
Olav Egeberg – arvelig antitrombinmangel og trombofili

MERKESTEINER I NORSK MEDISIN

ULRICH ABILDGAARD

Email: ulrich.abildgaard@ioks.uio.no

Medisinsk klinikk

Aker sykehus

0514 Oslo

Olav Egeberg (1916 – 77) påviste i 1965, som den første, hvorledes en arvelig svikt i kontrollen av blodets koagulasjon kan føre til sykdom. Han undersøkte en norsk familie der en rekke medlemmer hadde hatt venøs trombose, og fant at blodets evne til å inaktivere trombin var tydelig nedsatt hos de affiserte familiemedlemmer. Hos disse var også effekten av tilsatt heparin svakere enn hos kontrollpersonene. Dette støttet hypotesen om at "antitrombin" var identisk med "heparin kofaktor", noe som på den tid var kontroversielt. Tilstanden ble nedarvet autosomalt dominant. Denne første beskrivelsen av en arvelig trombozesykdom er sitert i 329 artikler. Egeberg introduserte begrepet trombofili som betegnelse på arvelig tendens til venøs trombose og lungeembolisme. Denne betegnelse er senere blitt alminnelig brukt. Egebergs artikkel markerer starten på trombofili som et fruktbart forskningsfelt og som et viktig klinisk arbeidsområde.



Olav Egeberg bestemmer koagulasjonstid. Rikshospitalet, omkring 1960

Olav Egeberg vokste opp i Trøgstad. Han var preseterist til artium på Eidsvoll, studerte deretter matematikk i Oslo og avla i 1938 bifagseksamen med best karakter på kullet. Samtidig assisterte han nordlysforskeren Carl Størmer med fotografering av nordlys og matematisk bearbeiding av data. I 1938 skiftet han studium, og avla embetseksamen i sosialøkonomi i 1943. Han fortsatte imidlertid som assistent for professor Størmer, som har gitt ham skussmål som en usedvanlig dyktig medarbeider.

Egeberg kom tidlig med i illegalt arbeid. Han måtte flykte til Sverige i 1943, men var flere ganger tilbake til Norge som kurer. Fra 1944 tjenestegjorde han i Bergkompaniet i Skottland. I mai 1945 kom han til Bodø og var opptatt med hjemsendelse av russiske krigsfanger. Fra 1945 var han ansatt i Forsyningsdepartementet. Men trangen til å studere medisin hadde ulmet lenge i ham, og fra 1947 studerte han ved Universitetet i Oslo. Han var ferdig cand.med. etter fem år i 1952.

Olav Egeberg og Signe Wøllo giftet seg i 1949. De fikk to barn under studietiden og to barn etterpå. Familien drog til Sverige, der Egeberg arbeidet dels ved sykehus, dels som distriktslege. Det var stor legemangel også i Sverige. I 1957 hadde Egeberg planer om å starte forskning i Stockholm og hadde skaffet seg bolig der. Riktignok hadde hans ønske i lengre tid vært å drive forskning i Norge, men hadde ikke sett noen mulighet. Som et siste forsøk oppsøkte han professor Paul Owren (1905 – 90) ved Rikshospitalet i Oslo. Owren var verdenskjent for sin oppdagelse av koagulasjonsfaktor V et par år tidligere og var i ferd med å bygge opp et forskningslaboratorium. Egeberg fremførte sitt ærend, men professor Owren måtte dessverre svare at han hadde ingen mulighet for å ansette ham. Idet Egeberg gikk ut av døren, ble han kalt tilbake og bedt om å komme igjen neste dag. Slik startet Olav Egebergs lange arbeidsdag ved Rikshospitalet.

Koagulasjonsforsker

Da Olav Egeberg ble ansatt som stipendiat ved Rikshospitalet, var han 41 år gammel. Laboratoriet var i en oppbyggingsfase og ble noen år senere til Institutt for tromboseforskning. Forskningen ble spesielt rettet mot relasjonen mellom blodplater og arteriell trombose. Laboratoriet hadde imidlertid også rutineoppgaver innen hemofili og andre blødningsforstyrrelser. Dessuten medførte poliklinisk kontroll av et stort antall pasienter under antikoagulasjonsbehandling et betydelig arbeid.

Etter relativt kort tid ble Egeberg en av dem som i særlig grad behersket undersøkelser av koagulasjonssystemet. Han fikk derfor hovedansvar for blodundersøkelser ved hemofili, dvs. kvantitering av koagulasjonsfaktorene VIII og IX. På den tid var slike målinger beheftet med dårlig presisjon. For å oppnå korrekte svar måtte målingene utføres med stor nøyaktighet og med tilstrekkelig antall paralleller. Her kom hans stringens og store erfaring med tallbehandling vel med. Doktorgradsarbeidet fra 1963 (1) starter med metodologiske undersøkelser og utvikling av forbedrede metoder til kvantitering av faktorene VIII, IX og XI. Egeberg var interessert i å finne ut om blodforandringer kunne forklare den velkjente tendensen til venøs trombose og lungeemboli etter operasjoner. Han karakteriserte økningen i koagulasjonsaktiviteten som sees ved en rekke akutte tilstander og etter operasjoner, men konkluderte med at disse forandringer alene neppe kunne forklare trombosetendensen (2). Allerede i 1963 påviste han hyperkoagulabilitet hos kvinner som tok p-piller (3).

Familien Mi

I 1964 undersøkte Olav Egeberg en 12 år gammel gutt og hans mor som var henvist til Rikshospitalet på grunn av gjentatte venetromboser. En rekke medlemmer av denne familien "Mi" fra Skjervøy hadde vært rammet av venøs tromboembolisme. Trombosene hadde oppstått etter operasjoner eller i tilslutning til infeksjon med sengeleie, men undertiden uten klart utløsende faktor. Egeberg nevner også opphopning av venetromboser i forbindelse med graviditet (4). Gutten som ble undersøkt, hadde sin første trombose ti år gammel. Det var ellers uvanlig at den første trombose i denne familien debuterte før puberteten.

Antitrombin

Undersøkelse av koagulasjonen med konvensjonelle prøver avslørte ingen avvik hos disse to. Derimot var blodplasmas evne til progressivt å inaktivere tilsatt trombin klart lavere i plasma fra de to medlemmer av familien Mi enn for normalplasma. Likeledes var den såkalte heparin kofaktor-aktiviteten klart nedsatt. Egeberg fikk nå tak i plasmaprøver fra ytterligere 15 medlemmer av familien Mi. I prøver fra de sju familimedlemmene som hadde vært rammet av trombose, viste både "progressivt antitrombin" og "heparin kofaktor"

signifikant lavere aktivitet enn i et normalmateriale. Hos ytterligere tre unge personer fra familie Mi, som ikke hadde hatt trombose, var disse to aktivitetene tydelig subnormale. Hos de øvrige 13 personer var både progressivt antitrombin og heparin kofaktor normal. Trombosene rammet både menn og kvinner, og tilstanden passet med autosomal dominant arvegang.

Antitrombin Oslo

I supplerende undersøkelser viste Egeberg at tilsetning av globulinfraksjon fra normalt plasma kunne korrigere defekten. Dette passet med at den beskrevne tilstand skyldtes mangel på et plasmaprotein som fungerte både som progressivt antitrombin og som heparin kofaktor. Denne hypotesen ble bekreftet et par år senere (5). Med spesifikk immunkjemisk kvantitering kunne vi sammen med Magne Fagerhol vise at affiserte medlemmer av familien Mi hadde omtrent halv normal konsentrasjon av antitrombin, i samsvar med at de var heterozygote for mangeltilstanden (6). Senere er det vist at disse personene syntetiserer små mengder av et defekt protein som betegnes antitrombin Oslo (7), der alanin 404 er erstattet av treonin (8).

Arvelig antitrombinmangel er senere beskrevet fra alle verdensdeler. I Norge er tilstanden kjent hos mer enn 20 familier. En lang rekke ulike mutasjoner er karakterisert. Bærerne har en risiko for venøs trombose som er anslått til å være 20 – 50 ganger høyere enn i den alminnelige befolkning. Hyppigheten er antakelig ca. 1 : 5 000. De fleste som har mangelen, vil få minst en venetrombose i løpet av sitt liv. Svangerskap medfører spesielt stor risiko, idet det oppstår trombose eller lungeembolisme i 20 – 50 % av graviditetene, ikke sjelden i første trimester. Risikoen for trombose ved graviditet kan reduseres til 5 – 10 % ved profylakse med heparin.

Familien My

I 1963 undersøkte Olav Egeberg en annen familie, der hele ni av 17 familiemedlemmer hadde hatt venøs trombose. Også med hensyn til debutalder for trombose minnet denne familien ”My” meget om familien ”Mi” med antitrombinmangel. Imidlertid var både antitrombinaktivitet og øvrige koagulasjonsparametere normale i blod fra samtlige undersøkte i familien My. Det var imidlertid ett unntak: Trombintiden, dvs. tiden fra plasma tilsettes trombin til det dannes synlig fibrin, var noe kortere enn for normalplasma. Forskjellen ble aksentuert og var statistisk signifikant når Egeberg reduserte trombinmengden. Egeberg undersøkte så trombintider med fibrinogen fremstilt fra plasmaprøver fra medlemmer av familien My og fra normale. Nå var forskjellene meget tydelige, idet trombintiden hos affiserte familiemedlemmer var ca. 40 % kortere enn hos normale. Ved ulike forsøk med blandinger av fibrinogen og plasma der fibrinogen var fjernet, kunne Egeberg utelukke andre mekanismer enn den at et abnormt fibrinogen koagulerte raskere enn normalt fibrinogen (9). Dette var den første påvisning av at et abnormt fibrinogen var årsak til trombose. Defekten for dette ”dysfibrinogen Oslo I” er vist å ligge i fibrinogenets betakjede, og den øker fibrinogenets tendens til å klumpe blodplater (10). Det er derfor åpenbart at Egeberg

påvisning av abnormt fibrinogen som årsak til trombosetendensen var en korrekt konklusjon. Tilstanden er sannsynligvis meget sjelden og vanskelig å oppdage. Dette er årsaker til at Egebergs arbeid om trombofili forbundet med fibrinogenfeil ikke har fått så stor oppmerksomhet som hans klassiker om antitrombinmangel.

Egeberg holdt kontakt med medlemmene av familiene Mi og My og andre familier med antitrombinmangel, og bistod dem og deres involverte leger med råd om behandling og forebygging av trombose. I hele sin tid ved Rikshospitalet hadde han også ansvaret for den laboratoriemessige oppfølgingen av pasienter med hemofili. Dette arbeidet, sammen med undersøkelse av et stort antall pasienter henvist med mistanke om blødningstendens eller trombosetendens, tok brorparten av hans lange arbeidsdag. Han publiserte imidlertid interessante observasjoner vedrørende de meget sjeldne arvelige mangeltilstander av koagulasjonsfaktorene II, XII og XIII. Egeberg var ekstremt nøye med kvaliteten på prøvetaking og utførelse av analysene, og gjorde det meste av arbeidet selv. I de siste ti år assisterte hans kone Signe ham på full tid i arbeidet. En kveld i 1977, da de to som vanlig etter en lang arbeidsdag satt sammen i stuen og pratet, døde han plutselig.

I 1976, ett år før Egeberg døde, hadde Paul Owren (1905 – 90) gitt denne meget treffende karakteristikken av ham: ”Olav Egeberg er i dag en internasjonalt kjent og anerkjent kapasitet, som tilhører topp-skiktet innen trombose-hemostase forskerne. Han er en av de få originale forskere, en individualist som har gått sine egne veier, uten teamwork, og som har lyktes usedvanlig bra.”

Olav Egeberg ble født i Trøgstad i 1916 og tok artium på Eidsvoll i 1936. Han avla bifagseksamen i matematikk i 1938 og embetseksamen i sosialøkonomi i 1943 ved Universitetet i Oslo. Parallelt med studiene var han engasjert i nordlysforskning. Han flyktet til Sverige i 1943 og var i Norge som kurer flere ganger. I 1944 – 45 tjenestegjorde han i de norske styrker i Storbritannia. Etter krigen var han ansatt i Forsyningsdepartementet i to år, og studerte så medisin ved Universitetet i Oslo i perioden 1947 – 52.

I årene 1952 – 56 var han dels primærlege, dels sykehuslege. Fra 1957 til 1977 arbeidet han ved Institutt for tromboseforskning ved Rikshospitalet i Oslo, der han i 1973 ble ansatt som spesiallege. Han hadde her hovedansvaret for koagulasjonsanalyser. I 1964 tok han doktorgraden på et arbeid om aktivering av blodkoagulasjonen. Påvisningen av arvelig trombofili på grunn av antitrombinmangel i 1965 var banebrytende og markerer starten på dette forskningsfeltet. Hans påvisning av arvelig trombofili på grunn av defekt fibrinogen er også en original og betydningsfull observasjon.

Jeg takker Frank Brosstad for hjelp med utarbeidingen av denne artikkelen.

LITTERATUR

1. Egeberg O. Studies on human blood coagulation and hemostasis with special reference to the problem of hyperactivity. Doktoravhandling. Oslo: Universitetsforlaget, 1964.
2. Egeberg O. Changes in the coagulation system following major surgical operations. *Acta Med Scand* 1962; 171: 679 – 85.
3. Egeberg O, Owren P. Oral contraceptives and blood hypercoagulability. *BMJ* 1963; 1: 220.
4. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516 – 30.
5. Abildgaard U. Highly purified antithrombin II with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand J Clin Invest* 1968; 21: 89 – 91.
6. Abildgaard U, Fagerhol MK, Egeberg O. Comparison of progressive antithrombin activity and the concentration of three thrombin inhibitors in human plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 1970; 26: 349 – 54.
7. Hultin MB, McKay J, Abildgaard U. Antithrombin Oslo: Type Ib classification of the first reported antithrombindeficient family, with a review of hereditary antithrombin variants. *Thromb Haemost* 1988; 59: 468 – 73.
8. Bock SC, Silberman JA, Wikoff W, Abildgaard U, Hultin MB. Identification of a threonine for alanine substitution at residue 404 of antithrombin III Oslo suggests integrity of the 404 – 407 region is important for maintaining normal plasma inhibitor levels. *Thromb Haemost* 1989; 62: 494.
9. Egeberg O. Inherited fibrinogen abnormality causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1967; 17: 176 – 87.
10. Thorsen LI, Brosstad F, Solum NO, Stormorken H. Increased binding to ADP-stimulated platelets and aggregation effect of dysfibrinogen Oslo I as compared with normal fibrinogen. *Scand J Haematol* 1986; 36: 203 – 20.

Publisert: 20. februar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 15. januar 2026.