

Medisinsk statistikk, termin IC

av
Stian Lydersen, professor i medisinsk statistikk
Regionalt kunnskapssenter for barn og unge
- Psykisk helse og barnevern (RKBU Midt-Norge)

Forelesning 9 og 12 desember 2013

Læringsmål statistikk (9 og 12 desember 2013)

- 8.1.5 redegjøre for følgende begreper innenfor beskrivende statistikk: gjennomsnitt (mean), median, percentiler, standardavvik (SD), standardfeil (SEM), frekvenstabell og krystabell, og tolke hva disse forklarer om enkle eksempeldatasett
- 8.1.6 redegjøre for hva som fremstilles i graftypene histogram, stolpediagram, Box-plott og spredningsplott.
- 8.1.7 redegjøre for begrepene konfidensintervall, nullhypotese, p-verdi, teststyrke, type I og type II-feil.
- 8.1.8 redegjøre for normalfordeling og binomisk fordeling, og velge egnet metode mellom uparet og parett T-test, uparet og parett ikke-paramterisk test, kjiqvadrat-test, og tilhørende konfidensintervaller.

Innhold (9 og 12 desember 2013):

- Deskriptiv statistikk
- Enkel sannsynlighetsregning
- Populasjon og tilfeldige utvalg
- Statistisk inferens: Estimering, hypotesetesting og konfidensintervaller

Hvorfor statistikk?

- For å kunne lese medisinsk litteratur inkl vitenskapelige artikler
- For å kunne utføre enkle statistiske analyser ifm hovedoppgaven

Litteratur

- Bowers, D: "Medical Statistics from Scratch". 2ed, Wiley 2008.
- Aalen, Odd. m.fl.: Statistiske metoder i medisin og helsefag. Gyldendal, 2006.
- Veierød, M. B., Lydersen, S, Laake, P (eds): "Medical Statistics in Clinical and Epidemiological Research". Gyldendal, 2012.
- Gonick, L and Wollcott, S: "The Cartoon Guide to Statistics" Harper Collins, 1993

Editorial, NEJM, 1 January 2000:
Looking Back on the Millennium in Medicine.

The most important medical developments of the past millennium:

- Elucidation of Human Anatomy and Physiology
- Elucidation of the Chemistry of Life
- **Application of Statistics to Medicine**
- Development of Anesthesia
- Discovery of the Relation of Microbes to Disease
- Elucidation of Inheritance and Genetics
- Knowledge of the Immune System
- Development of Body Imaging
- Discovery of Antimicrobial Agents
- Development of Molecular Pharmacotherapy

7

"Any serious investigator in biological and medical sciences must have a grasp of the basic principles (of statistics). With modern computer facilities there is little need for familiarity with the technical detail of statistical calculations. However, a physician should understand when such calculations are valid, when they are not, and how they should be interpreted."

(Campbell and Machin, 2007)

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

8

"Statistikk": Forskjellige betydninger:

1. En samling tall –f.eks Statistisk årbok fra Statistisk sentralbyrå
2. Engelsk: "Statistic", norsk "observator" eller "testobservator": En funksjon av data som f.eks gjennomsnitt, maksimumsverdi eller Student's t observator.
3. (Matematisk) statistikk: En gren av matematikken med egen terminologi og metoder. Det vitenskapelige redskap for å trekke konklusjoner basert på data med elementer av usikkerhet.

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

9

Tre typer statistikk:

- Deskriptiv
 - Grafer
 - Oppsummerende tall
- Bekreftende
 - Hypotesetesting
 - Konfidensintervall
- Prediktiv

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

10

Deskriptiv statistikk:

Grafer og oppsummeringstall

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

11

Typer data:

- Skalavariabel (kontinuerlig variabel) - f.eks høyde i cm
- Kategorisk variabel (diskret variabel)
 - Ordinal, f.eks "Føler du deg deprimeret?" 1 = "Ikke i det hele tatt", 2 = "Litt", 3 = "Endel", 4 = "Svært mye"
 - Nominal, f.eks Sivilstand: 1 = "ugift", 2 = "gift", 3 = "samboer", 4 = "skilt", 5 = "enke(mann)"

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

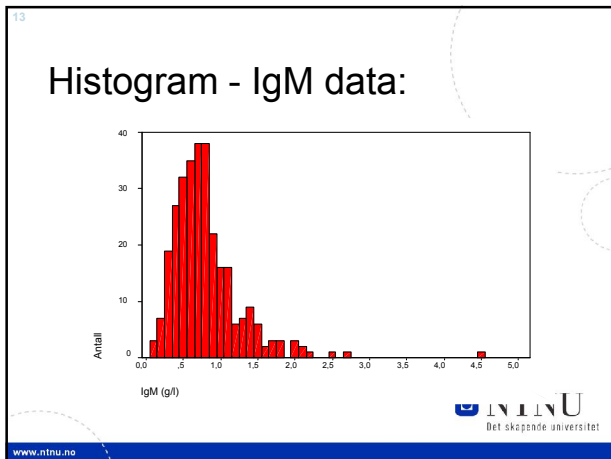
12

Konsentrasjon av serum IgM (g/l) hos
298 friske barn, 6 mnd - 6 år gamle (Altman, 1991)

0.8	1.1	0.7	0.5	0.5	0.5	0.9	0.7	0.4	0.7	0.5	4.5	1.0	1.4	0.8
0.8	0.7	0.6	1.6	0.8	0.2	1.5	0.2	0.7	1.0	1.2	0.7	0.5	0.6	0.6
0.9	0.5	0.4	1.0	1.7	1.1	1.1	0.5	0.4	0.3	0.6	0.8	0.4	1.7	1.1
0.7	0.2	1.2	0.5	0.3	1.5	0.6	1.0	0.8	0.1	0.8	0.3	1.0	1.0	0.8
0.6	0.3	0.5	0.6	0.6	0.4	0.5	1.5	0.9	0.8	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4
1.0	0.4	1.5	1.0	0.9	2.7	0.9	1.5	0.7	0.5	0.7	0.5	0.9	1.5	1.0
1.4	0.7	0.4	0.6	1.4	0.4	1.1	1.4	0.4	0.3	0.7	1.0	1.6	0.6	0.6
0.7	0.7	1.1	0.4	0.9	0.8	0.6	1.1	0.6	1.0	1.4	0.3	0.7	0.9	0.7
1.8	0.6	0.9	0.9	0.9	0.5	0.5	0.7	1.1	0.5	2.2	1.2	1.3	0.5	0.8
0.8	0.8	0.1	0.6	1.2	0.3	0.7	1.0	0.8	0.6	0.4	1.1	0.5	1.3	0.3
0.8	0.4	0.3	1.1	0.3	0.8	0.8	1.0	0.4	0.6	0.5	0.4	0.7	0.7	0.9
1.2	1.8	2.5	0.8	0.8	0.2	0.9	0.6	0.7	1.4	1.4	0.6	2.0	1.3	0.8
0.3	1.3	0.5	0.7	1.2	0.5	1.7	0.5	0.7	1.0	0.2	1.1	1.0	0.8	1.0
0.5	0.5	1.3	0.5	0.7	0.4	0.9	0.4	0.6	0.8	0.7	0.7	0.8	1.1	0.7
0.8	0.8	0.9	0.4	0.6	0.7	0.1	0.7	0.8	0.7	0.4	1.1	0.8	0.5	0.6
0.7	0.8	0.3	0.8	0.6	0.8	1.4	0.8	0.7	0.6	0.5	0.9	0.8	0.9	0.4
0.8	0.5	0.2	0.8	2.0	0.5	0.9	0.4	0.3	0.4	0.9	0.5	2.1	0.5	1.4
1.1	0.4	0.7	0.3	0.5	0.7	0.7	0.6	0.6	0.8	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6
0.8	0.3	1.1	0.3	0.4	2.0	0.8	1.3	0.8	0.6	0.7	2.1	1.8	0.3	
0.3	0.2	0.9	1.3	0.6	0.7	0.9	0.6	0.6	1.1	0.3	0.7	0.6	0.9	

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no



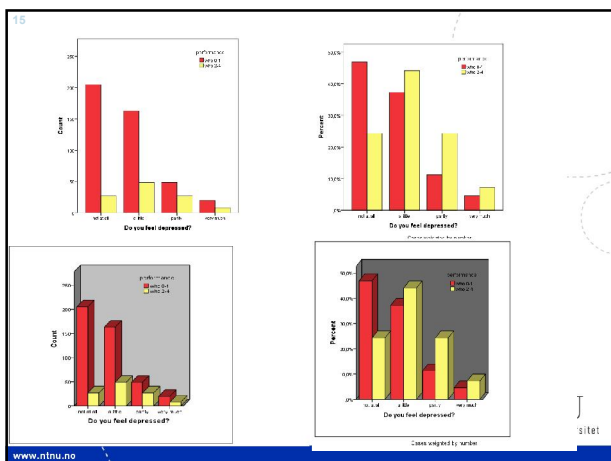
14

Example: EORTC Quality of life questionnaire

do you feel depressed? * performance Crosstabulation

Count		performance		Total
		who 0-1	who 2-4	
do you feel depressed?	1: not at all	205	27	232
	2: a little	163	49	212
	3: partly	49	27	76
	4: very much	20	8	28
Total		437	111	548

www.ntnu.no



- 16
- ## Noen nyttige grafer
- Én kategorisk variabel:
 - Bar chart (stolpediagram)
 - Pie chart (kakediagram)
 - To kategoriske variable:
 - Clustered bar chart (klynget stolpediagram)
- www.ntnu.no

- 17
- ## Noen nyttige grafer (forts.)
- Én skalavariabel:
 - Histogram
 - Sammenlikne data med normalfordeling: Q-Q plot lettere å lese og tolke enn "normal curve overlay" i histogram
 - To skalavariabel:
 - Scatterplot
- www.ntnu.no

- 18
- ## Noen nyttige grafer (forts.)
- Én skalavariabel og én kategorisk variabel (sammenlikne skalavariabelen i to eller flere grupper):
 - Dot plot eller scatter plot (ved "få" observasjoner)
 - Box plot (ved "mange" observasjoner)
- www.ntnu.no

19

Beskrivelse av fordelingen

- Skalvariable, evt også ordinale variable: sentrum og spredning:
 - Gjennomsnitt og standardavvik
 - Median og kvartiler
- Kategoriske data:
 - Frekvenstabell
 - Krysstabell

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

20

Data: $x_1, x_2, \dots, x_n$

Gjennomsnitt: $\bar{x} = \frac{1}{n}(x_1 + x_2 + \dots + x_n) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$

(Empirisk) varians: $s^2 = \frac{1}{(n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 = \frac{1}{n-1} \left[\sum_{i=1}^n x_i^2 - n(\bar{x})^2 \right]$

(Empirisk) standardavvik: $s = \sqrt{\frac{1}{(n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$

Lettere å regne ut

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

21

Data sortert: $x_{(1)} \leq x_{(2)} \leq \dots \leq x_{(n)}$

Median:

$x_{((n+1)/2)}$ hvis n er oddetall

$(x_{(n/2)} + x_{(n/2+1)})/2$ hvis n er partall

Medianen deler tallmaterialet "på midten".

Like mange observasjoner under som over medianen.

Nedre kvartil, median, øvre kvartil:

Deler tallmaterialet i fire like store deler.

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

22

Eksempel: Antall dager i sykehus.

Behandling A:

26, 15, 37, 11, 13, 10, 17, 21, 131, 38

Sortert:

10, 11, 13, 15, 17, 21, 26, 37, 38, 131

Behandling B

141, 32, 115, 22, 26, 12, 203, 65, 40, 15, 32, 49, 243

Sortert:

12, 15, 22, 26, 32, 32, 40, 49, 65, 115, 141, 203, 243

Hva blir median og kvartiler for behandling A?

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

23

Statistics			
Days_in_hospital			
1	N	Valid	10
		Missing	0
	Mean		31,90
	Std. Deviation		36,238
	Percentiles	25	12,50
		50	19,00
		75	37,25
2	N	Valid	13
		Missing	0
	Mean		76,54
	Std. Deviation		75,835
	Percentiles	25	24,00
		50	40,00
		75	128,00

Hvilke(t) mål vil du bruke på sentrum og spredning i fordelingene?

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

24

Gjennomsnitt og standardavvik har gunstige matematiske egenskaper.

Eks:

Hvis gjennomsnitt og standardavvik for hvert av r utvalg er gitt, kan man beregne dem for det totale tallmaterialet:

Gjennomsnitt totalt: $\bar{x}_{total} = \frac{n_1 \bar{x}_1 + n_2 \bar{x}_2 + \dots + n_r \bar{x}_r}{n_1 + n_2 + \dots + n_r}$

Varians totalt: $s_{total}^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2 + \dots + (n_r - 1)s_r^2}{n_1 + n_2 + \dots + n_r - r}$

Standardavvik totalt: $s_{total} = \sqrt{s_{total}^2}$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

25

Normalfordelingen

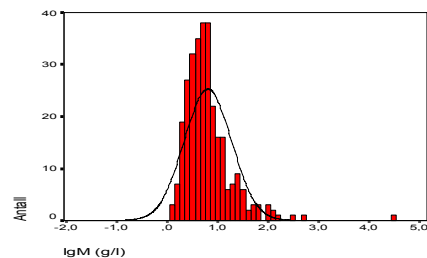
- I en del situasjoner er skalavariabel (tilnærmet) normalfordelt, dvs symmetrisk og med en spesiell "klokkeformet" fasong.

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}$$

- Når data er normalfordelt:
 - Ca 68% ligger innen 1 standardavvik fra gjennomsnittet
 - Ca 95% ligger innen 2 standardavvik fra gjennomsnittet
- Visse metoder forutsetter at data er (tilnærmet) normalfordelt. F.eks Students t-test, vanlig regresjonsanalyse

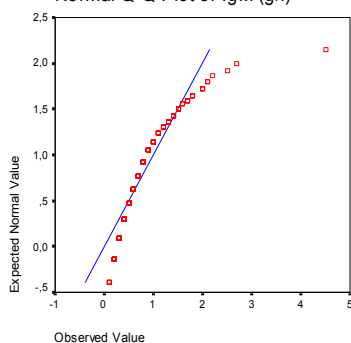
26

Histogram m/normalfordelingskurve
IgM data



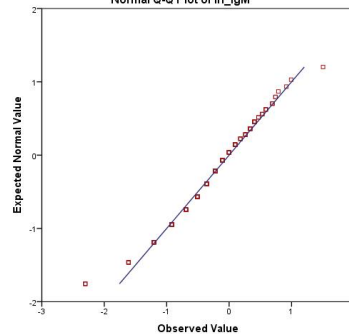
27

Normal Q-Q Plot of IgM (g/l)



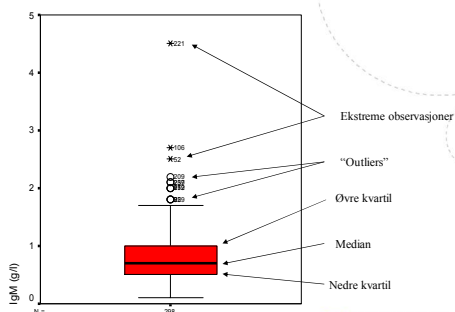
28

Normal Q-Q Plot of ln_IgM



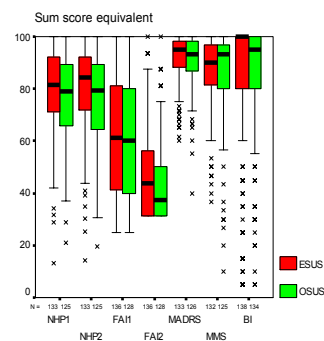
29

Box plot



30

Box plot - eksempel



31

Eksempel - IgM data:

- Gjennomsnitt: 0,803
- Standardavvik: 0,47
- Median (50% under): 0,7
- Nedre kvartil (25% under): 0,5
- Øvre kvartil (75% under): 1,0

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

32

Eksempel - EORTC data

	Performance status	
	who 0-1	who 2-4
Gjennomsnitt	1.73	2.14
Standardavvik	0.83	0.87
median	2	2

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

33

Valg av deskriptiv statistikk for sentrum og spredning i fordelingen

- Gjennomsnitt og standardavvik ELLER median og kvartiler ELLER begge deler?
 - Avhenger av målsettingen med analysen.
- Hvis data er symmetrisk fordelt (for eksempel normalfordelt):
 - Median = gjennomsnitt
- Hvis data ikke er normalfordelt:
 - Ganske vanlig å oppgi median og kvartiler. OK å oppgi gjennomsnitt og standardavvik. Med standardavviket har ikke samme enkle tolkning som i normalfordelingen.
- OK å anta normalfordeling i små datasett?
 - JA, hvis rimelig antakelse basert på annen kunnskap eller inspeksjon av data.

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

34

Hvordan sjekke om data avviker fra normalfordelingen?

- Hvis median avviker mye fra gjennomsnitt, så er data ikke symmetrisk fordelt (og dermed ikke normalfordelt). (Men ikke omvendt!)
- Statistisk test:
 - Kolmogorov-Smirnoff mye brukt men lite egnet.
 - Shapiro-Wilk noe bedre egnet.
- Histogram med normalfordelingskurve: Vanskelig å vurdere
- Q-Q plott: Velegnet!

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

35

Eksempel - postoperativ kvalme

Behandling * Kvalmeklasse Krysstabell

		Kvalme		Total
		lite eller ingen	betydelig	
Behandling	Nei	Antall 18	12	30
		% 60,0%	40,0%	100,0%
Ja	Antall 24	5	29	
	% 82,8%	17,2%	100,0%	
Total	Antall 42	17	59	
	% 71,2%	28,8%	100,0%	

Risikoreduksjon i dette utvalget: $82,8\% - 60,0\% = 22,8\%$

Hva kan vi si om effekt av behandling i en populasjon av aktuelle pasienter?

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

36

Enkel sannsynlighetsregning

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

37

Sannsynlighet for gutter:

Antall levendefødsler	Antall gutter	Andel gutter
10	8	0,8
100	55	0,55
1000	525	0,525
10000	5139	0,5139
100000	51127	0,51127
3760358	1927054	0,51247
17989361	9219202	0,51248
34832051	17857857	0,51268

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

38

Sannsynlighet (Def 3.1)

- Et forsøk gjennomføres n ganger. Begivenheten A inntreffer n_A av gangene. Den relative hyppigheten n_A/n tenderer mot et tall når antall forsøk tenderer mot uendelig. Dette tallet, $P(A)$, kalles *sannsynligheten* for A . Engelsk: *Probability*

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

39

Sannsynlighetsmodell: Forsøk, utfallsrom, sannsynligheten til hvert enkeltutfall

a) Terningkast: $P(1) = P(2) = P(3) = P(4) = P(5) = P(6) = 1/6$

b) Barnefødsel. $P(\text{jente}) = 0.487$, $P(\text{gutt}) = 0.513$

c) Behandling med penicillin. Realistisk for enkelte pasientgrupper: $P(\text{frisk}) = 0.6377$, $P(\text{forblir syk}) = 0.3622$, $P(\text{anafylaktisk sjokk}) = 0.0001$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

40

Aalen et al (2006), side 49: ... Det er for eksempel mennesker som har kastet en terning svært mange ganger, og da har funnet ut at hvert av utfallene opptrer i omtrent 1/6 av tilfellene.

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

41

3.4 Regneregler for sannsynlighet

Regel 3.2 Komplementregelen
 $P(A) + P(\bar{A}) = 1$

Regel 3.3 Addisjonsregelen:
For disjunkte A og B har vi
 $P(A \cup B) = P(A) + P(B)$

Regel 3.4 Den generelle addisjonsregel:
 $P(A \cup B) = P(A) + P(B) - P(A \cap B)$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

42

Positiv urintest (A) 81, Syk (Chlamydia thraetomatis) (B) 89, Totalt 757

$A = \text{"Pasienten har positiv urintest"} \quad P(A) = 81 / 757 = 10.7\%$

$B = \text{"Pasienten er syk"} \quad P(B) = 89 / 757 = 11.8\%$

$P(A|B) = 72 / 89 = 80.9\%$

$P(A \cap B) = \frac{72 / 757}{89 / 757} = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

43

Definisjon av betinget sannsynlighet for A gitt B:

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$$

Regel 3.5
Den generelle multiplikasjonsregelen

$$P(A \cap B) = P(A|B)P(B) = P(B|A)P(A)$$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

44

A og B er stokastisk uavhengige hvis
 $P(A|B) = P(A)$

Regel 3.6 mm:
A og B er stokastisk uavhengige hvis og bare hvis
 $P(A \cap B) = P(A)P(B)$

Regel 3.7:
Hvis $A_1, A_2, \dots, A_n$ er stokastisk uavhengige så er
 $P(A_1 \cap A_2 \cap \dots \cap A_n) = P(A_1)P(A_2) \dots P(A_n)$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

45

Eksempel:
Sannsynlighet for to gutter i to enkeltfødsler:

$$P(G_1 \cap G_2) = P(G_1)P(G_2) = 0.513 \cdot 0.513 = 0.263$$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

46

Aalen et al, eksempel 3.4 s 56:
"... Vi antar da uavhengighet mellom hver fødsel med hensyn til barnets kjønn. Egentlig kan en ikke bare gå ut fra at det er avhengighet i dette tilfellet. Det bør undersøkes om en slik antakelse stemmer med virkeligheten. Det finnes flere undersøkelser om dette, og det viser seg at det ikke er full stokastisk uavhengighet med hensyn til barns kjønn i en familie. Enkelte familier har en tendens til å få jenter og andre en tendens til å få gutter. ..."

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

47

Lippert, T, Skjærven, R, Salvesen, K. Å: Hvorfor får noen bare gutter eller bare jenter? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 3414-7

Studie basert på kvinner som har født to, tre og fire barn i perioden 1967 – 2003 (Norsk fødselsregister): 540 699 kvinner og 1 382 974 fødsler.

Andel gutter 51.33%.

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

48

Lippert et al (2005):
"Det er ikke holdepunkter for at sannsynligheten for å få gutt eller jente avviker fra populasjonsgjennomsnittet hos noen spesielle foreldrepar. Den viktigste forklaringen på at det er flere rene gutte- og jentesøskenflokker enn statistisk fordeling forutsier, er at en del mødre med bare gutter eller bare jenter føder flere barn, i hva vi tror er et forsøk på å få et barn av motsatt kjønn."

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

49

Altså:
Barnets kjønn (ved enkeltfødsler) er uavhengig av kjønnsfordeling på eldre søsken, Norge 1967 – 2003.

Men:
Singh, N., Pripp, A. H., Brekke, T., & Stray-Pedersen, B. 2010, "Different sex ratios of children born to Indian and Pakistani immigrants in Norway", BMC Pregnancy and Childbirth, vol. 10.

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

50

Singh et al (2010). Indian populations living in Norway

Time period	Birth order of child	Female / male	Female sex ratio, % (95% confidence interval)
1969-1886	1	259/297	87 (73 to 102)
	2	197/207	95 (77 to 114)
	3	85/79	108 (75 to 141)
	4	26/28	93 (42 to 142)
1987-1996	1	283/250	113 (94 to 132)
	2	208/204	102 (82 to 122)
	3	64/103	62 (43 to 82)
	4	12/33	36 (12 to 60)
1997-2005	1	273/235	116 (96 to 136)
	2	202/237	85 (69 to 101)
	3	68/99	69 (47 to 90)
	4	8/17	47 (8 to 87)

Natural female sex ratio: $(1-0.513)/0.513 = 95\%$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

51

Singh et al (2010):
"Our findings indicate that the female-to-male ratio of higher birth order children seems to have declined among Indian immigrants, but not among Pakistani immigrants, after the introduction of ultrasound scanning technology in Norway in 1987. Lower proportions of female births than expected were not found in the pre-ultrasound era. This imbalance could reflect the selective abortion of female fetuses due to prenatal sex determination by ultrasound."

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

52

Tilfeldige variable (stokastiske variable)

- Sannsynlighetsfordeling
- Forventningsverdi
- Varians og Standardavvik

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

53

Sannsynlighetsfordeling

- Stokastisk forsøk: Vet ikke utfallet på forhånd. Men vet mengden mulige utfall på forhånd.
- Stokastisk variabel (tilfeldig variabel) Tallstørrelse knyttet til utfallet. Vet ikke verdien på den før forsøket er utført.
- Sannsynlighetsfordeling (for kategoriske variable): Sannsynlighetene for de mulige verdiene.

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

54

Forventningen til X
Forventningsverdien
(expectation, expected value, mean)

$$E(X) = \sum_{\text{alle } x_i} x_i P(X = x_i)$$

“tyngdepunktet”

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

55

Variansen til X

$$Var(X) = \sum_{\text{alle } x_i} (x_i - E(X))^2 P(X = x_i)$$

$$= \sum_{\text{alle } x_i} x_i^2 P(X = x_i) - (E(X))^2$$

Standardavviket til X
(Standard deviation)

$$SD(X) = \sqrt{Var(X)}$$

Letteest ved "håndregning"

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

56

De store talls lov:
Når antall observasjoner n vokser (mot uendelig), vil:

- $n_A/n \rightarrow P(A)$
- $\bar{x} \rightarrow E(X)$
- $s^2 \rightarrow Var(X)$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

57

Binomisk forsøksrekke.
Definisjon:

- De enkelte forsøk er uavhengige av hverandre
- I hvert forsøk registreres hvorvidt hendelsen A inntreffer eller ikke
- Sannsynligheten for A, $p=P(A)$, er den samme i hvert forsøk.

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

58

Binomisk forsøksrekke -
eksempler

- Barnefødsler: Kjønn på etterfølgende enkeltfødsler ved et sykehus
- Terningkast. $P(\text{seks})=1/6$.
- Behandling av en bestemt sykdom: Pasienten blir frisk.

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

59

Binomisk fordeling:
X suksesser blant n forsøk, $P(\text{suksess})=p$ i hvert forsøk:

$$X \sim \text{bin}(n, p)$$

$$P(X = x) = \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}$$

$$E(X) = np$$

$$Var(X) = np(1-p)$$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

60

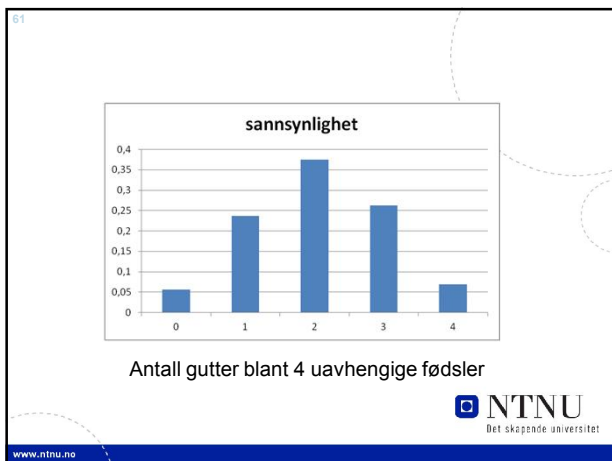
Eksempel: X =antall gutter blant 4 enkeltfødsler:
 $p=0.513$

$$E(X) = 4 \cdot 0.513 = 2.052$$

$$P(X = 2) = \binom{4}{2} 0.513^2 (1-0.513)^{4-2} = 0.374$$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no



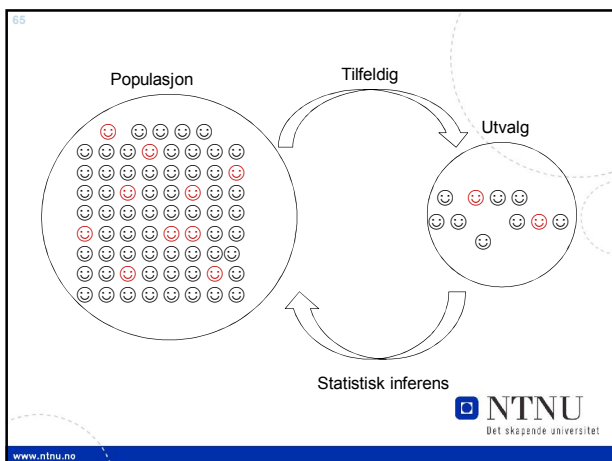
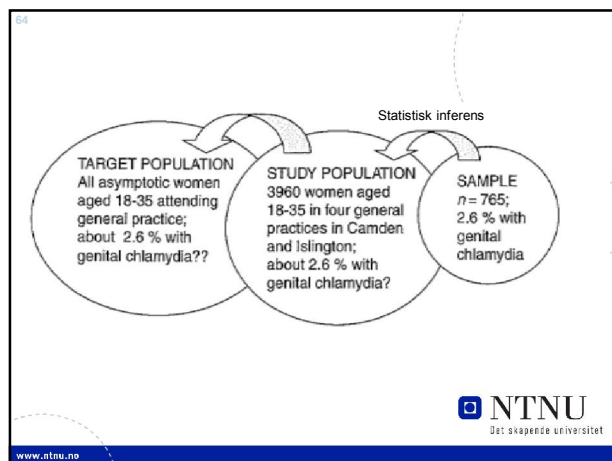
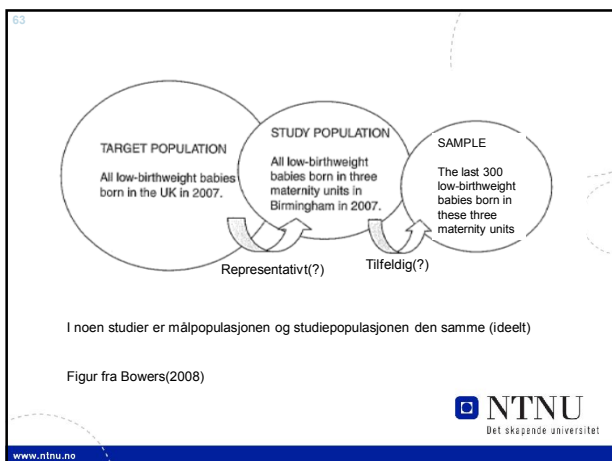
62

Populasjon og tilfeldige utvalg

Statistisk modell og utvalg

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no



66

Populasjon	Utvalg
Tilfeldig (stokastisk) variabel X	Observasjoner $x_1, \dots, x_n$
Forventningsverdi $E(X) = \mu$	Gjennomsnitt $\bar{x}$
Varians σ^2	(Utvalgs)varians, empirisk varians s^2
Standardavvik σ	(Utvalgs)standardavvik, empirisk standardavvik s
Sannsynlighetsfordeling:	
F.eks Normalfordeling: $X \sim N(\mu, \sigma^2)$ Binomisk fordeling $X \sim \text{bin}(n, p)$	

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

67

Statistisk inferens (bekreftende statistikk)

- Trekke slutninger om (en eller flere parameter(e) i) en populasjon basert på analyse av et tilfeldig utvalg:
 - Estimat
 - Konfidensintervall
 - Hypotesetesting / P-verdi

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

68

Eksempel - postoperativ kvalme

Behandling * Kvalmeklasse Krysstabell

		Kvalme		Total
		lite eller ingen	betydelig	
Behandling	Nei	Antall 18	12	30
		% 60,0%	40,0%	100,0%
	Ja	Antall 24	5	29
		% 82,8%	17,2%	100,0%
Total	Antall	42	17	59
	%	71,2%	28,8%	100,0%

Differanse i suksesssannsynlighet i dette utvalget:
82,8% - 60,0% = 22,8%

Hva kan vi si om effekt av behandling i en populasjon av aktuelle pasienter?

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

69

Estimert sannsynlighet for suksess:

kontrollgruppen: $\hat{p}_1 = 18 / 30 = 60\%$

behandlingsgruppen: $\hat{p}_2 = 24 / 29 = 83\%$

Hvis vi behandler 100 pasienter vil vi forvente hhv
100x60%=60 og 100x83%=83 suksesser.

Forventet differanse: 83-60=23

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

70

NNT - Number needed to treat (=NNTB – Number needed to benefit)

The number of patients that a physician would have to treat with a new treatment in order to avoid one event that would otherwise have occurred with a standard treatment. ... (Simon Day: Dictionary for clinical trials, 2nd edition, Wiley, 2007)

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

71

NNT beregnes som 1 delt på differansen mellom sannsynlighetene i de to gruppene:

$$\widehat{NNT} = \frac{1}{\hat{p}_2 - \hat{p}_1} = \frac{1}{0.83 - 0.60} = 4.4$$

Hvis vi behandler 4.4 pasienter vil vi forvente hhv
4.4x60% = 2.6 suksesser
4.4x83% = 3.6 suksesser

Forventet differanse 3.6 - 2.6 = 1

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

72

Hypotesetesting

- Sett opp nullhypotese og alternativ hypotese.
Eksempel:
 - H_0 : Sannsynligheten for suksess er lik i gruppene
 - H_1 : Sannsynligheten for suksess er forskjellig

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

Hypotesetesting:

Nullhypotese:
 $H_0: p_1 = p_2$

Alternativ hypotese
 $H_1: p_1 \neq p_2$ (tosidig)

eller

$H_1: p_1 < p_2$ (ensidig)

Ensidige alternativ hypoteser brukes
 nesten aldri i medisinsk forskning.

Sannheten

		H_0	H_1
Beslutning	Aksepter H_0	OK	$P(\text{Type II feil} H_1) = \beta$
	Forkast H_0 (påstå H_1)	$P(\text{Type I feil} H_0) = \alpha$	$P(\text{OK} H_1) = 1 - \beta$ = testens styrke(funksjon)

$P(\text{Type I feil}) = P(\text{Forkaste } H_0 | H_0) = \alpha$
 kalles testens signifikansnivå

$P(\text{Type II feil}) = P(\text{Akseptere } H_0 | H_1) = \beta$

$P(\text{Forkaste } H_0 | H_1) = 1 - \beta$
 kalles testens styrke (power)

Variierende notasjon:
 Noen lærebøker bruker β for styrke og $(1 - \beta)$ for $P(\text{Type II feil})$

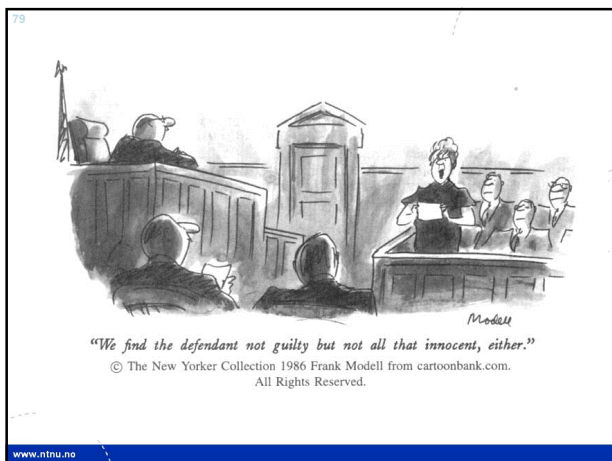
Hypotesetesting og p-verdi

- P-verdien (signifikanssannsynlighet, sig.) er sannsynligheten for å få de observerte verdier eller noe mer ekstremt, gitt at H_0 er sann.
- P-verdien er ikke sannsynligheten for at H_0 er sann!
- Forkast H_0 hvis p-verdi $\leq \alpha$
 - Dette garanterer $P(\text{Type I feil}) \leq \alpha$

Kryssende interesser:

- Ønsker lav α og lav β .
- MEN: Desto lavere α , desto lavere teststyrke (høy β)
- I praksis: Sett α til et "lavt" tall, vanligvis 0.05 eller 0.01.
- H_0 og H_1 er ikke likeverdige. Hvis vi er "i tvil", aksepteres H_0 .
- I rettsvesenet:
 - H_0 : Tiltalte er uskyldig
 - H_1 : Tiltalte er skyldig





80

Konfidensintervall: Et mål på usikkerhet i estimatet

Et $(1-\alpha)$ konfidensintervall (θ_l, θ_h) for en parameter θ (for eksempel $\theta = p_1 - p_2$) har egenskapen

$$P(\theta_l < \theta < \theta_h) = 1 - \alpha$$

$(1-\alpha)$ kalles konfidenskoeffisienten. Vanligvis er $(1-\alpha) = 0.95$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

81

Hva betyr et $(1-\alpha)$ konfidensintervall?

Hvis det beregnes 95% konfidensintervall for mange forsøk, vil i det lange løp 95% av intervallene dekke den sanne verdien

Det er IKKE 95% sannsynlighet for at konfidensintervallet dekker den sanne verdien

Sammenheng mellom konfidensintervall og hypotesetest:
Hvis $(1-\alpha)$ konfidensintervallet for θ inneholder θ_0 , vil vi ikke forkaste $H_0: \theta = \theta_0$ på signifikansnivå α

(Generelt: Konfidensintervallet består av de verdier θ_0 som ikke ville blitt forkastet ved hypotesetesting på nivå α)

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

82

Fra "Vancouver-retningslinjene" :

Statistics
"... When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as the use of P values, which fails to convey important information about effect size. ..."

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors
<http://www.icmje.org/#prepare>, januar 2013

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

83

Kaasbøll J, Lydersen S, Indredavik M: (Pain, 2012)
"Psychological symptoms in children of parents with chronic pain – the HUNT study"

Results adjusted for age

Parents with chronic pain	Number of children	Risk for conduct problems: Odds ratio (OR)		
		estimate	Conf. int.	P-value
None	801	1 (ref.)		
Only mother	289	1.30	1.02 to 1.67	0.036
Only father	216	0.99	0.74 to 1.31	0.93
Both parents	117	1.36	0.96 to 1.93	0.087

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

84

Eksempel - postoperativ kvalme

Behandling * Kvalmeklasse Krysstabell

Behandling	Kvalme	Kvalme		Total
		lite eller ingen	betydelig	
Nei	Antall	18	12	30
	%	60.0%	40.0%	100.0%
Ja	Antall	24	5	29
	%	82.8%	17.2%	100.0%
Total	Antall	42	17	59
	%	71.2%	28.8%	100.0%

Pearson's kjikvadrattest, tosidig alternativ:
p-verdi = 0.054

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

85

To grupper av størrelse n_1 og n_2 .

Observerer

$$X_1 \sim \text{bin}(n_1, p_1) \quad \text{og} \quad X_2 \sim \text{bin}(n_2, p_2)$$

$H_0: p_1=p_2$ (eller $p_1-p_2=0$) mot $H_1: p_1 \neq p_2$.

Estimatorer for p_1 og p_2 :

$$\hat{p}_1 = \frac{X_1}{n_1} \quad \text{og} \quad \hat{p}_2 = \frac{X_2}{n_2}$$

Forkaster H_0 hvis $\hat{p}_1 - \hat{p}_2$ avviker "mye" fra 0.

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

86

Under H_0 er $z = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}{\sqrt{\text{Var}(\hat{p}_1 - \hat{p}_2)}}$ tilnærmet standard normalfordelt.

$$\begin{aligned} \text{Var}(\hat{p}_1 - \hat{p}_2) &\stackrel{\text{pga uavh.}}{=} \text{Var}(\hat{p}_1) + (-1)^2 \text{Var}(\hat{p}_2) \\ &= \frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2} \stackrel{\text{Under } H_0}{=} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right) p(1-p) \end{aligned}$$

Dermed fås

$$z \approx \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}{\sqrt{\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right) \hat{p}(1-\hat{p})}} \quad \text{hvor} \quad \hat{p} = \frac{X_1 + X_2}{n_1 + n_2}$$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

87

Generelt:

$$z = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2 - (p_1 - p_2)}{\sqrt{\text{Var}(\hat{p}_1 - \hat{p}_2)}} \text{ er tilnærmet standard normalfordelt.}$$

$$\text{Var}(\hat{p}_1 - \hat{p}_2) \stackrel{\text{pga uavh.}}{=} \text{Var}(\hat{p}_1) + (-1)^2 \text{Var}(\hat{p}_2) = \frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}$$

Dermed fås

$$z = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2 - (p_1 - p_2)}{\sqrt{\frac{1}{n_1} p_1(1-p_1) + \frac{1}{n_2} p_2(1-p_2)}} \approx \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2 - (p_1 - p_2)}{\sqrt{\frac{1}{n_1} \hat{p}_1(1-\hat{p}_1) + \frac{1}{n_2} \hat{p}_2(1-\hat{p}_2)}}$$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

88

Så

$$\Pr(-z_{1-\alpha/2} \leq z \leq z_{1-\alpha/2}) \approx 1 - \alpha$$

$$\Pr(-z_{1-\alpha/2} \leq \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2 - (p_1 - p_2)}{\sqrt{\frac{1}{n_1} \hat{p}_1(1-\hat{p}_1) + \frac{1}{n_2} \hat{p}_2(1-\hat{p}_2)}} \leq z_{1-\alpha/2}) \approx 1 - \alpha$$

Løser den mhp $p_1 - p_2$ og får et tilnærmet $1-\alpha$ konfidensintervall for $p_1 - p_2$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

89

Tilnærmet $1-\alpha$ konfidensintervall for $p_1 - p_2$ (Wald intervallet)

$$\hat{p}_1 - \hat{p}_2 \mp z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{n_1} \hat{p}_1(1-\hat{p}_1) + \frac{1}{n_2} \hat{p}_2(1-\hat{p}_2)}$$

Tilnærmingen er OK bare hvis n_1 og n_2 er "store"

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

90

Agresti & Caffo (2000) konfidensintervall for $p_1 - p_2$:

Beregn estimert risikodifferanse som før:

$$\hat{p}_1 - \hat{p}_2 = \frac{X_1}{n_1} - \frac{X_2}{n_2}$$

Legg til 1 i hver celle i 2x2 tabellen før du beregner "vanlig" asymptotisk konfidensintervall:

$$\tilde{p}_1 = \frac{\tilde{X}_1}{\tilde{n}_1} = \frac{X_1 + 1}{n_1 + 2}, \quad \tilde{p}_2 = \frac{\tilde{X}_2}{\tilde{n}_2} = \frac{X_2 + 1}{n_2 + 2}$$

Bedre tilnærmet konfidensintervall:

$$\tilde{p}_1 - \tilde{p}_2 \mp z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{\tilde{n}_1} \tilde{p}_1(1-\tilde{p}_1) + \frac{1}{\tilde{n}_2} \tilde{p}_2(1-\tilde{p}_2)}$$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

91

Agresti & Caffo (2000) intervallet:

- Lett å beregne
- Legg til 4 observasjoner (1 suksess og 1 fiasko i hver av gruppene) og beregn Wald intervallet som om dette var observasjonene
- Gode egenskaper (dekningsgrad)
- Anbefalt i nyere innføringsbøker i statistikk

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

92

Eksempel: Postoperativ kvalme

$$\hat{p}_1 - \hat{p}_2 = \frac{x_1}{n_1} - \frac{x_2}{n_2} = \frac{24}{29} - \frac{18}{30} = 0.8276 - 0.6000 = 0.2276$$

$$\tilde{p}_1 = \frac{\tilde{x}_1}{\tilde{n}_1} = \frac{x_1 + 1}{n_1 + 2} = \frac{24 + 1}{29 + 2} = 0.8064$$

$$\tilde{p}_2 = \frac{\tilde{x}_2}{\tilde{n}_2} = \frac{x_2 + 1}{n_2 + 2} = \frac{18 + 1}{30 + 2} = 0.5938$$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

93

95% Agresti-Caffo konfidensintervall:

$$\tilde{p}_1 - \tilde{p}_2 \pm z_{1-0.05/2} \sqrt{\frac{1}{\tilde{n}_1} \tilde{p}_1(1 - \tilde{p}_1) + \frac{1}{\tilde{n}_2} \tilde{p}_2(1 - \tilde{p}_2)}$$

$$= 0.2276 \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{31} 0.8064(1 - 0.8064) + \frac{1}{32} 0.6(1 - 0.6)} = (-0.007, 0.432)$$

(95% Wald konfidensintervall: (0.005, 0.45))

Er konfidensintervallet konsistent med hypotesetesten ($p=0.054$)?

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

94

Eksempel: Antall dager i sykehus.

Behandling A:
26, 15, 37, 11, 13, 10, 17, 21, 131, 38
 $\bar{x}_A = 31.90$, $s_A^2 = 36.24^2$, median = 19

Behandling B
141, 32, 115, 22, 26, 12, 203, 65, 40, 15, 32, 49, 243
 $\bar{x}_B = 76.54$, $s_B^2 = 75.86^2$, median = 40

Hva kan vi si om forskjell mellom A og B i populasjonen?

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

95

Student's t-test og konfidensintervall for to uavhengige utvalg.

- n_1 observasjoner, antas uavh. $N(\mu_1, \sigma_1^2)$
- n_2 observasjoner, antas uavh. $N(\mu_2, \sigma_2^2)$
- $H_0: \mu_1 = \mu_2$ mot $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$
- Ekvivalent: $H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$ mot $H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$
- Antar foreløpig lik varians, $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$
- Ikke brukbar ved observasjoner som avviker mye mer fra gjennomsnittet enn forventet i normalfordelingen.

NTNU
Det skapende universitet

95

www.ntnu.no

96

Estimator for $\mu_1 - \mu_2$: $\bar{X}_1 - \bar{X}_2 \sim N\left(\mu_1 - \mu_2, \frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}\right)$

Altså: $\frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2 - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}} \sim N(0, 1)$

Hvis $\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma$ så er $\frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2 - (\mu_1 - \mu_2)}{\sigma \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \sim N(0, 1)$

NTNU
Det skapende universitet

96

www.ntnu.no

97

Men σ^2 er ukjent og estimeres ved "pooled estimate of the variance":

$$S^2 = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} \left[\sum_{i=1}^{n_1} (X_{i1} - \bar{X}_1)^2 + \sum_{i=1}^{n_2} (X_{i2} - \bar{X}_2)^2 \right]$$

$$= \frac{n_1 - 1}{n_1 + n_2 - 2} S_1^2 + \frac{n_2 - 1}{n_1 + n_2 - 2} S_2^2$$

Vi bruker at

$$\frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2 - (\mu_1 - \mu_2)}{S \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \sim t_{n_1 + n_2 - 2}$$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

98

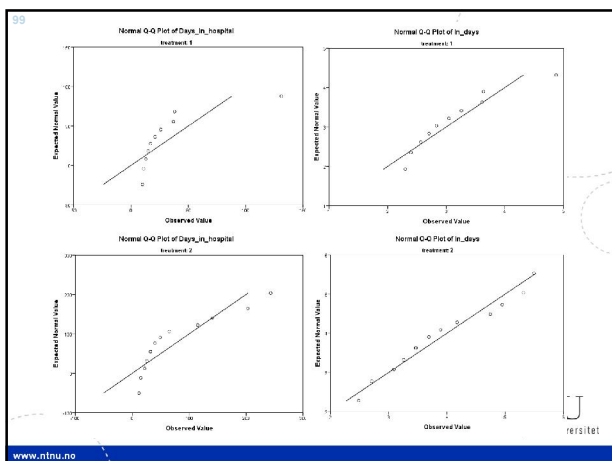
Antall dager forutsatt (tilnærmet) normalfordelt

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
						95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
Days_in_hospital	Equal variances assumed	6,452	,019	,102	-44,638	-98,907	9,631
	Equal variances not assumed			,079	-44,638	-94,948	5,671

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no



100

Antall dager er ikke normalfordelt.

Logaritmen til antall dager er tilnærmet normalfordelt

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

101

Logaritmen (ln) til antall dager

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
						95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
ln_days	Equal variances assumed	1,080	,311	,050	-.77890	-1,55894	,00114
	Equal variances not assumed			,044	-.77890	-1,53530	-.02250

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

102

Tolkning:

$$\ln(\widehat{MedianA}) - \ln(\widehat{MedianB}) = -0.7789$$

$$\ln\left(\frac{\widehat{MedianA}}{\widehat{MedianB}}\right) = -0.7789$$

$$\frac{\widehat{MedianA}}{\widehat{MedianB}} = e^{-0.7789} = 0.459$$

95% konfidensintervall: $(e^{-1.5353}, e^{-0.0225}) = (0.215, 0.978)$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

10
3

Ikke-parametriske metoder:
Forutsetter ingen parametriske fordeling:
Basert på rangordningen av observasjonene, "glemmer" originaldata

Behandling A sortert:
10, 11, 13, 15, 17, 21, 26, 37, 38, 131
Rang:
1, 2, 4, 5.5, 7, 8, 10.5, 14, 15, 20
Gjennomsnittsrang: 8.7

Behandling B sortert:
12, 15, 22, 26, 32, 32, 40, 49, 65, 115, 141, 203, 243
Rang:
3, 5.5, 9, 10.5, 12.5, 12.5, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23
Gjennomsnittsrang: 14.54

Wilcoxon-Mann-Whitney's test for to uavhengige utvalg: $P=0.042$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

10
4

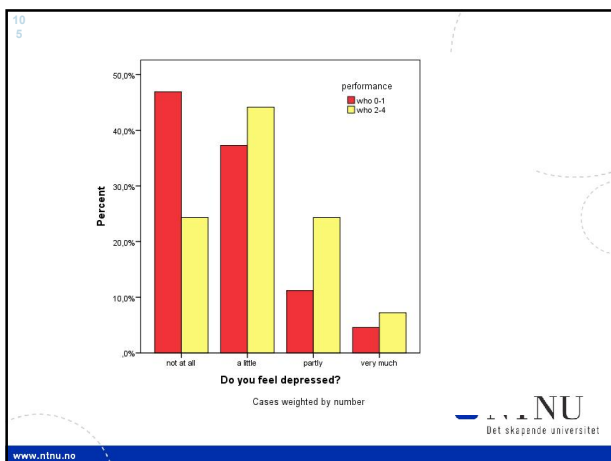
Example: EORTC Quality of life questionnaire

do you feel depressed? * performance Crosstabulation

Count		performance		Total
		who 0-1	who 2-4	
do you feel depressed?	1: not at all	205	27	232
	2: a little	163	49	212
	3: partly	49	27	76
	4: very much	20	8	28
Total		437	111	548

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no



10
6

Eksempel - EORTC data

Er du deprimert?	Performance status	
	who 0-1	who 2-4
Gjennomsnitt	1.73	2.14
Standardavvik	0.83	0.87
median	2	2

Observeret differanse: $2.14 - 1.73 = 0.41$
Er det forskjell på forventet depresjons-skåre mellom de to gruppene?

Student's T-test: 95% KI (0.23, 0.59), p-verdi < 0.001

Wilcoxon-Mann-Whitney (Ikke-parametrisk test): p-verdi < 0.001

NTNU
Det skapende universitet

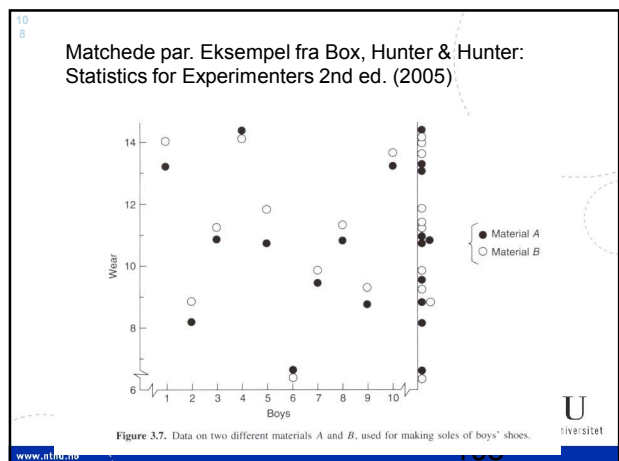
www.ntnu.no

10
7

Metodene vi har sett på, forutsetter uavhengige observasjoner i gruppene. Hva med matchede par?

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no



10
9

Matchede par - eksempler fra medisinsk forskning:

Overkrysningsstudier
Kontralateral design

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

11
0

Matchede par:

- Skalavariabel:
 - Regn ut differansen for hvert individ. Bruk en ett-utvalgsmetode for å teste om forventet differanse er 0:
 - Student's ettutvalgs t-test
 - Ekvivalent: "paired samples t-test" – programvaren regner ut differansene.
 - eller
 - Wilcoxon's signed rank ikkeparametrisk test
 - Ekvivalent: "Related samples ..."
- Dikotome variable (to mulige utfall):
 - McNemar's test
 - Newcombe's metode for konfidensintervall

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

11
1

Student's t-test eller ikke-parametrisk metode?

- Hvis data er normalfordelt:
 - Ikke-parametriske metoder har tilnærmet (dvs nesten) like høy teststyrke som t-testen i middels store og store datasett
 - Ikke-parametriske metoder er vesentlig svakere enn t-testen i små datasett.
- Hvis data ikke er normalfordelt:
 - T-testen OK hvis ikke ekstreme observasjoner
 - Bruke t-testen på transformerte data?
 - Bruk en ikke-parametrisk test
- Student's t-test: Kan også beregne tilhørende konfidensintervall.

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

11
2

Oppsummering - valg av metode:

Type variabel	To uavhengige utvalg	Matchede par
Normalfordelt (evt etter transformasjon), eller data uten ekstreme observasjoner	Student's t-utvalgs t-test: To versjoner: Anta lik varians Ikke anta lik varians	Student's t-utvalgstest på differansene Ekvivalent: Paret t-test
Vilkårlig fordelt skalavariabel eller ordinal variabel	(Wilcoxon-) Mann-Whitney's test	Wilcoxon's signed rank test på differansene
Dikotom (to mulige utfall)	Pearson's kjikvadrattest hvis forventet antall i alle celler > 5. Agresti-Caffo konfidensintervall	McNemar's test Newcombes konfidensintervall for differanse i suksesssannsynlighet

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no