

Paul A. Owren – et 100-årsminne

Paul A. Owren (1905–90) er en av de mest kjente norske leger fra nyere tid. Hans publikasjoner i midten av 1940-årene om en ny koagulasjonsfaktor gjorde ham til en «stjerne» på området, og avhandlingen til en «bibel» for lang tid. Oppdagelsen av enda en ny faktor styrket hans status ytterligere. Koagulasjonsteorien hadde stått urørt fra 1905, men hans bidrag tente ild i feltet, og i løpet av de neste ti år økte tallet faktorer fra fem til 13. Sammen med opprettelsen av Institutt for tromboseforskning, der en lang rekke bidrag førte til viktige fremskritt på området, kom norsk forskning inn på det internasjonale kartet, og gruppen ble betegnet som Owren-skolen. Hans forsøk på å innføre omega-3-syre som profylakse mot hjerte- og karsykdom lyktes ikke.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Helge Stormorken

hestormo@frisurf.no
Konvallveien 4
1338 Sandvika

Peter F. Hjort

Bjerkåsen 32
1365 Blommenholm

Paul Owren ble født i Vingrom 1905 og tok artium på Lillehammer 1924. Etter embets-eksamen 1931, med nær innstilling, startet han privat praksis på Lillehammer. Der ble han meget populær, og praksisen vokste ham fort over hodet. Under et avbrudd med pelsfarming viste han sin legning som forsker ved å utvikle en metode til kunstig

befruktning på rev – en verdensnyhet. Men krigen satte stopp for næringen, og han flyttet til Oslo i 1939. Her hadde han stillinger ved Aker sykehus, Ullevål sykehus og Rikshospitalet.

Forskerkarrieren starter

Det var ved Rikshospitalet, Medisinsk avdeling A, han møtte en pasient med alvorlig blødningssykdom i 1943. Dette skulle legge grunnlaget for berømmelsen. Hun hadde en sterkt forlenget protrombintid ved Quicks prøve, men hadde ikke leversykdom – eneste kjente tilstand som gav slikt resultat. Men han var ikke fornøyd med dette «faktum» og gikk i gang med å løse mysteriet. Dette var ikke lett under krigen, med mangel på de enkleste tekniske hjelpemidler og litteratur, og uten et forskningsmiljø. Da kom alle hans egenskaper til sin rett: praktisk sans, fantasi, innovasjonsevne og arbeidskapasitet. Han laget sine reagenser, termoregulert vannbad, og en sprøyte ble til en halvautomatisk «pipette». Dette er nå den eneste brukte pipettetypen. En patent på den ville gjort ham enda mye rikere.

Ved å lage ekstrakter, varme- og saltfelling og andre manipulasjoner med pasientblod og normalblod, fant han ut at pasienten manglet et protein i blodet. Han greide å konsentrere det ca. 100 ganger og bestemte en rekke fysiske egenskaper. Det var ustabil motsetning til de kjente, noe som var et stort problem. Siden fire faktorer var kjent fra Paul Morawitz' (1879–1936) teori fra 1905, kalte han den faktor V (1). Typisk for Norge måtte mutasjonen utredes i utlandet (2).

Owren-navnet ut i verden

Funnene ble først fremlagt i Det Norske Videnskaps-Akademi i 1944. I 1947 ble en kortversjon publisert i *The Lancet* (3), og samme år kom doktoravhandlingen (4). Disse publikasjonene medførte at han med ett ble lederen innen feltet, og han fikk en mengde forespørsler om forelesninger og artikler. Denne virksomheten tok mer tid enn ønskelig fordi han hadde indikasjoner for at det var enda en joker med i spillet, og var tent på å finne mer ut om den. Dette skjøt først fart da han fikk inn en ny pasient med medfødt blødningssykdom. Denne pasienten hadde også sterkt forlenget Quick-tid, men når han blandet like deler av plasma fra de to og gjentok testen, var begge blitt normale. Da måtte faktoren være forskjellig, og av en spesiell grunn ble

den kalt faktor VII. Dette styrket hans rytterligere.

Professor

Doktoravhandlingen ble godkjent til forsvar av de oppnevnte sakkyndige. Hans valgte prøveforelesning handlet om krisen ved hemolytisk anemi. Den ble etter publikasjon sitert i tiår i den hematologiske litteraturen.

I 1949 skulle professoratet ved Medisinsk avdeling A besettes. Det var fire søkere: Ole Jacob Broch (1907–95), Mikael Kobro (1905–67), Paul Arnor Owren og Hans Jacob Ustvedt (1903–82). Innstillingen fra den skandinaviske bedømmelseskomiteen var sprikende, og saken måtte avgjøres i fakultetet. Her vant Owren, og utfallet viste at antall publikasjoner ikke var avgjørende: Owren hadde 19, Ustvedt 106.

Avdelingsleder og underviser

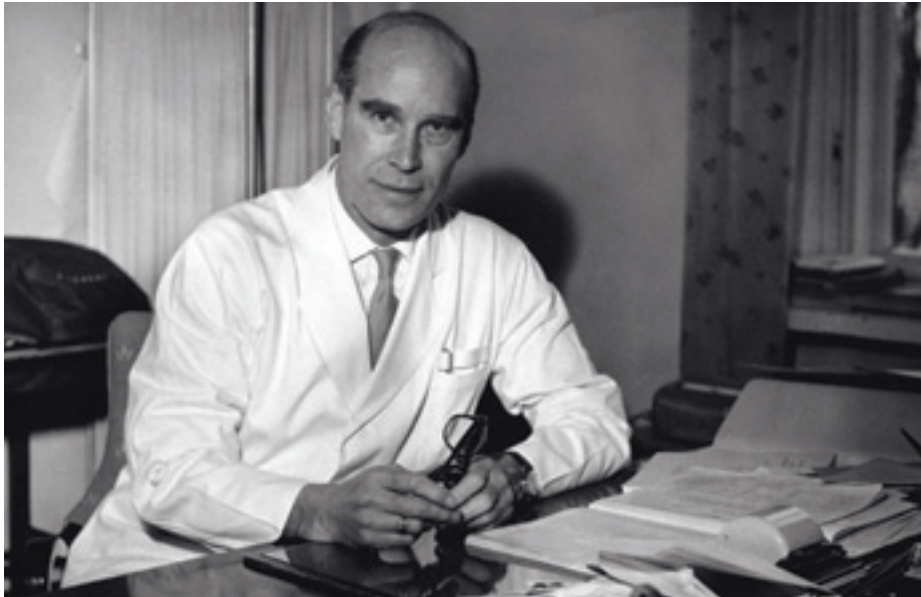
Owren innså at indremedisinen nå var blitt så komplisert at en oppspaltning var uunn-gåelig. På tross av store problemer både med finansiering og romforhold gikk han raskt i gang med revisjonen. Først kom spesialiteten endokrinologi, deretter hematologi og gastroenterologi.

Ved siden av å ha tallrike oppdrag hjemme og ute var han en effektiv avdelingsleder. Han var i gang ved sjutiden eller før, og ved morgenmøtet hadde han alle nyinnlagte i hodet. Under visitten snakket han ikke mye med pasientene, tre-fire sentrale spørsmål, ingen personlige. Og på grunnlag av disse, stor praksiserfaring og journalene, kom diagnosen. Dette ble sett på som en særegen intuisjonsevne, men det var heller et logisk resultat av erfaring, kunnskap og kombinasjonsevne. Det var faktabasert medisin han praktiserte, og psykologi stod ikke høyt i kurs.

Ikke bare var han populær i klinisk undervisning, men også gjennom sine forelesninger. Hans lørdagsforelesninger – med fullt auditorium – var godt forberedt faglig og spennende fremført, innstudert som en teaterrolle. Han hadde alltid gjemt en rosin til slutt og høstet stående applaus. Forelesningene satt i årevis.

Institutt for tromboseforskning

Like fra han ble utnevnt til professor, begynte han oppbyggingen av en forskergruppe ved å ta inn de beste kandidatene



Paul Arnor Owren var professor i indremedisin ved Universitetet i Oslo og overlege ved Rikshospitalet (1949–70). Foto SCANPIX

i avdelingen. I tillegg kunne han velge i utlendinger som søkte ham. Gruppen økte derfor jevnt, og i 1956 formaliserte han den. Navnet ble Institutt for tromboseforskning, det første i verden og modell for mange nye.

Samtidig med Knut Aas (1910–92) kom den første utlending, Samuel Rapaport, som ble en av de største på feltet internasjonalt. Andre som kom med i «stall Owren» var Peter F. Hjort (f. 1924), Bjarne A. Waaler (f. 1925), Christian F. Borchgrevink (f. 1924), Judy Pool, Hans Chr. Godal (1922–2005), Arvid Hellem (1914–87), Arne Nordøy (f. 1933), Morten Harboe (f. 1929), Hans Prydz (f. 1933) og Olav Egeberg (1916–77). Alle disse har satt dype spor etter seg i forskning og praktisk innsats i norsk og internasjonal medisin.

Antikoagulasjonsbehandlingen

Under USA-oppholdene fattet han interesse for antikoagulasjonsbehandling, og på få år ble han også internasjonal frontfigur når det gjaldt å få den innført.

Under sin egen forskning hadde han allerede utarbeidet nye koagulasjonsmetoder, og tilpasset dem nå til kontroll av behandlingen. Først kom PP-metoden, siden trombotest (TT), der alle reagensene var innbakt i testen, slik at det bare var å tilsette blodprøven og bruke stoppeklokken. Testen ble populær, og markedsført gjennom Nycomed, mens hans eget laboratorium laget reagensene. Bortsett fra i USA, ble den anvendt verden over. Selv om den har tappt terreng til nyere teknologi, brukes den fortsatt både her og i andre land, og er en av laboratorietestene med lengst levetid. Hans selskap, AS Trombo, var en gullgrube både for ham selv og Norge. Han må derfor også regnes som en betydelig industrigründer. Instituttet

fikk gleden av 12 millioner kroner fra arvingene etter hans død.

Ernæring

I 1950-årene var hjerte- og karsykdommer blitt det viktigste helseproblem i den vestlige verden. Forbruket av mettede fettsyreholdige matvarer ble fastslått å være årsaken. Å få det vridd over på umettet fett ble en sentral oppgave. Men matvarer med slike fettstoffer var ikke populære, og han fikk den ideen at tilskudd av konsentrerte, umettede fettsyrer kunne løse problemet. Linsyren i linolje, en omega-3-syre, fanget hans interesse, spesielt fordi den er essensiell og dermed et vitamin. Derfor satset han på raffinering av linolje som kosttilskudd.

Arvid Hellem hadde utarbeidet en metode til å måle blodplatenes klebrighet, en viktig egenskap i trombedanningen og aterosklerosen. En assistent fant at den viste unormalt høye verdier hos trombostruede pasienter, og testing av slike pasienter viste at linoljen senket klebrigheten. Dermed var ikke veien lang til å lansere linolje (Auro) til bruk for risikopersoner.

Men laboratorieresultatene kunne ikke reproduceres. Dermed sprakk grunnlaget for teorien, og hans forsøk ble omtalt som linoljeskandalen, noe som gikk hardt inn på ham. Det han med rette kan kritiseres for, er at han ikke var tilstrekkelig påpasselig med å kreve kontroll av de anvendte metodene. Hittil hadde alt gått på skinner, men at det ikke ble foretatt undersøkelser av reproduserbarhet og nøyaktighet, eller innslag av blindprøver, ble skjebnesvangert. Som vi nå vet, var ideen riktig. Det var synd at han ikke fikk oppleve dette før han gikk bort – bekræftelsen var like om hjørnet. Mens det

rystet hans rykte her hjemme, fikk det ingen konsekvenser i utlandet etter at bakgrunnen ble kjent.

Mens Hellems metode i denne sammenheng førte til et høyst beklagelig resultat, gav den helt skjellsettende resultater for oppdagelsen av faktor R (5). Den ble helt overraskende funnet å være adenosindifosfat (ADP) av Anne Gaarder og medarbeidere ved Biokjemisk institutt, Universitetet i Oslo (6). ADP er den viktigste fysiologiske klumpingsfaktor, og dermed helt sentral både i hemostasen og i trombose-danningen. Dette var like sensasjonelt som oppdagelsen av koagulasjonsfaktorene, og gruppen kom på ny i fokus internasjonalt.

Personlige egenskaper

Owren var en praktisk mann også i dagliglivet. Han skrev godt, fulgte alltid logikken, som han var meget opptatt av. Det fikk vi erfare når våre manus kom tilbake – røde og omkalfatret til det ugjenkjennelige. Av natur var han sky og snakket lite om alminnelige ting – å fortelle en folkelig historie, kunne han ikke noe med. Kom samtalen over på noe annet enn fag, gled han ut. Han kunne le av en morsomhet, men ikke slå seg på knærne. Men vennlig og omtentksom var han, og når det gjaldt å bistå sine elever, det være seg privat eller faglig, var han raus. Minnet om PAO, uttalt med alle bokstaver, som ble vår måte å omtale ham på, sitter i oss med en spesiell følelse av takknemlighet og beundring (7).

Naturlig nok ble han innvalgt i en lang serie av lærde selskaper, mottok Jahreiprisen (1969), var Kommandør med stjerne av St. Olavs Orden (1970) og ble i utstrakt grad benyttet i organisasjoner, både hjemme og ute (8, 9).

Manuskriptet ble godkjent 26.10. 2005.

Litteratur

1. Stormorken H. The discovery of factor V: a tricky clotting factor. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 206–13.
2. Asselta R, Tenchini ML, Holme R et al. The discovery of Mary's mutation. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 397–8.
3. Owren PA. Parahæmophilia: hæmorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor. *Lancet* 1947; 249: 446–8.
4. Owren PA. The coagulation of blood: investigations on a new clotting factor. *Acta Med Scand* 1947; (suppl 194): 1–327.
5. Hellem AJ. The adhesiveness of human blood platelets in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; (suppl 12): 1–121.
6. Gaarder A, Jonsen J, Laland S et al. Adenosine diphosphate in red cells as a factor in adhesiveness of human blood platelets. *Nature* 1961; 192: 531–2.
7. Hjort PF. Minnetale over professor dr.med. Paul Arnor Owren holdt i den matematisk-naturvitenskapelige klasses møte den 11. april 1991. *Det Norske Videnskaps-Akademi Årbok* 1991. Oslo: Det Norske Videnskaps-Akademi, 1992: 178–82.
8. Stormorken H. Paul Arnor Owren: en medisinske mester. Asker: Tell Forlag, 2000.
9. Stormorken H. Paul A. Owren and the golden era of haemostasis. Oslo: Gazettebok, 2005.