultimi anni del ciclo riproduttivo della donna.

Spunti socio-demografici

- Nei paesi industrializzati si osserva una tendenza diffusa a posticipare la scelta di procreare fino agli ultimi anni del ciclo riproduttivo della donna.
- Questa tendenza si accompagna in molte donne ad una crescita ansie per aver atteso troppo a lungo l'inizio del tentativo di concepire.
- Una tale ansietà è giustificata anche dai risultati che indicano un declino della fecondità verso quando se va verso i 30 anni per le donne e verso i 40 per gli uomini (Dunson, Colombo e Baird 2002; Dunson, Baird e Colombo 2004).

Spunti socio-demografici

- Nei paesi industrializzati si osserva una tendenza diffusa a posticipare la scelta di procreare fino agli ultimi anni del ciclo riproduttivo della donna.
- Questa tendenza si accompagna in molte donne ad una crescita ansie per aver atteso troppo a lungo l'inizio del tentativo di concepire.
- Una tale ansietà è giustificata anche dai risultati che indicano un declino della fecondità verso quando se va verso i 30 anni per le donne e verso i 40 per gli uomini (Dunson, Colombo e Baird 2002; Dunson, Baird e Colombo 2004).
- In questo clima, coppie che decidono di concepire, spesso tendono a preoccuparsi in maniera crescente man mano che i mesi passano senza risultati, a volte insistendo con i medici per un aiuto anche solo dopo 3 o 6 mesi di tentativi

Spunti medici

- In genere i medici dichiarano una coppia come clinicamente non fertile dopo un anno di tentativi senza successo
- Tuttavia, anche in assenza di cause di non fertilità note, spesso le coppie vengono indirizzate a forme di terapia riproduttiva assistita (ART), prima che i tentativi superino l'anno.
- Le procedure ART possono essere estramemente costose e possono portare un aumento del rischio di problemi durante la gravidanza e sullo sviluppo del nascituro.
- Chiaramente, dati su problemi nei nascituri tendono ad essere limitati, in quanto la tecnologia in quest'area cresce più rapidamente dello sviluppo dall'infanzia all'età adulta.

Spunti statistici

- Per coppie che non potrebbero in alcun modo concepire naturalmente, procedure ART forniscono una opzione rilevante. Tuttavia i dati suggeriscono che la maggior parte delle coppie tra i 20 e 30 anni che non hanno concepito nel primo anno di tentativi, potrebbero concepire naturalmente se prolungassero i tentativi (Bongaarts, 1975; Dunson, Baird and Colombo 2004).

Spunti statistici

- Per coppie che non potrebbero in alcun modo concepire naturalmente, procedure ART forniscono una opzione rilevante. Tuttavia i dati suggeriscono che la maggior parte delle coppie tra i 20 e 30 anni che non hanno concepito nel primo anno di tentativi, potrebbero concepire naturalmente se prolungassero i tentativi (Bongaarts, 1975; Dunson, Baird and Colombo 2004).
- Da un punto di vista statistico questo è spiegato dal fatto che che è presente un alto livello di eterogeneità tra coppie nella loro fecondità, misurata attraverso la probabilità di concepimento in un ciclo mestruale.

Spunti statistici

- L'eterogeneità porta a una distribuzione del tempo fino al concepimento molto asimmetrica: quando i tentativi aumentano, la distribuzione della fecondità tra le coppie ancora a rischio si concentrerà in maniera crescente su bassi valori. Tuttavia, poiché la proporzione di coppie realmente sterili è molto bassa (circa 1-3% secondo Trussell e Wilson 1985), la maggior parte delle coppie che non concepiscono in un anno sono in realtà feconde.
- Sfortunatamente, l'ansietà riguardo l'assenza di fertilità porta molte coppie a cercare trattamenti contro l'infertilità anche dopo un relativamente modesto numero di tentativi.

La scelta dei giorni fertili

- Metodi per scegliere opportunamente i giorni più fertili del ciclo per avere rapporti sessuali forniscono una alternativa interessante per coppie che si trovano ad avere lunghi tempi di attesa del concepimento.

La scelta dei giorni fertili

- Metodi per scegliere opportunamente i giorni più fertili del ciclo per avere rapporti sessuali forniscono una alternativa interessante per coppie che si trovano ad avere lunghi tempi di attesa del concepimento.
- Parecchie regole sono state proposte che si basano sull'identificazione, da parte della donna, dei sintomi legati ai giorni fertili (Stanford, White and Hatasaka, 2003).

La scelta dei giorni fertili

- Metodi per scegliere opportunamente i giorni più fertili del ciclo per avere rapporti sessuali forniscono una alternativa interessante per coppie che si trovano ad avere lunghi tempi di attesa del concepimento.
- Parecchie regole sono state proposte che si basano sull'identificazione, da parte della donna, dei sintomi legati ai giorni fertili (Stanford, White and Hatasaka, 2003).
- La maggior parte di regole sono basate sull'identificazione del giorno dell'ovulazione e della finestra fertile intorno all'ovulazione.

Metodi usati

- Metodi tradizionali e molto usati di identificazione del giorno dell'ovulazione e di conseguenza della finestra fertile si basano sulla temperatura basale (Doering 1950; Doering 1986; Marshall 1968) o su calcoli basati sul calendario (Ogino 1932).
- Metodi più recenti si basano sull'analisi ecografica ripetuta delle ovarie, sul monitoraggio di ormoni nelle urine (Nielsen et al. 2001; Thornton, Pepperell and Brown 1990; Behre et al. 2000), sul monitoraggio di elettroliti salivari (Fehring 1996), e sulla registrazione di indicazioni sulla fertilità presenti nel muco cervicale (Hilgers and Prebil 1979; Hume, 1991; Stanford and Smith 2000).

In pratica

- Non è chiaro quale sia la regola migliore.
- Potrebbero esserci altre regole non ancora definite che funzionino meglio di quelle proposte.
- Una buona regola per suggerire i rapporti dovrà massimizzare le probabilià di concepimento in un ciclo mestruale, e contemporaneamente minimizzare il numero richiesto di rapporti.
- Chiaramente non saranno in molti quelli che considerano un'alta frequenza di rapporti sessuali come una perdita(!), ma è facile concordare che è ragionevole limitare il numero di giorni in cui un rapporto sia obbligatorio. La richiesta di un rapporto in uno specifico giorno potrebbe essere stressante o difficile da ottenere per parecchie coppie.

I passi che seguiremo in questo seminario

- Modellazione accurata della fecondità giornaliera lungo il ciclo mesturale, considerando l'eterogeneità dovuta a variabili esplicative osservate e non osservate.

I passi che seguiremo in questo seminario

- Modellazione accurata della fecondità giornaliera lungo il ciclo mesturale, considerando l'eterogeneità dovuta a variabili esplicative osservate e non osservate.
- A seconda delle regole usate per identificare quando avere rapporti, le probabilità di concepimento nel ciclo si modificheranno. Sarà quindi necessario individuare una procedura per identificare quale regola sia preferibile.

I passi che seguiremo in questo seminario

- Modellazione accurata della fecondità giornaliera lungo il ciclo mesturale, considerando l'eterogeneità dovuta a variabili esplicative osservate e non osservate.
- A seconda delle regole usate per identificare quando avere rapporti, le probabilità di concepimento nel ciclo si modificheranno. Sarà quindi necessario individuare una procedura per identificare quale regola sia preferibile.
- Cercheremo, quindi di identificare la "regola ottima" attraverso un un approccio decisionale Bayesiano, considerando una ampia classe di possibili "regole" da suggerire alle coppie.

Uno studio italiano

- Abbiamo a disposizione un studio (Colombo et al. 2006) di utilizzatori del metodo naturale Billings di controllo delle nascite con informazioni complete sui rapporti e su alcuni indicatori biologici del ciclo per un 2536 cicli mestruali.

Uno studio italiano

- Abbiamo a disposizione un studio (Colombo et al. 2006) di utilizzatori del metodo naturale Billings di controllo delle nascite con informazioni complete sui rapporti e su alcuni indicatori biologici del ciclo per un 2536 cicli mestruali.
- Lo studio ha coinvolto 193 donne, da 4 centri Italiani (Consultori familiari). Le donne
  - avevano tra i 18 e i 40 anni, sposate o in relazione stabile,
  - avevano avuto almeno una volta le mestruazioni dopo aver smesso di allattare o dopo il parto,
  - non prendevano dosaggi ormonali o medicine che avessero effetti sulla fertilità,
  - avevano esperienza del Metodo Billings di controllo delle nascite (Billings et al. 1972).

- Le coppie venivano seguite durante uno o più cicli, durante i quali raccoglievano informazioni dettagliate sul muco cervicale, registrando anche i giorni in cui avvenivano i rapporti sessuali e in cui venivano osservate le mestruazioni.
- Le donne avevano ricevuto una formazione specifica, da parte dei centri, su come identificare i diversi tipi di sensazioni e di muco. Le insegnanti classificavano poi ogni giorno del ciclo seguendo una scala in 5 classi, a seconda del tipo di sintomi di muco descritti dalle donne.

- I due tipi di muco più fertili sono molto simili e sono stati aggregati in un'unica categoria, ottenendo una scala a 4 classi:
    1. assenza di muco
    2. sensazione di umido
    3. sintomi di muco cremoso, elastico, umido
    4. muco scivoloso, bagnato, chiaro
- Classe con numero più alto indicano maggior livello di muco derivato dagli estrogeni, che corrisponde a condizioni che aiutano lo spermatozoo a sopravvivere e a passare. Ci si aspetta che le probabilità di concepimento crescano in maniera monotona con la classe di muco.
- Dei 2536 cicli (da 191 donne) con record completi di muco, 161 (da 132 donne) sono terminati in un concepimento.
- L'età media delle donne era 29.9 anni e degli uomini 32.6 anni, e le donne hanno contribuito in media per 13.3 cicli.

Considerazioni biologiche

- Un rapporto può diventare un concepimento solo se avviene in una finestra centrale del ciclo che finisce col giorno dell'ovulazione (Wilcox et al. 1995; Dunson et al. 1999).
- Quindi, predittori che dipendono dal tempo hanno influenza sulle probabilità di concepimento solo se uno o più rapporti avvengono all'interno di questa finestra fertile.
- Dividiamo quindi il ciclo in tre intervalli
  1. un primo intervallo non fertile $I_1 = [1, \tau_1]$ nel quale i predittori sono considerati non informativi
  2. un intervallo potenzialmente fecondo all'interno del ciclo $I_2 = [\tau_1 + 1, \tau_2]$ nella quale i predittori possono avere un effetto sulle probabilità di concepimento;
  3. un intervallo finale non fertile $I_{3ij} = [\tau_2 + 1, D_{ij}]$ (D_{ij} denota la lunghezza del j-esimo ciclo),

L'inizio e la fine del secondo intervallo sono considerati incognito, ma costanti tra i cicli. Per i cicli con concepimento poniamo $D_{ij} = D = 40$.

- Si considerino n coppie, ciascuna presente con n_i cicli ($i = 1, \ldots, n$).
- Sia $\mathbf{v}_{ij} = (v_{ij1}, \ldots, v_{ijD_{ij}})'$ con

$$v_{ijd} = \begin{cases} 1 & \text{se nel giorno } d \text{ è avvenuto un rapporto} \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

e

$$y_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se nel ciclo } j \text{ è avvenuto un concepimento} \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

- Consideriamo prima il caso in cui non sono disponibili predittori biologici, ma solo le informazioni sui giorni di "calendario" dei rapporti lungo il ciclo.
- Considerare probabilità distinte per ogni giorno del ciclo comporterebbe un numero troppo elevato di parametri da poter essere stimati contemporaneamente (a meno di forti informazioni a priori)

Il modello di base

- Per ridurre la dimensione dello spazio parametrico, fissiamo un uguale parametro per i giorni nei singoli intervalli I_1, I_2, I_{3ij}.
- Un modello per le probabilità di concepimento è

$$
\begin{aligned}
P\{y_{ij} = 1 \,|\, \xi_i, \mathbf{v}_{ij}\} &= 1 - \prod_{d=1}^{D_{ij}} (1 - p_{id})^{v_{ijd}} \\
p_{id} &= 1 - \exp\left\{ -\xi_i \sum_{t=1}^{3} \lambda_t 1_{(d \in I_{tij})} \right\}
\end{aligned}
$$

dove

  - p_{id} è la probabilità di concepimento giornaliera dato un rapporto solo nel giorno d,
  - $I_{1ij} = I_1$ e $I_{2ij} = I_2$,
  - λ_t $(t = 1, 2, 3)$ è il parametro specifico per i giorni del t-esimo intervallo e
  - ξ_i è un effetto casuale speficio per ogni coppia che misura la fecondità biologica della i-esima coppia.

- Il modello può essere riscritto

$$P\{y_{ij} = 1 \,|\, \xi_i, \mathbf{v}_{ij}\} = 1 - \exp\left\{ -\xi_i \sum_{t=1}^{3} \sum_{d \in I_{tij}} v_{ijd} \lambda_t \right\},$$

- Per considerare una fecondità variabile con continuità nella popolazione poniamo

$$\xi_i \sim \mathcal{G}\left(\nu^{-1}, \nu^{-1}\right)$$

dove $\mathcal{G}(a, b)$ denota la desità gamma con media a/b e varianza a/b^2, cioè $\nu = \mathrm{var}(\xi_i)$.

Estensione: presenza di covariate

- Si consideri ora il caso in cui è disponibile una matrice $D_{ij} \times q$ di covariate per il ciclo j della coppia i: $\mathbf{M}_{ij} = [\mathbf{m}'_{ij1}, \ldots, \mathbf{m}'_{ijD_{ij}}]'$.
- Vogliamo permettere alle probabilità di concepimento giornaliere, nell'intervallo centrale, di variare di un fattore moltiplicativo al variare del livello del predittore nel giorno in cui si osserva il rapporto

$$P\{y_{ij} = 1 \,|\, \xi_i, \mathbf{v}_{ij}, \mathbf{M}_{ij}\} = 1 - \exp\left\{ -\xi_i \sum_{t=1}^{3} \sum_{d \in I_{tij}} v_{ijd} \lambda_t \exp\left\{ (\mathbf{m}'_{ijd} \boldsymbol{\beta}) 1_{(d \in I_2)} \right\} \right\},$$

dove β è un vettore di coefficienti di regressione

Un unico predittore qualitativo

- Spesso negli studi epidemiologici le variabili legate ad esposizioni, a fattori ambientali e di comportamento o ad indicatori biologici, si trasformano in qualitative, in modo da semplificare le analisi, la presentazione e l'interpretazione dei risultati
- Ci focalizziamo ora su un unico predittore categoriale con M livelli per ciascun giorno, $w_{ijd} \in 1, 2, \ldots, M$, che corrisponde alla matrice di covariate con righe $\mathbf{m}_{ijd} = [1_{(w_{ijd}=2)}, 1_{(w_{ijd}=3)}, \ldots, 1_{(w_{ijd}=M)})]'$, per $d = 1, 2, \ldots, D_{ij}$.
- Si assegna ogni giorno d dal ciclo i, j a una di $K = M + 2$ categorie

$$C_{ijd} = \begin{cases} 1 & \text{se } d \in I_1, \\ w_{ijd} + 1 & \text{se } d \in I_2, \\ K & \text{se } d \in I_{3ij}. \end{cases}$$

- Sia $x_{ijk} = \sum_{d=1}^{D_{ij}} 1_{(C_{ijd}=k)} v_{ijd}$ il numero di giorni nel j-esimo ciclo della coppia i in cui si sono avuti rapporti e che sono nella k-esima categoria $(k = 1, \ldots, K)$, con $\mathbf{x}_{ij} = (x_{ij1}, \ldots, x_{ijK})'$.
- La probabilità di concepimento può essere espressa da

$$P\{y_{ij} = 1 \,|\xi_i, \mathbf{x}_{ij}, \mathbf{M}_{ij}\} = 1 - \exp\left\{-\xi_i \sum_{k=1}^{K} x_{ijk}\lambda_k\right\},$$

dove

  - $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_K$ sono parametri di base che caratterizzano le probabilità di concepimento nei tre intervalli,
  - $\lambda_k = \exp(\beta_{k-2})$ per $k = 3, \ldots, K - 1$ misurano nel secondo intervallo l'effetto di cambiamenti nel predittore categoriale

Commenti e considerazioni sul modello

- Il modello proposto modifica quello di Dunson and Stanford (2005) considerando l'intervallo fertile all'interno del ciclo come casuale per permettere la stima in situazioni in cui non è disponibile un marcatore affidabile per il giorno dell'ovulazione
- Un assunto necessario per la trattabilità del modello richiede che le variabili esplicative e gli effetti casuali non siano alterati quando si modificano i rapporti osservati con quelli richiesti dalle nuove regole.
- Una tale ipotesi permette, modificando i comportamenti legati ai rapporti sessuali, di prevedere cambiamenti nelle probabilità di concepimento delle coppie, senza imporre un modello sulle traiettorie della variabile esplicativa.

- Un'altra caratteristica di questo modello è che, attraverso la stima dell'effetto casuale legato alle coppie, considera l'eterogeneità non osservata necessaria per prevedere le probabilità di concepimento per nuove coppie.
- Per ottenere tale probabilità per una nuova coppia, si integra l'effetto casuale ξ_i legato alle coppie, calcolando la probabililà marginale, disponibile per questo modello in forma chiusa

$$\Pr(y_{ij} = 1 \mid \mathbf{x}_{ij}, \mathbf{M}_{ij}) = 1 - \left(1 + \nu \sum_{k=1}^{K} x_{ijk}\lambda_k\right)^{1/\nu}$$

.

L'algoritmo MCMC per ottenere l'a-posteriori

- Il nostro modello ha un'equivalente rappresentazione come modello a variabile latente di Poisson con

$$y_{ij} = 1_{(\sum_{k=1}^{K} z_{ijk} > 0)}$$

  e Z_{ijk} variabili latenti di Poisson condizionatamente indipendenti con media $E(Z_{ijk}) = \xi_i \, x_{ijk} \, \lambda_k$. Si possono così ottenere facilmente le *full conditional* per ogni parametro e per le variabili latenti.
- a-priori coniugate sono state scelte per ciascun parametro:
  - per τ_1 e τ_2, distribuzioni discrete uniformi
  - per $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_K$ e per ν^{-1}, distribuzioni gamma
  - per $\gamma_m = \lambda_{m+1}/\lambda_m$ $(m = 1, \ldots, M-1)$, una mistura di punti massa a 1 e di densità gamma, eventualmente troncate sotto o sopra da 1.
    Sono questi parametri che quantificano gli effetti di un aumento di una unità da m a $m+1$, nel secondo intervallo, del predittore categoriale.

- Questa parametrizzazione consente la selezione di predittori delle probabilità di concepimento giornaliere e può migliorare l'efficienza incorporando vincoli sui valori degli incrementi moltiplicativi $\{\gamma_k\}$.
- Ad esempio, focalizzandoci su predittori categoriali ordinati, se la covariata ha un impatto potenzialmente benefico sulla probabilità di concepimento e un effetto contrario può essere eliminato *a priori*, allora il vincolo $\gamma_k \geq 1$ sarebbe appropriato, e incluso nella distribuzione a priori troncando dal basso a 1 la distribuzione gamma nella mistura.

La distribuzione a priori

La densità congiunta a priori per tutti i parametri è

$$
\begin{aligned}
\pi(\theta) &= \pi(\tau_1, \tau_2, \nu, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_K, \gamma_1, \ldots, \gamma_{M-1}) \\
&= \mathcal{U}(\tau_1; a_{\tau 1}, b_{\tau 1}) \cdot \mathcal{U}(\tau_2; a_{\tau 2}, b_{\tau 2}) \cdot \\
&\quad \mathcal{G}(\nu; c_1, c_2) \left\{ \prod_{k \in \{1,2,K\}} \mathcal{G}(\lambda_k; a_{0k}, b_{0k}) \right\} \cdot \\
&\quad \left\{ \prod_{h=1}^{M-1} I_1 - \mathcal{G}_{\mathcal{A}_h}(\gamma_h; \pi_{0h}, a_h, b_h) \right\}
\end{aligned}
\qquad (1)
$$

dove

- $\mathcal{U}(\cdot; a, b)$ denota la funzione di probabilità Discreta Uniforme tra a e b,
- $\mathcal{G}(\cdot; a, b)$ denota la densità Gamma,
- $I_1 - \mathcal{G}_{\mathcal{A}}(\cdot; \pi, a, b)$ denota la densità mistura di un punto massa a 1 (con probabilità *pi*) e una densitò Gamma troncata alla regione $\mathcal{A}$ che tipicamente è scelta come $\mathbb{R}^+$, $[1, +\infty)$ o $(0, 1]$, in corrispondenza rispettivamente a nessun vincolo, effetto positivo ed effetto negativo.

Il muco come predittore

- Scegliamo come indicatore biologico la variabile qualitativa ordinale (4 classi) che indica il tipo di muco osservato, variabile osservata per ogni giorno del ciclo.
- Identifichiamo $K = 6$ categorie per il modello finale
- Anche se ci aspettiamo che le probabilità di concepimento siano piccole nel primo e nel terzo intervallo, e nel secondo nei giorni senza muco, scegliamo una distribuzione a priori diffusa per i parametri $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_6$ ponendo $a_{0k} = b_{0k} = 0.01, k = 1, 2, 6$ come parametri della distribuzione Gamma $\mathcal{G}(\lambda_k; a_{0k}, b_{0k})$.

Specificazione delle a-priori

- E' ragionevole assumere che le probabiltà non siano decrescenti al crescere del tipo di muco per i giorni del secondo intervallo.
- Incorporiamo questo vincolo nelle $I_1 - \mathcal{G}_{\mathcal{A}_h}(\gamma_h; \pi_{0h}, a_h, b_h)$ ponendo $\mathcal{A}_h = [1, +\infty)$.
- Poniamo $\pi_{0h} = 0.5^{1/3}$ per $h = 1, 2, 3$ in modo da avere probabilità a priori di 0.5 per l'ipotesi nulla globale di nessuna associazione tra muco e probabilità di concepimento.
- Poniamo $a_h = b_h = 0.01, h = 1, \ldots, 3$ per assegnare un alto grado di incertezza nei valori di γ_h sotto l'ipotesi alternativa.

Specificazione dell'effetto-casuale

- Per l'effetto casuale $\mathcal{G}(\nu; c_1, c_2)$, si considera la grandezza dell'eterogeneità stimata da Dunson e Zhou (2000) usando diversi dati e modello, e si pone $c_1 = 1$ e $c_2 = 2$ per specificare una distribuzione a priori debolmente informativa per la varianza ν dell'effetto casuale
- Infine poniamo τ_1 variare uniformemente tra $[5, 12]$, e τ_2 uniformemente tra $[17, 25]$.
- 12800 iterazioni tra cui 500 scartate per il *burn in*
- La convergenza è stata rapida e il *mixing* eccellente.

Stima dei parametri

I sommari a posteriori dei parametri sono

Parameter	Mode	Mean	Median	SD	95% Credible Interval
τ_1	5	5.96525	5.0000	1.1653	[5, 8]
τ_2	21	20.92396	21.0000	1.0284	[19, 23]
λ_1		0.00178	0.0000	0.0055	[0.00, 0.02]
λ_2		0.01052	0.0093	0.0065	[0.001, 0.027]
γ_1		6.66306	3.8479	11.1830	[1.20, 37.01]
γ_2		2.12287	1.6683	1.4273	[1.00, 6.11]
γ_3		14.27453	13.3324	5.8750	[5.71, 28.88]
λ_6		0.00042	0.0000	0.0014	[0.000, 0.005]
ν		1.82630	1.8016	0.3492	[1.20,2.58]

Sommari delle distribuzioni a posteriori dei parametri dei modelli adattati ai dati dello studio italiano

Stima delle probabilità di concepimento

Le stime distribuzioni a posteriori delle probabilità di concepimento dato un unico rapporto nel ciclo, avventuo in una delle tre fasi e nella seconda, stratificando per tipo di muco sono

Categoria	Intervallo	Tipo	Probabilità di concepimento		
k	di tempo	di muco	media	DS	Intervallo di credibilità
1	$\leq \tau_1$		0.0017	0.0053	0.0000 - 0.0191
2	$(\tau_1, \tau_2]$	1	0.0103	0.0063	0.0014 - 0.0258
3		2	0.0381	0.0170	0.0115 - 0.0764
4		3	0.0643	0.0216	0.0316 - 0.1189
5		4	0.4077	0.0520	0.3059 - 0.5094
6	$> \tau_2$		0.0004	0.0014	0.0000 - 0.0048

Sommari delle distribuzioni a posteriori delle probabilità di concepimento per ogni faso del ciclo e tipo di muco

I Risultati

- Nei giorni del primo e terzo intervallo le probabilità di concepimento sono essenzialente zero (0.002 e 0.0004).
- Nell'intervallo intermedio, la probabilità è molto bassa per giorni senza secrezioni (0.01) e con muco di tipo 2 (0.038) o 3 (0.064), ma poi cresce fortemente fino a 0.41 per i giorni con muco più fertile.
- Tutte le differenze sono statisticamente significative, avendo probabilità a posteriori dell'ipotesi di nessuna differenza < 0.05.

Contesto

- Cerchiamo, ora, di individuare delle "buone" regole per coppie che cercano di concepire
- Vogliamo cioè posizionare i rapporti all'interno del ciclo identificando i giorni più fertili sull base di
  1. distanza del giorno dall'inizio del ciclo
  2. indicatori biologici (muco, ormoni, esposizioni ambientali,...) che variano nel tempo
- Una regola è "buona" quando è
  1. semplice da applicare
  2. riduce il numero di cicli necessari per un concepimento
  3. limita il numero di giorni in cui i rapporti sono prescritti

L'approccio seguito

- Prima individuiamo una classe di regole semplici come potenziali candidati
- Specifichiamo quindi una funzione di utilità, che premia una alta probabilità di concepimento mentre penalizza il numero di rapporti prescritti
- Nella funzione di utilità sono coinvolti molti parametri ignoti. Calcoliamo il valore atteso dell'utilità a posteriori rispetto alla distribuzione a posteriori dei parametri ignoti (DeGroot 1970; Berger 1985).
- La regola ottima di Bayes tra quelle considerate sarà quella con maggiore utilità attesa.

Formalizzando

- Sia
$$\mathbf{M}_k = (M_1, \ldots, M_k)' \in \mathcal{M}_k = [1, 2, \ldots, M]^k$$
un vettore di variabili ordinali con M modalità per tutti i giorni del ciclo (da 1 a k).
- Definiamo la regola R un'insieme di funzioni
$$R = \{R_k, k = 1, \ldots, D\}, \text{ con } R_k : \mathcal{M}_k \rightarrow [0, 1]$$
- In particolare se $x_k = R_k(\mathbf{M}_k)$, data la variabile $\mathbf{M}_k$ osservata per il giorno k del ciclo, la regola
  - o raccomanda che la coppia abbia rapporti in quel giorno ($x_k = 1$)
  - o lascia libera la scelta al desiderio della coppia ($x_k = 0$)
- Un esempio: una semplice regola basata solo sul "calendario" (e ignorando la variabile biologica) che prescrive rapporti solo tra i giorni decimo e diciassettesimo, avrà $R_k(\mathbf{M}_k) = 1_{(k \in [10,17])}$.

La funzione di utilità

- In pratica avremo un elevato numero di regole, anche se ci si focalizza su regole semplici basata solo su calendario e sulla storia nel ciclo di un singolo indicatore biologico (muco).
- Sia $\mathcal{R}$ l'insieme di regole che consideriamo.
- La funzione di utilità per la regola R è definita come segue

$$u_\delta(\theta, R, \mathbf{M}) = \Pr(y = 1 | \theta, \mathbf{M}, R) - \delta B(\mathbf{M}, R), \qquad (2)$$

dove

  - $\Pr(y = 1 | \theta, \mathbf{M}, R)$ è la probabilità di concepimento dati i parametri θ, l'indicatore biologico $\mathbf{M}$ e la regola R,
  - $B(\mathbf{M}, R)$ è il numero di giorni in cui viene raccomandato il rapporto dalla regola R dato l'indicatore biologico $\mathbf{M}$, e
  - δ è un coefficiente di penalizzazione noto.

- Si noti che nella componente legata alle probabilità di concepimento abbiamo rapporti non condizionati giacché la regola implica un particolare vettore di indicatori di rapporto date le osservazioni sulla variabile biologica, assumendo per semplicità che i rapporti avvengono solo nei giorni raccomandati (è automatico estendere a situazioni più generali).
- Qui δ quantifica il calo nelle probabilità di concepimento che la coppia è disponibile ad affrontare a fronte di un giorno in meno con rapporto prescritto

La regola ottima di Bayes

Per una nuova coppia $i = n + 1$ che vuole limitare il tempo di attesa fino al concepimento, la regola ottima di Bayes da selezionare sarà

$$
\begin{aligned}
R^* &= \arg\max_{R \in \mathcal{R}} U_\delta(R) \qquad\qquad \text{con} \\
U_\delta(R) &= \int u_\delta(\theta, R, \mathbf{M})\, \pi(\theta \,|\, \text{data})\, \pi(\mathbf{M} \,|\, \text{data})\, d\theta\, d\mathbf{M} dp(\theta|\mathbf{y})
\end{aligned}
$$

dove

- $\pi(\theta \,|\, \text{data})$ è la distribuzione a posteriori dei parametri nel modello dati i dati, e
- $\pi(\mathbf{M} \,|\, \text{data})$ è la distribuzione predittiva a posteriori dell'indicatore biologico $\mathbf{M}$ per un nuovo soggetto.

- Si osservi che è possibile ottenere campioni dalla distribuzione a posteriori dei parametri usando l'algoritmo MCMC attraverso l'algoritmo usato per stimare il modello.
- Tuttavia, non abbiamo a disposizione campioni da $\pi(\mathbf{M} \mid \text{data})$, dal momento che non abbiamo modellato l'indicatore biologico vista la difficoltà di formulare un modello realistico per la complicata serie storica di variabili categoriali ordinate.

- Si può usare per calcolare gli intergrali un'approssimazione di tipo *plug-in*

$$\begin{aligned}\Pr(y=1\,|\,\theta,R) &= \int \Pr(y=1\,|\,\theta,\mathbf{M},R)\,\pi(\mathbf{M}\,|\,\text{data})\,d\mathbf{M},\\ B(R) &= \int B(M,R)\pi(\mathbf{M}\,|\,\text{data})\,d\mathbf{M},\end{aligned}$$

- In particolare si usa la distribuzione empirica dei dati dell'indicatore biologico nel campione al posto della distribuzione predittiva, ottenendo

$$\widehat{\Pr}(y=1|\theta,R,\mathbf{data}) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left[\frac{1}{n_i}\sum_{j=1}^{n_i}\left\{1-\left(1+\nu\sum_{k=1}^{K}x_{ijk}^{(R)}\lambda_k\right)^{1/\nu}\right\}\right]$$

dove $x_{ijk}^{(R)}$ indica il numero potenziale di giorni di rapporti nel ciclo j-esimo della i-esima coppia che cade nella categoria k dato l'uso della regola R condizionatametne a quel valore osservato per la variabile biologica.

- $x_{ijk}^{(R)}$ è il valore di x_{ijk} che si osserverebbe se la coppia i seguisse la regola R nel ciclo j.
- Il termine tra parentesi che include l'esponente è la probabilità di concepimento marginale dopo aver integrato l'effetto casuale specifico della coppia, ma condizionatamente ai rapporti e all'indicatore biologico osservato.
- Si osservi che si può ugualmente ottenere una stima *plug-in* per B_R attraverso una media dei giorni di rapporti richiesti dalla regola R rispetto alle coppie nel campione
- Per ottenere l'utilità attesa a posteriori per una data regola R è sufficiente integrare θ rispetto alla distribuzione a posteriori.

Simulazione MCMC

- La stima può avvenire attraverso una media delle estrazioni MCMC
- Si osservi che non è necessario ri-campionare la catena MCMC per i θ per ogni singola nuova regola da confrontare.
- Possiamo riutilizzare i campioni ogni volta che calcoliamo l'utilità attesa a posteriori per ciascuna regola.
- Quando la lista di regole è moderata, si può semplicemente stimare per ciascuna regola l'utilità attesa a posteriori scegliendo quella col valore più alto.
- Tuttavia, quando lo spazio di decisioni $\mathcal{R}$ è molto grande, non è possibile il calcolo per tutte le possibili regole.

Un nuovo algoritmo

- Una possibile alternativa agli algoritmi usuali (Simulating annealing) consiste in un semplice algoritmo di tipo hill-climber con perturbazione stocastica per evitare massimi locali.
- L'idea si basa sulla scelta della direzione più ripida, che viene seguita finché non si raggiunge un massimo. Poi l'algoritmo cerca una nuova direzione con massima pendenza e parte di nuovo in questa direzione
- Per evitare di fermarsi a un minimo locale, l'algoritmo, ogni volta che deve cambiare direzione, valuta la funzione obiettivo in uno o più nuovi punti scelti casualmente nell'intero spazio $\mathcal{R}$.

Una ampia classe di regole

- Consideriamo regole basate su calendario e muco.
- Regole che prescrivono rapporti in un intervallo di giorni centrali nel ciclo, tra, diciamo, $\phi_1 + 1$ e ϕ_2, dove
  - ϕ_1 può variare tra 5 e 12
  - ϕ_1 può variare tra 17 e 25
- All'interno dell'intervallo, si richiedono:
  1. rapporti ogni giorno
  2. rapporti in giorni con tipo di muco > 1
  3. rapporti in giorni con tipo di muco > 2
  4. rapporti in giorni con tipo di muco > 3
  5. rapporti se in quel giorno o nel giorno precedente si è osservato muco di tipo > 1
  6. rapporti se in quel giorno o nel giorno precedente si è osservato muco di tipo > 2
  7. rapporti se in quel giorno o nel giorno precedente si è osservato muco di tipo > 3
- otteniamo così 504 diverse regole

Diversi scenari di comportamento

Per ciascuna regola consideriamo diversi tipi di comporamento delle coppie:

- Supponiamo che le coppie nel primo e terzo intervallo
    1. non hanno mai rapporti
    2. hanno rapporti una volta a settimana scelta casualmente (1/7 dei giorni)
- Nell'intervallo interno al ciclo supponiamo che le coppie
    1. seguono strettamente la regola, avendo rapporti tutti i giorni prescritti
    2. scelgono casualmente una metà dei giorni prescritti per i rapporti
- Incrociando le possibilità descritte otteniamo 4 scenari per cui valutare le regole

- Per ciascun scenario consideriamo la funzione di utilità per una serie di possibili valori per il coefficiente di penalizzazione δ.
- Nella funzione di utilità scegliamo B_R come il numero medio di giorni con rapporto prescritti da ciascuna regola, mentre gli altri rapporti nel ciclo, decisi dalla coppia, non vengono considerati come "perdita"
- Applicando l'algoritmo di ricerca identifichiamo la regola ottima per ciascun δ e ciascuno scenario a partire dai risultati delle catene MCMC usate per la stima del modello
- Per ridurre il tempo computazionale abbiamo fatto un'operazione di "thinning" usando solo 3137 (una ogni 4) iterazioni.

Risultati della ricerca della regola

Regole ottime e funzioni di utilità per coppie che seguono strettamente la regola proposta. Rapporti ogni giorno prescritto nell'intervallo centrale e mai negli altri intervalli

	Parametri della regola			Funzione di utilità		
δ	Inizio Intervallo ϕ_1+1	Fine Intervallo ϕ_2	Tipo di muco	Prob. di conc.	Numero di rapporti prescritti	$\hat{U}_\delta(R)$
0	6	25	no	0.687	20.00	0.687
0.003	8	21	no	0.681	14.00	0.639
0.01	10	18	no	0.647	9.00	0.557
0.03	11	17	no	0.615	7.00	0.405
0.05	13	17	no	0.537	5.00	0.287
0.07	13	17	3, 4	0.469	3.92	0.195
0.1	13	17	4	0.347	2.42	0.105

Risultati della ricerca della regola

Regole ottime e funzioni di utilità per coppie che seguono strettamente la regola proposta. Rapporti
ogni giorno prescritto nell'intervallo centrale e
1/7 dei giorni negli altri intervalli

	Parametri della regola			Funzione di utilità		
δ	Inizio Intervallo $\phi_1 + 1$	Fine Intervallo ϕ_2	Tipo di muco	Prob. di conc.	Numero di rapporti prescritti	$\hat{U}_\delta(R)$
0	6	25	no	0.688	20.00	0.688
0.003	8	21	no	0.683	14.00	0.641
0.01	10	18	no	0.654	9.00	0.564
0.03	12	17	no	0.605	6.00	0.425
0.05	13	17	2, 3, 4	0.546	4.45	0.323
0.055	13	17	3, 4	0.525	4.05	0.302
0.1	13	17	4	0.452	2.79	0.173

Risultati della ricerca della regola

Alcuni percentili della distribuzione delle probabilità di concepimento delle regole ottime per coppie che seguono strettamente la regola

Scenario	δ	Percentile						
		0.05	0.10	0.25	0.50	0.75	0.90	0.95
	0	0.511	0.589	0.660	0.721	0.761	0.784	0.800
intervallo centrale:	0.003	0.502	0.583	0.655	0.717	0.748	0.778	0.791
rapporti ogni giorno	0.01	0.445	0.509	0.632	0.685	0.718	0.759	0.773
	0.03	0.264	0.461	0.581	0.644	0.712	0.737	0.756
primo e terzo intervallo	0.05	0.134	0.201	0.467	0.573	0.679	0.710	0.710
mai rapporto	0.07	0.023	0.069	0.417	0.560	0.633	0.679	0.710
	0.1	0.000	0.000	0.060	0.422	0.560	0.632	0.676
	0	0.511	0.589	0.660	0.721	0.761	0.784	0.800
intervallo centrale:	0.003	0.502	0.587	0.655	0.717	0.748	0.779	0.791
rapporti ogni giorno	0.01	0.448	0.555	0.639	0.688	0.737	0.759	0.774
	0.03	0.240	0.451	0.574	0.644	0.711	0.737	0.742
primo e terzo intervallo	0.05	0.127	0.228	0.469	0.586	0.679	0.712	0.722
rapporti 1/7 dei giorni	0.055	0.079	0.169	0.449	0.575	0.676	0.710	0.716
	0.1	0.031	0.070	0.417	0.554	0.630	0.679	0.692
	∞	0.000	0.011	0.060	0.229	0.433	0.560	0.572

Risultati della ricerca della regola

Regole ottime e funzioni di utilità per coppie con rapporti in metà dei giorni prescritti nell'intervallo centrale e mai negli altri intervalli

	Parametri della regola			Funzione di utilità		
δ	Inizio Intervallo $\phi_1 + 1$	Fine Intervallo ϕ_2	Tipo di muco	Prob. di conc.	Numero di rapporti prescritti	$\hat{U}_\delta(R)$
0	6	23	no	0.630	13.00	0.630
0.003	6	23	no	0.591	13.00	0.630
0.01	9	18	no	0.524	7.00	0.594
0.03	11	17	no	0.535	7.00	0.745
0.05	13	17	no	0.504	5.00	0.304
0.07	11	17	no	0.445	3.00	0.235
0.1	12	17	3, 4	0.365	2.41	0.124
0.15	13	17	4	0.220	1.19	0.041

Risultati della ricerca della regola

Regole ottime e funzioni di utilità per coppie con rapporti in metà dei giorni prescritti nell'intervallo centrale e 1/7 dei giorni negli altri intervalli

	Parametri della regola			Funzione di utilità		
δ	Inizio Intervallo $\phi_1 + 1$	Fine Intervallo ϕ_2	Tipo di muco	Prob. di conc.	Numero di rapporti prescritti	$\hat{U}_\delta(R)$
0	6	22	no	0.642	13.00	0.642
0.003	6	22	no	0.642	13.00	0.603
0.01	9	18	no	0.603	7.00	0.533
0.05	13	17	no	0.525	4.00	0.325
0.07	11	17	no	0.417	2.00	0.277
0.1	11	17	no	0.417	2.00	0.217
0.15	11	17	no	0.294	1.00	0.144

Risultati della ricerca della regola

Alcuni percentili della distribuzione delle probabilità di concepimento delle regole ottime per coppie che scelgono di avere rapporti metà dei giorni prescritti

		Percentile						
Scenario	δ	0.05	0.10	0.25	0.50	0.75	0.90	0.95
	0	0.434	0.487	0.593	0.679	0.719	0.745	0.763
intervallo centrale:	0.003	0.434	0.487	0.593	0.679	0.719	0.745	0.763
rapporti metà dei giorni	0.01	0.264	0.451	0.570	0.638	0.685	0.714	0.736
	0.03	0.248	0.452	0.570	0.635	0.681	0.710	0.732
primo e terzo intervallo	0.05	0.089	0.163	0.445	0.567	0.632	0.676	0.676
rapporti 1/7 dei giorni	0.07	0.078	0.120	0.419	0.554	0.560	0.628	0.628
	0.1	0.000	0.011	0.112	0.429	0.556	0.628	0.633
	0	0.459	0.505	0.600	0.684	0.723	0.759	0.774
intervallo centrale	0.003	0.459	0.505	0.600	0.684	0.723	0.759	0.774
rapporti metà dei giorni	0.01	0.240	0.453	0.572	0.644	0.711	0.737	0.741
	0.05	0.143	0.281	0.455	0.568	0.634	0.679	0.682
primo e terzo intervallo	0.07	0.069	0.110	0.419	0.442	0.560	0.578	0.632
rapporti 1/7 dei giorni	0.1	0.069	0.110	0.419	0.442	0.560	0.578	0.632
	0.15	0.011	0.031	0.070	0.414	0.429	0.553	0.561

Conclusioni e limiti

- Come spesso accade quando si usano simulazioni MCMC, il principale limite del metodo proposto è l'implementazione computazionalmente intensiva, nonostante l'introduzione dell'algoritmo ad hoc.
- Un altro limite è legato al fatto che supponiamo una unica funzione di utilità per tutte le coppie, con un compromesso tra obiettivi in competizione fissato e noto.
  Nel nostro caso, tuttavia, quest'assunzione è ragionevole perché il compromesso riguarda scelte delle coppie che in genere sono definite a priori.
- Uno dei maggiori vantaggi nel cercare di ottimizzare la localizzazione dei rapporti nel ciclo, consiste nell'abilità di minimizzare il tempo richiesto per effettuare una diagnosi di infertilità, in modo da procedere quando necessario, con le opportune ulteriori indagini e valutazioni in modo anche temporalmente appropriato

- La scelta della regola ottima porta a una riduzione di circa il 50% del tempo medio fino al concepimento.
- Si osserva anche un maggior miglioramento per coppie con una fecondità inferiore alla media, o diagnosticate come non fertili o poco fertili.
- Notiamo infine che la procedura proposta potrebbe essere usata anche per coppie che sono interessate ad evitare il concepimento. Sarà sufficiente infatti definire una funzione di "perdita" che premi le basse probabilità di concepimento e penalizzi il numero di giorni di astensione richiesti.
- Si potrebbe utilizzare la procedura proposta anche per valutare regole che tengono conto di altre informazioni, come l'età della donna, o rilevazioni dirette di valori ormonali ad esempio raccolte attraverso monitor di fertilità

- Potenzialmente ci potrebbero essere regole che funzionano bene per alcune coppie e non per altre: l'intervallo centrale del ciclo potrebbe variare a seconda della lunghezza del ciclo della donna.
- Anche i tipi di muco potrebbero avere diversi effetti sulle probabilità di concepimento in donne diverse o in diversi cicli della stessa donna.
- Il funzionamento della regola verosimilmente migliorerà se si incorporano queste informazioni e si potrebbero potenzialmente produrre software automatici che raccogliendo informazioni sulle singole donne (età, storia, ecc.) possono suggerire la regola ottimale fissando ad esempio la frequenza desiderata di rapporti...

L'algoritmo MCMC

Step 1. Sample from the full conditional distribution of $Z_{ij} = \sum_{k=1}^{K} X_{ijk} Z_{ijk}$ by setting $Z_{ij} = 0$ if $Y_{ij} = 0$ and otherwise sampling sequentially from

$$
\begin{aligned}
\pi(Z_{ij} \mid Y_{ij} = 1, \theta, \xi, \text{data}) &= \text{Poisson}\left\{ \xi_i \sum_{k=1}^{K} X_{ijk} \lambda_k \right\} \text{ truncated so that } Z_{ij} > 0, \\
\pi(Z_{ij1}, \ldots, Z_{ijK} \mid Z_{ij}, Y_{ij}, \theta, \xi, \text{data}) &= \text{Multinomial}\left(Z_{ij}; \frac{\xi_i X_{ij1} \lambda_1}{\xi_i \sum_{k=1}^{K} X_{ijk} \lambda_k}, \ldots, \frac{\xi_i X_{ijK} \lambda_K}{\xi_i \sum_{k=1}^{K} X_{ijk} \lambda_k} \right)
\end{aligned}
$$

Step 2. Sample λ_1, λ_2, λ_K from their conjugate full conditional distribution:

$$
\pi(\lambda_k \mid \mathbf{Z}_{[\mathbf{X} \geq 1]}, \theta_{(-\lambda_k)}, \xi, \text{data}) = \mathcal{G}\left(\lambda_k; a_{0k} + \sum_{ij: X_{ijk} \geq 1} Z_{ijk}, b_{0k} + \sum_{i,j: X_{ijk} \geq 1} \xi_i \prod_{h=1}^{k} \gamma_h \right),
$$

where $\mathbf{Z}_{[\mathbf{X} \geq 1]} = \{Z_{ijk} : X_{ijk \geq 1}\}$ and we integrate out $\{Z_{ijk} : X_{ijk} = 0\}$.

L'algoritmo MCMC

Step 3. Sample $\gamma_1, \gamma_2, \ldots, \gamma_{M-1}$ from their conjugate full conditional distributions:

$$\pi(\gamma_h | \mathbf{Z}_{[\mathbf{X} \geq 1]}, \theta_{(-\gamma_h)}, \xi, \text{data}) = I_1 - \mathcal{G}_{[1,\infty)}(\gamma_h; \tilde{\pi}_h, \tilde{a}_h, \tilde{b}_h),$$

where $\tilde{a}_h = a_h + \sum_{i,j,k:X_{ijk} \geq 1} 1_{(h<k)} Z_{ijk}$, $\tilde{b}_h = b_h + \sum_{i,j,k:X_{ijk} \geq 1} 1_{(h<k)} \xi_i \lambda_k \prod_{l:l \neq h}^{k} \gamma_l$,

$$\tilde{\pi}_h = \frac{\pi_{0h} \exp\left\{ - \sum_{i,j,k:X_{ijk} \geq 1} 1_{(h<k)} \xi_i \lambda_k \prod_{l:l \neq h}^{k} \gamma_l \right\}}{\pi_{0h} \exp\left\{ - \sum_{i,j,k:X_{ijk} \geq 1} 1_{(h<k)} \xi_i \lambda_k \prod_{l:l \neq h}^{k} \gamma_l \right\} + (1 - \pi_{0h}) \frac{C(a_h, b_h)}{C(\tilde{a}_h, \tilde{b}_h)} \frac{1 - F(1; \tilde{a}_h, \tilde{b}_h)}{1 - F(1; a_h, b_h)}}$$

L'algoritmo MCMC

Step 4. Sample ξ_i, for $i \in 1, \ldots, n$, from its full conditional distribution, which is

$$\pi(\xi_i | \mathbf{Z}_{[\mathbf{X} \geq 1]}, \theta, \text{data}) = \mathcal{G}\left(\xi_i; \nu^{-1} + \sum_{j,k:X_{ijk} \geq 1} Z_{ijk}, \; \nu^{-1} + \sum_{j,k:X_{ijk} \geq 1} X_{ijk} \lambda_k \left(\prod_{h=2}^{k} \gamma_h \right)^{1_{(1<k<K)}} \right),$$

Step 4. Update ν using a Metropolis step.

Step 4. Sample τ_1 and τ_2 from its full conditional distribution, which is Multinomial for τ_1 with probability of each element $t \in (a_{\tau 1}, b_{\tau 1})$

$$P(\tau_1 = t | \theta_{(-\tau_1)}, \xi, \text{data}) = \frac{L(y | \theta_{(-\tau_1)}, \xi, \tau_1 = t)}{\sum_{s=a_{\tau 1}}^{b_{\tau 1}} L(y | \theta, \xi, \tau_2, \tau_1 = s)}$$

and for τ_2 with probability of each element $t \in (a_{\tau 2}, b_{\tau 2})$

$$P(\tau_2 = t | \theta_{(-\tau_2)}, \xi, \text{data}) = \frac{L(y | \theta_{(-\tau_2)}, \xi, \tau_2 = t)}{\sum_{s=a_{\tau 2}}^{b_{\tau 2}} L(y | \theta, \xi, \tau_1, \tau_2 = s)}$$

where $L(y | \theta, \xi)$ is the Likelihood function

$$L(y | \theta, \xi) = \prod_{ij} \exp\left(- \left(X_{ijk} \lambda_k \left(\prod_{h=2}^{k} \gamma_h \right)^{1_{(1<k<K)}} \right) \right)^{Y_{ij}=0}$$

L'algoritmo per la selezione della posteriori

1. Inizialization:
   (a) t:=0
   (b) Evaluate the posterior expected utility $U(\cdot)$ for a first parameters vector R of r elements
2. Cycle for $j = 1, 2, \ldots$ until convergence:
   1. select all new points in the neighborhood of R, that is:

      cycle for $i = 1, 2, \ldots, r$

      (i) obtain a new parameters vector with $R'[i] := R[i] + 1$
      (ii) evaluate the posterior expected utility $U_i'(R')$
      (iii) update the parameters vector $R''[i] := R[i] - 1$
      (iv) evaluate the posterior expected utility $U_i''(R'')$
   2. obtain r new parameters vectors $R_1''', \ldots, R_r'''$ at random and evaluate the posterior expected utility function $U_1''', \ldots, U_r'''$
   3. select R^* from the set of new parameters vectors $(R_1', \ldots, R_r', R_1'', \ldots, R_r'', R_1''', \ldots, R_r''')$ such that $U(R^*)$ is maximum.
   4. if $U(R^*) > U(R)$ update $R := R^*$ else stop.