



LÆKNABLAÐIÐ hefur komið út síðan 1915 og í þessum 100. árgangi blaðsins eru greinar sem ritstjórnin hefur kallað eftir af því tilefni. Höfundar greinanna skrifa um ýmis málfræði sem snerta lækna, félagsleg, söguleg og fræðileg.

Vísindi og nýsköpun í augsyn

Einar Stefánsson

prófessor í augnlækningum

ainarste@landspitali.is

Háskóli Íslands stóð fyrir fyrirlestraröð í hátíðasalnum um vísindi og nýsköpun á árinu 2013 og það kom í hlut undirritaðs að segja frá nýsköpun á sviði augnlækninga. Það varð síðan að ráði að birta fyrirlesturinn í *Læknablaðinu* og fylgir hann hér á eftir.

Það er komið á fjórða áratug síðan ég kom fyrst í þennan sal sem ungur læknanemi. Á þeim tíma voru ekki miklar vísindarannsóknir stundaðar við læknadeild og ég efast um að aðrar deildir Háskólans hafi gert mikið betur. Nýsköpun var sjaldan nefnd og orðið vísaði helst til ryðgaðra síðutogara sem hétu nýsköpunartogarar og voru keyptir til landsins af nýsköpunarstjórninni strax eftir stríð.

Ég minnst þess á námsárunum að hafa leitað með logandi ljósi að einhverjum tækifærum til að komast í vísindarannsóknir á einhverju sviði, mér var alveg sama hverju. Tækifærin voru ekki til staðar. Það var ekkert í gangi.

Bandaríkjadvöl

Að loknu læknanámi fór ég til Bandaríkjanna, í Duke-háskólann í Norður-Karólínu, í doktorsnám í lífeðlisfræði. Þetta var algjör umbreyting. Þetta var vísindastofnun, þarna voru vísindarannsóknir í hávegum hafðar og stundaðar af miklum krafti. Breytingin fólst ekki bara í vísindastarfinu sem slíku.

Það sem sló mig einna mest var munurinn á sjálfstrausti manna. Ef einhver kom með góða hugmynd við Háskóla Íslands á þessum tíma sögðu menn: Þetta er prýðishugmynd, það hlýtur einhverjum að hafa dottið þetta í hug í útlöndum áður. Í Bandaríkjunum var þessu öfugt farið, þar voru vísindamennirnir sannfærðir um eigin yfirburði og að okkar hugmyndir væru alltaf betri og frumlegri, hvort sem það var nú raunin eða ekki.

Vísindastarfið á augndeild Duke-háskólasjúkrahúsins var gríðarlega öflugt og við vorum í fremstu röð í heiminum á okkar sviði. Yfirlæknirinn Róbert Machemer (mynd 1) hafði þróað nýtt svið skurðlækninga, svonefndar glerhlaupsaðgerðir,¹ sem voru hrein bylting í meðferð augnsjúkdóma og eru notaðar um allan heim, þar á meðal hér í Reykjavík. Þannig var geysilega mikil ný-

sköpun sem fólst í rannsóknarstarfinu, ný tæki við augnaðgerðir voru þróuð og prófuð, og alls konar ný þekking varð til.²

Þessi tækniþróun var þó ekki notuð til viðskiptalegrar nýsköpunar. Menn voru ekki að stofna fyrirtæki, taka einkaleyfi eða á annan hátt að tryggja sér viðskiptalega hagsmuni á grundvelli vísindarannsóknanna. Róbert Machemer, sem sennilega var mesti frumkvöðull heims á sviði augnlækninga á þessum árum, sá enga ástæðu til að stuðla að viðskiptaþróun. Ég minnst einu sinni í samtali að hann talaði heldur niðrandi um kollega okkar sem var að baslast við að taka einkaleyfi og reyna að græða á uppfinningum sínum.

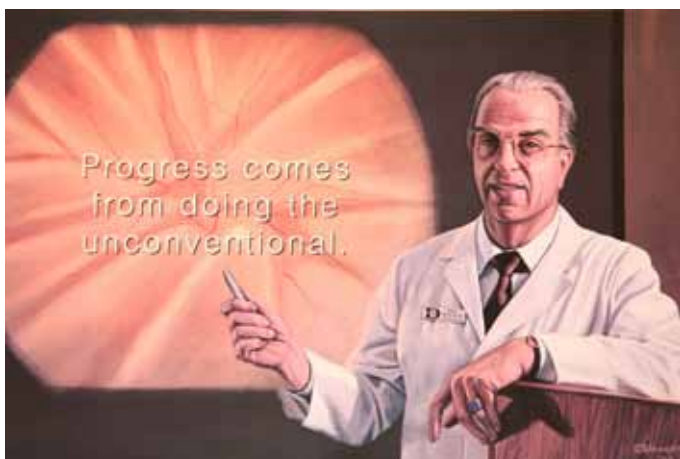
Um tíma starfaði ég á National Eye Institute, sem er hluti af NIH, Heilbrigðisrannsóknastofnun Bandaríkjanna.³ Þar var beinlínis bannað að taka einkaleyfi og fjárnýta uppgötvanir. Ég held að þetta hafi verið nokkuð dæmigert fyrir andrúmsloftið á sviði læknisfræði í Bandaríkjunum á þessum tíma. Það þótti göfugt að stunda hreinar og tærar vísindarannsóknir og menn litu á iðnaðinn sem óhreinu börnin hennar Evu. Á þessu voru þó vissulega undantekningar sem með tímanum urðu meira og meira áberandi.

Römm er sú taug, sem rekka dregur föðurtúna til

Ég starfaði í Bandaríkjunum allan 9. áratuginn og kom aftur til starfa við Háskóla Íslands í kringum 1990. Háskólinn, að minnsta kosti læknadeild, hafði breyst verulega á þessum 10 árum. Alvöru vísindarannsóknir voru komnar í gang á sumum sviðum og vindurinn blés með vísindum. Fyrstu nýsköpunarfyrirtækin voru að líta dagsins ljós, eins og Marel, Hafmynd, Flaga og fleiri fyrirtæki sem uxu beint eða óbeint úr jarðvegi Háskólans.

Gamall kennari minn og kollegi í læknadeild, Magnús Jóhannsson prófessor, benti mér á að Þorsteinn Loftsson prófessor í lyfjafræði væri að vinna með athyglisverðar lyfjaferjur sem gætu hentað fyrir augnlyf. Ég hringdi í Þorstein og bauð honum að halda fyrirlestur á augndeildinni og þannig hófst samstarf okkar Þorsteins við vísindarannsóknir og nýsköpun á sviði augnlyfja, sem hefur nú staðið á þriðja áratug.

Cyclodextrín-sameindin sem Þorsteinn vann með hentaði einstaklega vel sem lyfjaferja fyrir augað og samstarf okkar varð mjög árangursríkt þar sem hann sá um grunnrannsóknir og ég um klínískar rannsóknir á ýmsum augnlyfjum (mynd 2).⁴



Mynd 1. Teikning af dr. Róbert Machemer (1933-2010) sem er í fundarsal augneiddar Landspítalans. Hann var helsti upphafsmaður glerhlaupsaðgerða.

Við höldum að við hefðum sigrað heiminn nokkrum árum seinna þegar Merck lyfjafyrirtækið sem á þeim tíma var stærsta lyfjafyrirtæki heims vildi gera stóran samning um eitt lyfjaformið sem við vorum að vinna með. Segja má að það hafi verið fyrstu stóru vonbrigðin í minni nýsköpunarsögu þegar Merck hætti við á síðustu metrunum. Ég lærði það þarna að halda ró minni þó að maður væri um það bil að sigra heiminn.

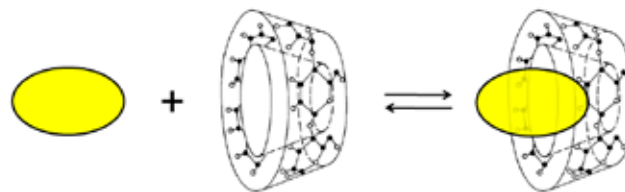
Sprotafyrirtækið okkar hét Cyclops (mynd 3) annars vegar eftir grísku goðsagnarverunni og hins vegar af því að við vorum að vinna með Cyclodextrín og Ophthalmos (auga).

Sprotafyrirtækið hélt áfram og lofaði góðu og undir lok tíunda áratugarins keypti Íslensk erfðagreining fyrirtækið með manni og mús. Verðið var greitt alfarið í hlutabréfum og því miður áttum við megnið af þeim hlutabréfum ennþá þegar Íslensk erfðagreining fór á hausinn allmörgum árum síðar. Þetta var kannski annar stóri lærdómurinn: Að hafa vit á því að innbyrða aflann að minnsta kosti að hluta til þegar hann er kominn í nótna.

Það var nokkrum árum seinna að Þorsteinn fann upp á því að búa til nanó-agnir úr Cyclodextrín-sameindunum og þetta reyndist stórt framfaraspor sem nýttist vel til augnlyfjaþróunar. Við stofnuðum nýtt fyrirtæki, Oculis ehf, og okkur tókst að þróa mjög áhugaverð lyfjaform á grunni nanó-agnanna. Við gerðum grunnrannsóknir og dýratilraunir hér í Reykjavík, en leituðum samstarfs við erlenda kollega um frekari klínískar rannsóknir. Gamlir vinir mínir í Japan framkvæmdu rannsókn þar sem þeir prófuðu augndropana okkar við sjónhimnubjúg í sykursýki, sem er ein af algengustu orsökum blindu í heiminum.⁵

Þeir sýndu fram á að það mætti bæta sjónina og minnka bjúgin með augndropunum einum saman, þar sem ella er gefið lyf sem sprautað er inn í augað með sprautunál (mynd 4).

Í framhaldinu hafa kollegar og vinir víða um heim gengið til samstarfs við okkur og eru klínískar rannsóknir nú í gangi eða að fara af stað í Ísrael og Japan, Svíþjóð, Þýskalandi og Hollandi, svo nokkur lönd séu nefnd. Enn og aftur eru stóru alþjóðlegu lyfjafyrirtækin farin að veita þessu athygli og við erum aftur farin að tala um tugi milljóna dollara (mynd 5). Í ljósi sögunnar höldum við þó ró okkar og vitum að kálið er ekki sopið þótt í ausuna sé



Mynd 2. Cyclodextrín-sameind (sílinder) og lyfjasameind (gul) mynda fléttu. Cyclodextrínsameindin verkar sem ferja sem flytur lyfjasameindina nær takmarki sínu.



Mynd 3. Gríska goðsagnapersónan Cyclops.

komið. Samstarf okkar Þorsteins hefur verið árangursríkt bæði á sviði nýsköpunar og akademískra vísinda.^{6,7}

Margir meistara- og doktorsnemar hafa stundað rannsóknir á þessu sviði og varið meistara- og doktorsritgerðir, flestar frá lyfjafræðideild.⁸

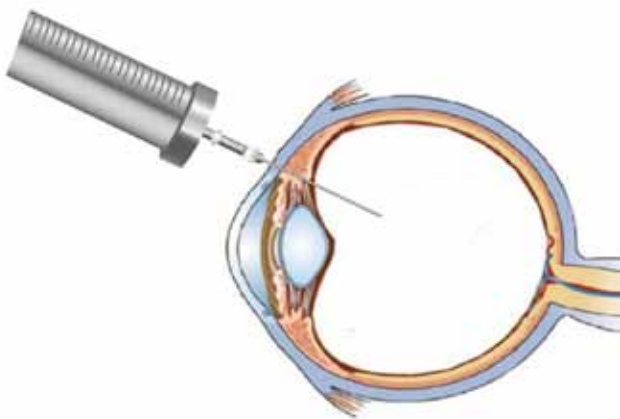
Súrefnisrannsóknir

Rannsóknir mínar í Bandaríkjunum snerust að verulegu leyti um súrefnisefnaskipti í auganu og augnsjúkdóm í sykursýki.^{9,10}

Augnsjúkdómur í sykursýki er ein af algengustu orsökum blindu í heiminum og með því að sykursýki er í hröðum vexti um allan heim er þetta ein helsta orsök blindu í heiminum. Ég hef haldið áherslunni á augnsjúkdóm í sykursýki alla tíð, bæði vísindalega og í mínu starfi sem augnlæknir. Augnlyfin sem við Þorsteinn vorum að þróa beindust meðal annars að augnsjúkdómi í sykursýki og súrefnisrannsóknirnar snerust að töluverðu leyti um það líka.

Súrefnisrannsóknirnar leiddu okkur til þess að rannsaka lífeðlisfræði glerhlaups augans og segja má að við höfum opnað það rannsóknasvið. Glerhlaupið er seigt gel sem fyllir augað að innan og temprar flutning efna milli einstakra vefja og milli hluta sjónhimnu. Við grófum upp gamla kennisetningu úr doktorsritgerð Alberts Einstein,¹¹ Stokes-Einstein jöfnuna, sem segir að flutningur efna með sveimi (*diffusion*) sé línulega háður seigjustigi efnisins sem sveimunin fer um.¹²

Sama gildir um vökvaflæði. Þessar kennisetningar dugðu vel til að skýra rannsóknaniðurstöður okkar og varpa skíru ljósi á hlutverk glerhlaupsins í lífeðlisfræði augans. Okkur tókst að skilja hvernig glerhlaupsaðgerðir og náttúruleg glerhlaupslos hafa áhrif á sjúkdómsferli og aldurshrörunun augans (mynd 6).^{13,14}



Mynd 4. Ýmsar aðferðir eru notaðar til að sprauta lyfjum eða setja lyfjahylki inn í auga. Algengast er að sprauta lyfjum beint inn í glerhlaup augans, en einnig er lyfjum sprautað undir slímhúð augans utan á augnknettinum. Loks er lyfjahylkjum komið fyrir inni í auganu og gefa þau frá sér lyf smám saman. Mynd: Árni Collett.

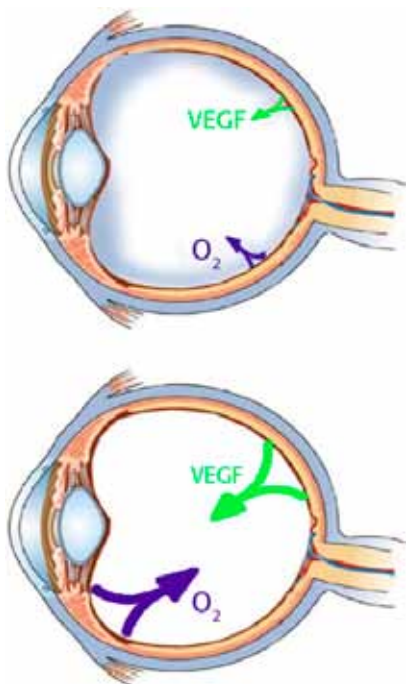
Árið 1996 fékk ég símtal frá kollegum við Kaupmannahafnarháskóla sem höfðu áhuga á því að rannsaka súrefnisefnaskipti sjónhimnu augans og áhrif tiltekins glákulyfs. Við Þór Eysteinnsson lífeðlisfræðingur skelltum okkur til Kaupmannahafnar með súrefnismælana okkar í ferðatösku og byrjuðum að mæla súrefni í dönskum svínunum.¹⁶

Aðstaðan til dýraránskna við Kaupmannahafnarháskóla var frábær, miklu betri en við höfðum á Íslandi og jafnvel betri heldur en bauðst í Bandaríkjunum. Verkefnið var gríðarlega skemmtilegt og árangursríkt.¹⁷

Að minnsta kosti þrjár doktorsnemar útskrifuðust frá Kaupmannahafnarháskóla út á þetta verkefni og við gerðum mjög áhugaverðar uppgötvanir um lífeðlisfræði augans.^{18,19}

Við gerðum okkur þó ljóst að rannsóknir á svínunum og eldri rannsóknir mínar á köttum og öpum dugðu ekki til að skilja sjúk-

Mynd 6. Myndin sýnir flutning á sameindum, svo sem súrefni O_2 og vascular endothelial growth factor, VEGF, í eðlilegu auga (ofar) og auga eftir glerhlaupsáðgerð (neðar).¹⁵ Aukinn flutningur súrefnis eftir glerhlaupsáðgerð veldur skýmyndum á augasteini. Aukinn flutningur á súrefni og VEGF eftir glerhlaupsáðgerð eða náttúrulegt glerhlaupslos dregur úr nýæðamyndum og sjónhimnubjúg í sykursýki og augnbotnahrörnun. Mynd: Árni Collett.



dóma í mönnum. Við sáum þörf á því að þróa tækjabúnað til þess að geta gert súrefnismælingar í augum manna en engin slík tæki voru til á þessum tíma.

Súrefnismælir fyrir mannsauga

Það var um þetta leyti að Bandaríska geimferðastofnunin NASA ákvað að halda málþing í þeim tilgangi að nýta tækni, sem NASA hafði þróað til augnlækninga og augnrannsóknna. Ég var svo heppinn að vera boðið á þetta málþing. Einn af fyrirlesurum NASA fjallaði um fjarkönnun á jörðinni úr gervihnöttum og skýrði vandlega út hvernig myndgreining og litrófsgreining var notuð til að greina ýmis smáatriði sem sáust á yfirborði jarðar úr gervihnöttum NASA. Ég sá það í hendi mér að þessi tækni gæti nýst til að greina smáatriði í augnbotni manna, enda þótt stærðarhlutföllin væru misjöfn. Sérstaklega átti þetta við litrófsgreiningu á myndum, hvort sem væru gervihnattamyndir af yfirborði jarðar eða af augnbotni.

Pegar heim var komið spurðist ég fyrir hvort einhver við Háskóla Íslands væri sérfræðingur á þessu sviði og var bent á dr. Jón Atla Benediktsson prófessor í verkfræðideild. Ég setti mig í samband við Jón Atla og hann tók mér vel og við gengum til samstarfs við það að þróa súrefnismæla fyrir augun²⁰ (mynd 7).

Ég hafði samband við dr. James Beach verkfræðing í Bandaríkjunum en hann hafði unnið með James Tiedemann, gömlum samstarfsmanni mínum og vini frá Duke háskólanum við það að reyna að þróa súrefnismæla fyrir augun. Jim gekk til samstarfs við okkur og nokkrum árum síðar flutti hann til Íslands og var í þrjú ár kennari í lífverkfræði við verkfræðideild Háskólans. Við fengum drjúgan stuðning frá Tækniþróunarsjóði og fleiri aðilum.

Þetta gekk skref af skrefi og um miðjan síðasta áratug stofnuðu við fyrirtækið Oxymap í samstarfi við tvo öflugum unga verkfræðingum sem eru enn þann dag í dag kjarninn í Oxymap, Gísli Hreinn Halldórsson og Róbert Arnar Karlsson. Hlutafélagið var í eigu stofnenda og lykilstarfsmanna auk þess sem Landspítalinn og Háskóli Íslands áttu nokkurn hlut líka í samræmi við þá aðstöðu sem þær stofnanir höfðu látið í té. Við höfum haft þessa reglu á með öll sprotafyrirtæki sem við höfum stofnað.

Á því góða ári 2008 gengu fjárfestar til liðs við Oxymap undir forystu Árna Þórs Árnasonar, sem nú er framkvæmdastjóri Oxymap, ásamt hópi fjárfesta og var Nýsköpunarsjóður þar á meðal. Oxymap framleiðir og selur súrefnismæla fyrir augnbotna og hefur vaxið ár frá ári og hefur nú selt súrefnismæla til fjögurra heimsálfa.

Á sama tíma höfum við haldið áfram öflugum rannsóknum á þessu sviði. Sveinn Hákon Harðarson^{21,22} varði doktorsritgerð um súrefnismælingar í augum í þessum sal í fyrra, Sindri Traustason í Kaupmannahöfn²³ og þrjár doktorsritgerðir til viðbótar eru í farvatninu,^{24,25} auk þess sem Jóna Valgerður Kristjánsdóttir lauk meistaraþráðu í fyrra við HÍ²⁶ og Ólöf Birna Ólafsdóttir í hitteðfyrra.²⁷

Sykursýki og upplýsingatækni

Þriðja fyrirtækið í þessum geira er dálítið öðruvísi en hin. Það vex að vísu út frá þessum meginstofni augnsjúkdóms í sykursýki, en með fremur óhefðbundnum hætti. Íslendingar hafa lengi verið í

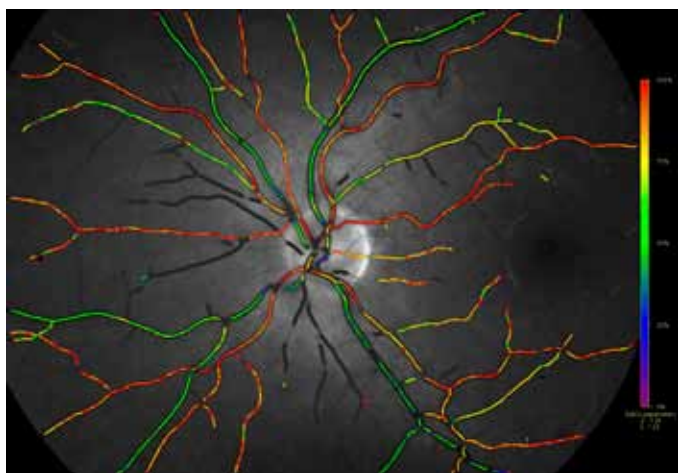


Mynd 5. Hugmynd að merki fyrir *Oculus*: „Á ég að gefa þér augndropa eða viltu að ég stingi nál í augað á þér?“ Myndinni er nappað frá James Bond mynd og verður vart séð hvort Bond heldur á skambyssu eða sprautunál.

forystu á heimsvísu hvað varðar forvarnir gegn sykursýkisblindu. Þórir Helgason sykursýkislæknir og kollegar mínir Guðmundur heitinn Björnsson og Friðbert Jónasson komu á reglubundinni skimun vegna augnsjúkdóms í sykursýki strax um 1980.²⁸

Eftir að ég kom heim frá Bandaríkjunum hófst ég handa við að rannsaka íslenska skimunarkerfið. Það var ljóst að skimun gegn augnsjúkdómi í sykursýki var gríðarlega öflug leið til að draga úr blindutíðni. Blindum meðal sykursjúkra fækkaði fjórfalt á áratugnum eftir 1980. Skimun og fyrirbyggjandi meðferð gegn augnsjúkdómi í sykursýki er eitt af þeim læknisverkum sem gefa mest lífsgæði fyrir minnstan kostnað. Jóhannes Kári Kristinsson augnlæknir varði doktorsritgerð á þessu sviði²⁹⁻³¹ og Eydís Ólafsdóttir augnlæknir er að leggja síðustu hönd á sína ritgerð um sykursýki og skimun.^{32,33}

Okkur var ljóst að það mætti gera enn betur. Skimun felst jú í því að skoða mjög marga til að finna fáa sem þurfa meðferðar við og í tilviki augnsjúkdóms í sykursýki þurfti á þessum tíma að



Mynd 7. Súrefniskort af eðlilegum augnbotni. Litaskalinn sýnir súrefnismettun, rautt er fullmettað, en fjólublátt er súrefnissnaútt. Slagæðlingarnir eru nær fullmettaðir og raudir, en bláæðlingarnir eru grænir, sem samsvarar 50-60% mettnun.

skoða 100 einstaklinga til að finna þrjá sem þurftu meðferðar við til að hindra sjóntap. Spurningin var hvernig hægt væri að bæta hlutfallið þannig að færri skoðanir skiluðu sama árangri.^{34,35}

Það sem var óvenjulegt við þetta var að við notuðum vísindalega aðferð til þess að draga úr kostnaði við heilbrigðisþjónustu. Vísindarannsóknir hafa venjulega verið notaðar til að gera heilbrigðisþjónustu betri og iðulega felst í því að heilbrigðisþjónustan verður umfangsmeiri og dýrari.³⁶

Nú vildum við snúa dæminu við og leita leiða til að draga úr kostnaði, án þess að það kæmi niður á gæðum þjónustunnar eða árangri. Við vorum að vinna í þessu á árinu eftir hrun og ég skal ekki segja hvort það átti þátt í þessum hugrenningum okkar.

Það var þegar vitað hvaða áhættuþættir stýrðu þróun augnsjúkdóms í sykursýki. Þarna var um að ræða hversu lengi einstaklingur hafði verið með sykursýki, hversu hár blóðsykurinn og blóðþrýstingurinn var og svo framvegis. Þessir áhættuþættir höfðu allir verið útlistaðir vandlega í stórum alþjóðlegum faraldsfræðilegum rannsóknum og sömuleiðis höfðum við upplýsingar um það frá okkar eigin gögnum hér á Íslandi.³⁷

Galdurinn fólst í því að reikna alla þessa áhættuþætti saman í réttum hlutföllum til að reikna út heildaráhættu hvers einstaklings.

Ég setti mig í sambandi við hjónin Thor Aspelund stærðfræðing og Örnú Guðmundsdóttur sykursýkislækni og fékk þau til samstarfs ásamt fleirum. Thor hafði áður staðið að því að búa til áhættureiknivél Hjartaverndar og var því vel inni í áhættureikningum. Það tókst á tiltölulega skömmum tíma að setja saman áhættureiknivél og búa til hugbúnaðarpakka í kringum hana, *risk.is* og *retinarisk.com*.³⁸

Í samstarfi við Toke Bek prófessor í Árósum prófuðum við vélna á dönskum sykursýkissjúklingum og þá kom í ljós að það mátti ná sama árangri við blinduvarnir í sykursýki með næstum 60% færri skoðunum. Það er að segja það mátti minnka kostnaðinn við þessa tegund heilbrigðisþjónustu um meira en helming án þess að það kæmi niður á árangri.

Þetta gefur kost á verulegum sparnaði í heilbrigðisþjónustu. Til dæmis í Bretlandi þar sem 2½ milljón sykursjúkra er skimuð einu sinni á ári er kostnaðurinn í kringum 75 milljónir punda á ári og þennan kostnað mætti helminga með okkar aðferð. Heildarfjöldi sykursjúkra í heiminum er meira en hundrað sinnum meiri og þannig gæti sparnaður heimsins verið 3-4 milljarðar punda ef okkar aðferð yrði fullnýtt. Hér er því um að ræða gríðarlega sparnaðarmöguleika í heilbrigðisþjónustu. Þarna stofnuðum við líka lítið fyrirtæki og með hjálp fjárfesta í vindahópnum og styrkja frá Tækniþróunarsjóði og öðrum gátum við náð saman öflugum hópi ungs fólks sem hefur þróað þetta áfram og markaðssett.

Fyrirtækið er sömuleiðis farið að vinna að svipuðum aðferðum við meðferð hækkaðs blóðþrýstings og við sjáum fyrir okkur að þessa aðferð megi nota í fjölmörgum langvinnum sjúkdómum og þannig lækka verulega kostnað við heilbrigðisþjónustu á heimsvísu. Það gefur möguleika á raunverulegri hagræðingu sem nemur stjarnfræðilegum upphæðum á heimsvísu. Við erum í viðræðum við allmarga aðila víða um heim um nýtingu á þessari upplýsingatækni.

Hátíðasalur Háskólans minnir okkur á skyldur okkar og áherslur með ljóðlinum Jónasar Hallgrímssonar yfir innganginum:

*Vísindin efla alla dáð,
orkuna styrkja, viljann hvessa,
vonina glæða, hugann hressa,
farsældum vefja lýð og láð.*

Skyldur okkar sem vísindamanna eru margþættar. Hefðbundna háskólahlutverkið er að afla nýrrar þekkingar og miðla henni til nemenda og almennings. Nýsköpunarhlutverkið, það er að nýta vísindalega þekkingu til atvinnu- og verðmætasköpunar, er tiltölulega nýtilkomið hér á Íslandi.

Síðasta ljóðlína Jónasar: „farsældum vefja lýð og láð“ vísar kannski til þessa hlutverks vísindanna. Vísindaleg nýsköpun er ein meginundirstaða hagsældar nútímaþjóðfélaga. Bandaríska viðskiptaráðuneytið áætlað að tækniþróun og nýsköpun standi undir 75% af vexti þjóðarþúsins frá stríðslokum. Hlutverk Háskóla Íslands og okkar sem vísindamanna er meðal annars að finna og skapa tækifæri til nýsköpunar í atvinnulífi og verðmætasköpunar fyrir okkur öll. Framtíð íslensks þjóðarþús á nokkuð undir því að okkur takist vel til.

Heimildir

- Machemer R. [Development of pars plana vitrectomy. My personal contribution]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1995; 207: 147-61. Review. German.
- Stefánsson E, Machemer R, de Juan E Jr, McCuen BW 2nd, Peterson J. Retinal oxygenation and laser treatment in patients with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 36-8.
- Stefánsson E, Wilson CA, Schoen T, Kuwabara T. Experimental ischemia induces cell mitosis in the adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1050-5.
- Kristinsson JK, Fridriksdóttir H, Thórisdóttir S, Sigurdardóttir AM, Stefánsson E, Loftsson T. Dexamethasone-cyclodextrin-polymer co-complexes in aqueous eye drops. Aqueous humor pharmacokinetics in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37:1 199-203.
- Tanito M, Hara K, Takai Y, Matsuoka Y, Nishimura N, Jansook P, et al. Topical dexamethasone-cyclodextrin microparticle eye drops for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7944-8
- Jóhannesson G, Moya-Ortega MD, Asgrímsdóttir GM, Lund SH, Thorsteinsdóttir M, Loftsson T, et al. Kinetics of -cyclodextrin nanoparticle suspension eye drops in tear fluid. *Acta Ophthalmol* 2013. doi: 10.1111/aos.12334. [Epub ahead of print]
- Jóhannesson G, Kurkov SV, Jansook P, Loftsson T, Stefánsson E, Gudmundsdóttir BS, et al. -Cyclodextrin nanoparticle eye drops with dorzolamide: effect on intraocular pressure in man. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30: 35-41.
- Jansook P, Muankaew C, Stefánsson E, Loftsson T. Development of eye drops containing antihypertensive drugs: formulation of aqueous irbesartan/ CD eye drops. *Pharm Dev Technol* 2014. [Epub ahead of print]
- Stefánsson E, Landers MB 3rd, Wolbarsh ML. Oxygenation and vasodilatation in relation to diabetic and other proliferative retinopathies. *Ophthalmic Surg* 1983;14: 209-26.
- Stefánsson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 364-80.
- Einstein A. On the Movement of Small Particles Suspended in Stationary Liquids Required by the Molecular-Kinetic Theory of Heat. *Ann der Physik* 1905; 17: 549-60.
- Gísladóttir S, Loftsson T, Stefánsson E. Diffusion characteristics of vitreous humour and saline solution follow the Stokes Einstein equation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 1677-84.
- Stefánsson E, Geirsdóttir A, Sigurdsson H. Metabolic physiology in age related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30: 72-80.
- Stefánsson E. Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 147-63.
- Stefánsson E. Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 147-63.
- Stefánsson E, Jensen PK, Eysteinnsson T, Bang K, Kiilgaard JF, Dollerup J, et al. Optic nerve oxygen tension in pigs and the effect of carbonic anhydrase inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2756-61.
- Stefánsson E, Pedersen DB, Jensen PK, la Cour M, Kiilgaard JF, Bang K, et al. Optic nerve oxygenation. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 307-32.
- Pedersen DB, Stefánsson E, Kiilgaard JF, Jensen PK, Eysteinnsson T, Bang K, et al. Optic nerve pH and PO₂: the effects of carbonic anhydrase inhibition, and metabolic and respiratory acidosis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 475-80.
- Noergaard MH, Bach-Holm D, Scherfig E, Bang K, Jensen PK, Kiilgaard JF, et al. Dorzolamide increases retinal oxygen tension after branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 1136-41. doi: 10.1167/iovs.07-0508.
- Hardarson SH, Harris A, Karlsson RA, Halldorsson GH, Kagemann L, Rechtman E, et al. Automatic retinal oximetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5011-6.
- Hardarson SH. Retinal oximetry. *Acta Ophthalmol* 2013; 91 Thesis 2:1-47. doi: 10.1111/aos.12086.
- Hardarson SH. Retinal oximetry. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 489-90. doi: 10.1111/aos.12239.
- Traustason S, Kiilgaard JF, Karlsson RA, Hardarson SH, Stefánsson E, la Cour M. Spectrophotometric retinal oximetry in pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 2746-51. doi: 10.1167/iovs.12-11284.
- Geirsdóttir A, Hardarson SH, Olafsdóttir OB, Stefánsson E. Retinal oxygen metabolism in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 27-33.
- Olafsdóttir OB, Vandewalle E, Abegão Pinto L, Geirsdóttir A, De Clerck E, Stalmans P, et al. Retinal oxygen metabolism in healthy subjects and glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 329-33. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303162.
- Kristjansdóttir JV, Hardarson SH, Harvey AR, Olafsdóttir OB, Eliasdóttir TS, Stefánsson E. Choroidal oximetry with a noninvasive spectrophotometric oximeter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 3234-9. doi: 10.1167/iovs.12-10507.
- Vandewalle E, Abegão Pinto L, Olafsdóttir OB, Stalmans I. Phenylephrine 5% added to tropicamide 0.5% eye drops does not influence retinal oxygen saturation values or retinal vessel diameter in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 733-7.
- Danielsen R, Jónasson F, Helgason T. Prevalence of retinopathy and proteinuria in type 1 diabetics in Iceland. *Acta Med Scand* 1982; 212: 277-80.
- Kristinsson JK, Hauksdóttir H, Stefánsson E, Jónasson F, Gíslason I. Active prevention in diabetic eye disease. A 4-year follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 249-54.
- Kristinsson JK, Stefánsson E, Jónasson F, Gíslason I, Björnsson S. Screening for eye disease in type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72: 341-6.
- Kristinsson JK, Stefánsson E, Jónasson F, Gíslason I, Björnsson S. Systematic screening for diabetic eye disease in insulin dependent diabetes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72: 72-8.
- Olafsdóttir E, Andersson DK, Dedorsson I, Stefánsson E. The prevalence of retinopathy in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 133-7. doi: 10.1111/aos.12095.
- Olafsdóttir E, Andersson DK, Stefánsson E. The prevalence of cataract in a population with and without type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 334-40.
- Kristinsson JK, Gudmundsson JR, Stefánsson E, Jónasson F, Gíslason I, Thórsson AV. Screening for diabetic retinopathy. Initiation and frequency. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 525-8.
- Olafsdóttir E, Stefánsson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1599-601.
- Stefánsson E. Man versus machine: is technology a blessing or a barrier in screening for diabetic eye disease? *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 643-4.
- Stefánsson E, Bek T, Porta M, Larsen N, Kristinsson JK, Agardh E. Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 374-85.
- Aspelund T, Thornórisdóttir O, Olafsdóttir E, Gudmundsdóttir A, Einarssdóttir AB, Mehlsen J, et al. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2011; 54: 2525-32. doi: 10.1007/s00125-011-2257-7.