

Occhio_Bionico

Retina artificiale con SiPM

**Proposta esperimento
Successore di SPEye**

05 luglio 2023

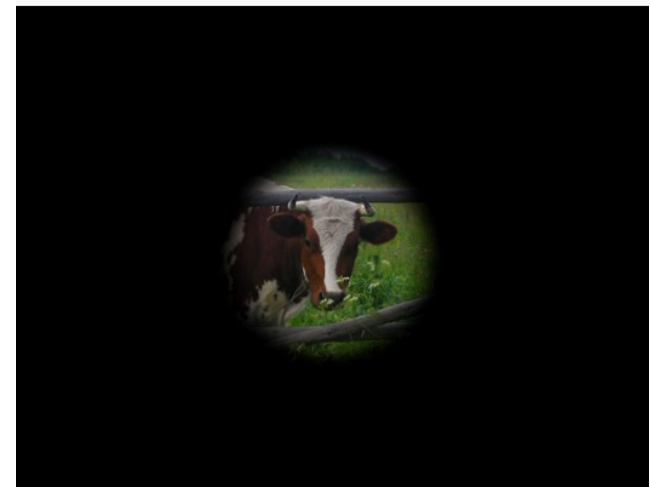
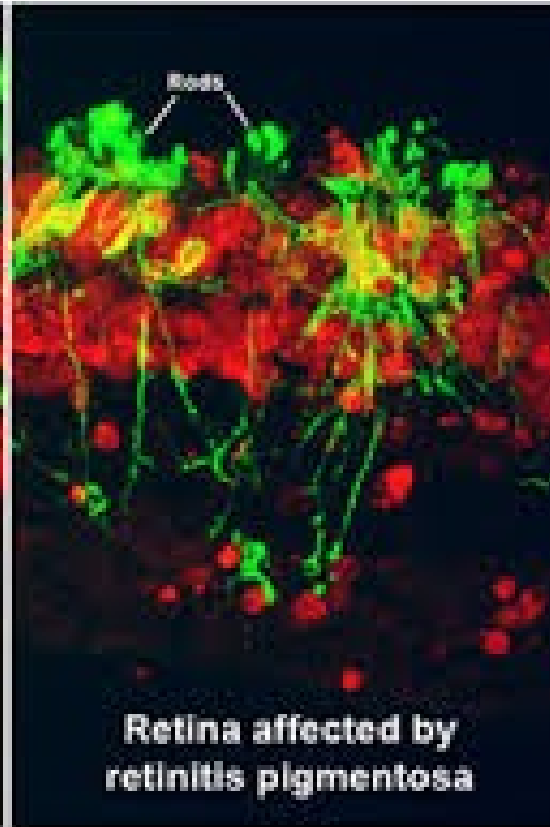
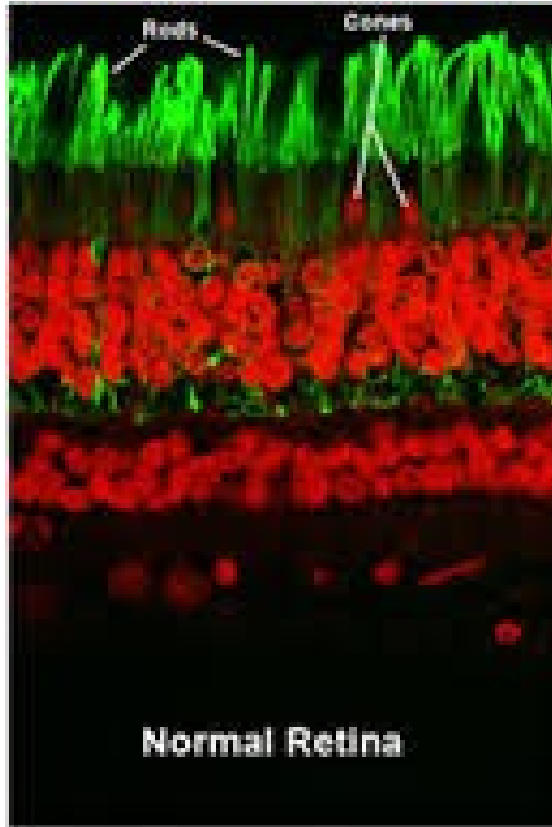
**Paolo W. Cattaneo a nome del gruppo Occhio_Bionico
Sezioni Pavia, Genova**

Retinite pigmentosa

La retinite pigmentosa è una malattia degenerativa della retina di natura genetica che porta gradualmente alla perdita graduale della vista, partendo dalla vista periferica, a causa della degenerazione di coni e bastoncelli fino alla cecità.

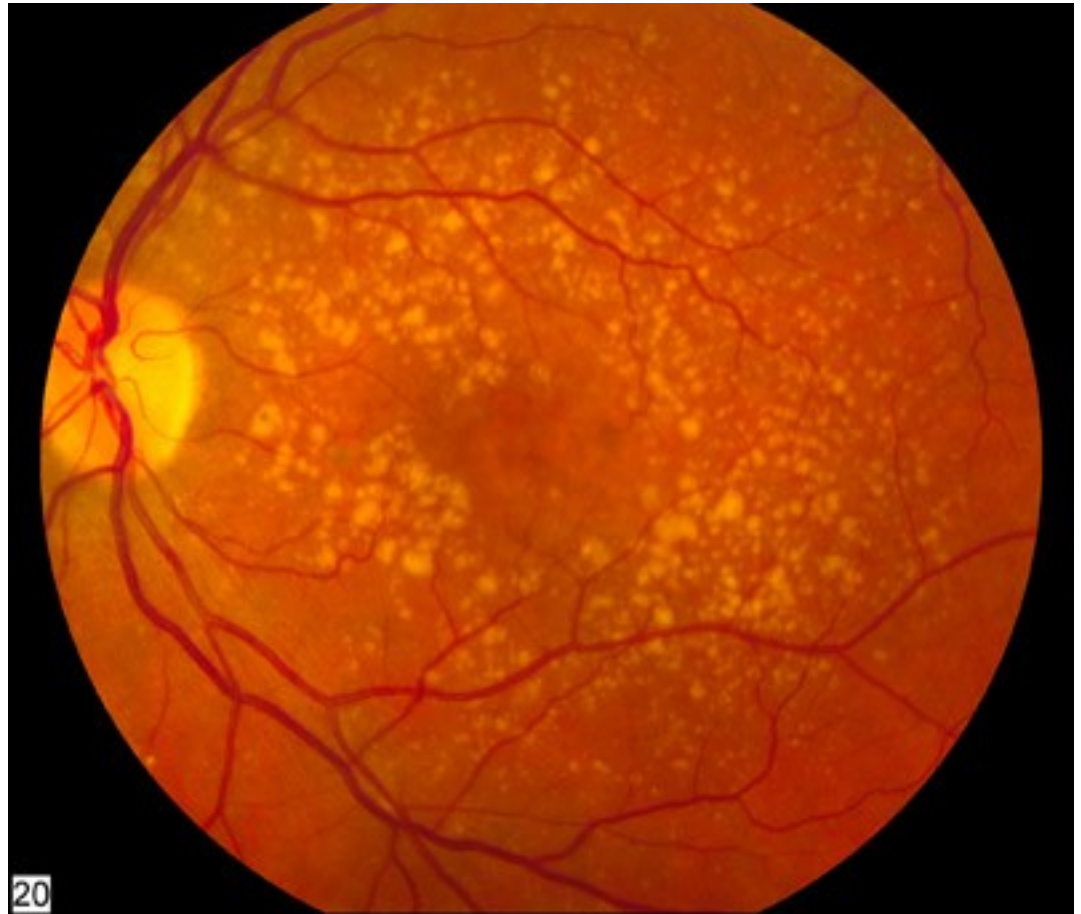
Colpisce circa 1/4000 persone. Non ci sono cure.

Visione a tunnel



Choroidermia e Degenerazione Maculare

Degrado della retina si ha anche con la Coroidermia (più rara) e con la degenerazione maculare connessa all'età (AMD) che colpisce fino al 12% della popolazione oltre gli 80 anni.



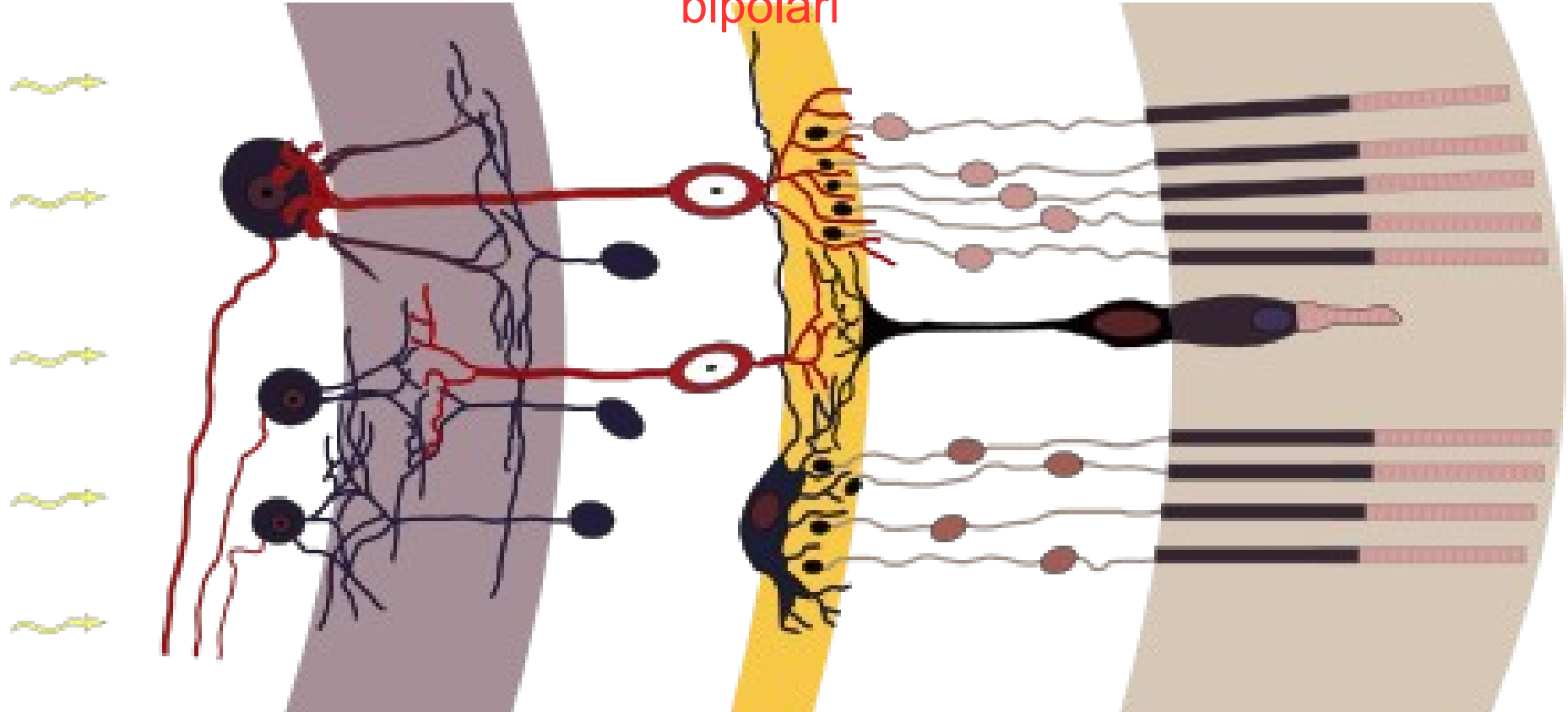
Retina

Luce

Cellule gangliari

Cellule orizzontali/
bipolari

Coni e bastoncelli



Nervo ottico

Retina artificiale (protesi visuale)

Per alcune malattie una protesi visuale è l'unica soluzione per recuperare parzialmente la vista.

Le protesi si dividono in:

- Epiretiniche: sopra lo strato più interno della retina
- Subretiniche: tra la retina e la coroide
- Supracoroidali: tra la coroide e la sclera

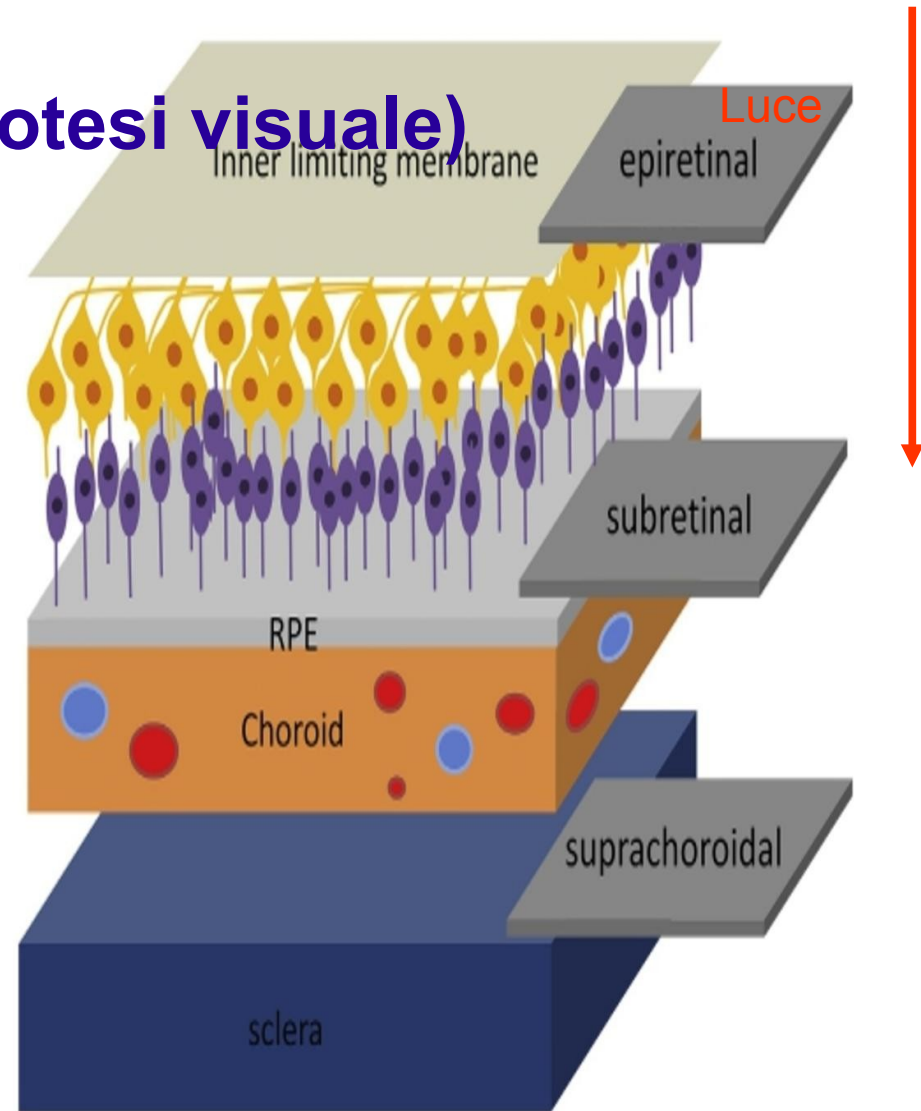
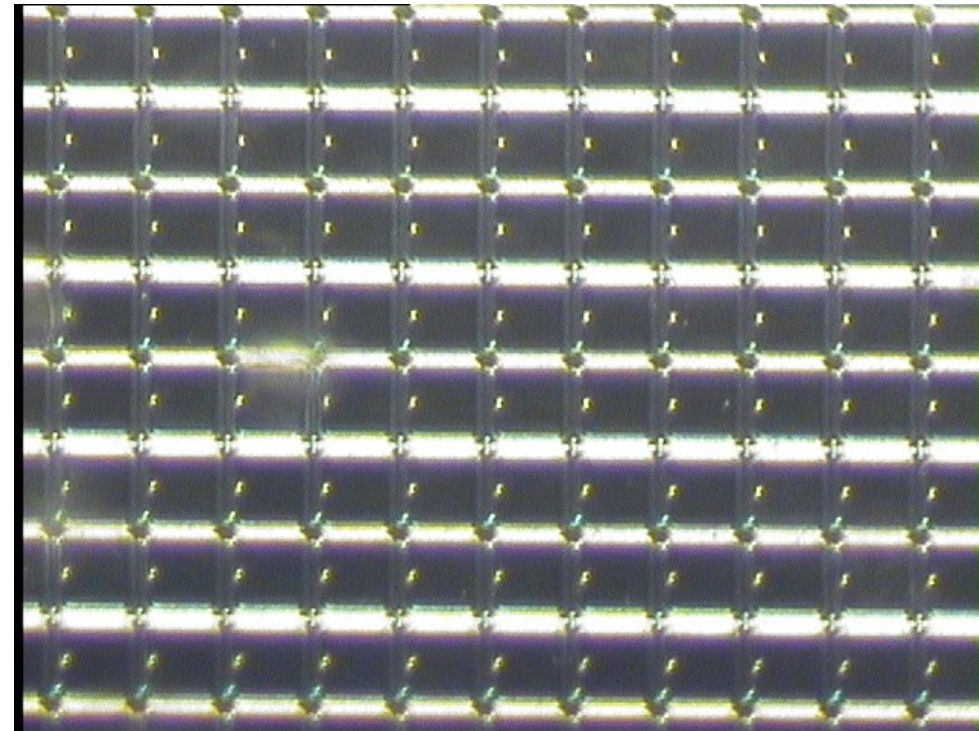
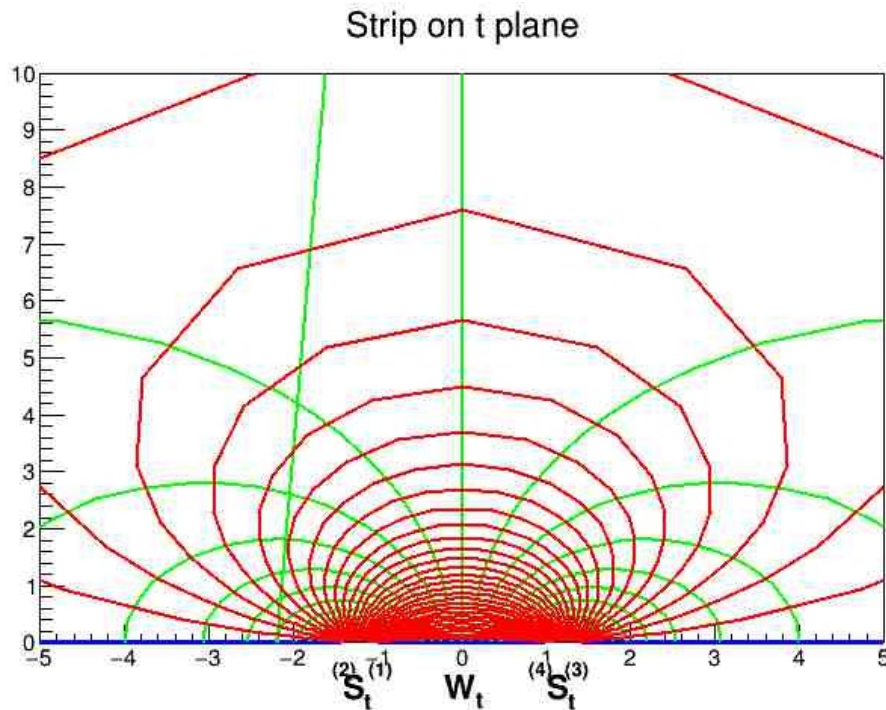


Fig. 3. Illustration of the implantation sites of the epiretinal, subretinal and supra-choroidal prostheses. Ganglion cells (yellow) and bipolar cells (purple) are shown and damaged/eliminated photoreceptors are not shown.

SiPM come retina artificiale

Il campo elettrico generato da una valanga indotta da fotoni induce un campo elettrico nell'aria/acqua/tessuto che può indurre un segnale nei neuroni ancora integri nella retina.

Le singole celle della matrice dei SiPM sostituiscono i coni e i bastoncelli degenerati.



SPEye Risultati fino 2023

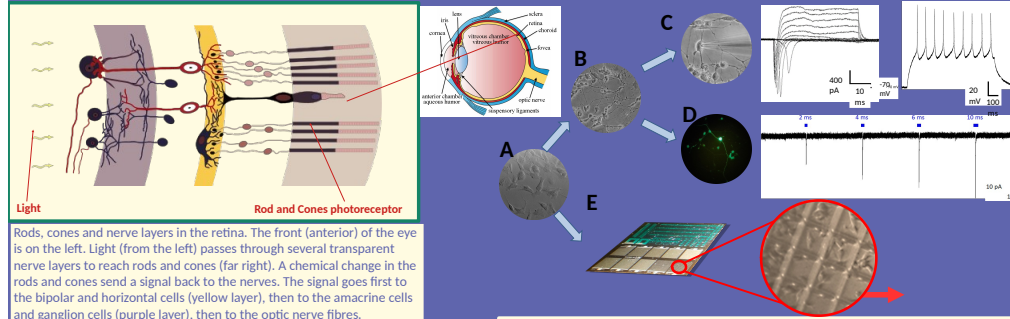
- Sistema per il test di interfaccia con tessuto biologico pronto
- SiPM isolati alimentati per funzionamento in acqua salina
- Caratterizzazione ottica SiPM
- Necessità di usare SiPM ‘nudi’ senza resina
- Cellule piastrate con successo sui SiPM
- Simulazioni del neurone stimolato da segnali svolte
- Progetto dell'alimentatore pronto. Da costruire entro l'anno.
- Contatti con FBK finalizzati al design custom dell'array SiPM

Visual prosthesis based on Silicon PhotoMultipliers: the SPEye project

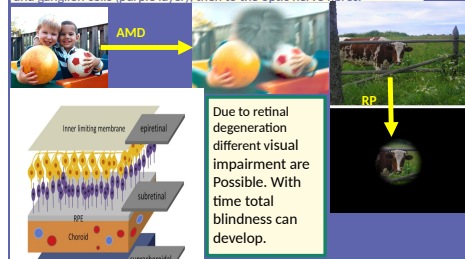
P.W. Cattaneo(a) on behalf of the SPEye collaboration Contact: paolo.cattaneo@infn.pv.it
 (a) INFN Pavia (b) The University of Pavia (c) INFN Genova (d) The University of Genova



Abstract: Several retinal degenerative diseases like age-related macular degeneration (AMD) and retinitis pigmentosa (RP) cause total or partial blindness to about 1 over 4000 people in the world for a total of ~1.5 million. Those diseases cannot be cured, the only possible improvement of life quality for the people affected is a visual prosthesis compensating the retinal damage. Such devices have been developed with interesting but limited results. We suggest an improved version based on subretinal implantation of SiPM arrays which should be able to stimulate the healthy part of the retina at low power and high visual acuity.



Rods, cones and nerve layers in the retina. The front (anterior) of the eye is on the left. Light (from the left) passes through several transparent nerve layers to reach rods and cones (far right). A chemical change in the rods and cones send a signal back to the nerves. The signal goes first to the bipolar and horizontal cells (yellow layer), then to the amacrine cells and ganglion cells (purple layer), then to the optic nerve fibres.

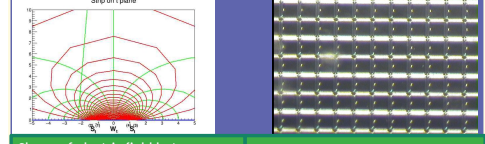


Due to retinal degeneration different visual impairment are possible. With time total blindness can develop.

Visual prostheses can be epiretinal, subretinal or subchoroidal. SPEye goal is to develop a subretinal prosthesis that allows to exploit the healthy retinal cells leading to the optical nerve.

SiPM array as visual prosthesis

The diseases induced blindness is due to the rod and cone failure. They can be chirurgically replaced by other photodetectors inducing directly electrical signals to the innermost retina cells (horizontal, bipolar, amacrine, ganglion). SiPMs are interesting candidates because of their large internal amplification inducing large localized electric field even for low intensity light and of the small cell down to $10 \times 10 \mu\text{m}^2$.



Shape of electric field between two adjacent SiPM array cells

- Items under study**
- SiPM Remote powering
 - Living cell deposition on SiPM
 - Characterization of response versus light power
 - Simulation of neuron response to SiPM stimulation
 - Mechanical matching of flat SiPM with spherical retina surface
 - Biocompatibility and SiPM operation in physiological solution

The remote power system The remote power circuit has been designed and simulated. Tests will start soon.

Cells survival on SiPM and functional characterization of differentiated SHSY-5Y cells.

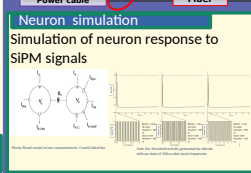
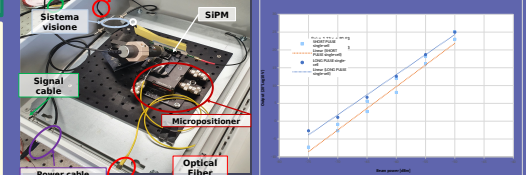
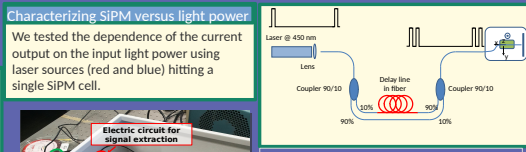
A) Undifferentiated SHSY-5Y cells have been plated and cultured on a 35 mm Petri dish.

B) Following differentiation towards a neuronal phenotype.

C) Differentiated cells have been characterized by patch-clamp technique showing typical Na^+ and K^+ currents (left panel) and the ability to fire action potentials (right panel).

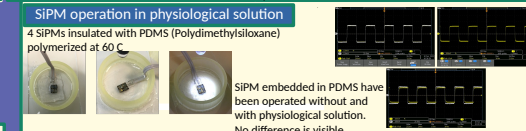
D) Following expression of Channelrhodopsin2 on plasma membrane, these cells could be activated by light (optogenetic stimulation) using LED light pulses at 470 nm with increasing duration 2-10 ms. The optostimulated cells generate a negative Na^+ current which intensity is proportional to the duration of the stimulus.

E) Ability of SHSY-5Y cells to survive on a SiPM tested by culturing them directly on a chip surface. The undifferentiated cells survive for almost 7 days as visible in a 4x magnification.



Mechanical match

Large flat SiPMs poorly match the retinal spherical surface. Better match can be a set of small SiPMs connected together and suitably arranged.



SiPM embedded in PDMS have been operated without and with physiological solution. No difference is visible.

Web site
 The project web site is <https://speye.unipv.it/>

SPEye Risultati fino 2023

Presentazione alla conferenza all'Elba

Volume 1048, March 2023, 167935

Presentazione progetto per PRIN PNRR (Novembre 2022):

(Dr. Paolo Spaiardi-Dr. Paolo Walter Cattaneo)

Borsista semestrale INFN (Dr. Arianna Trucco)

6 tesi triennali/magistrali ad ingegneria e biologia su questo progetto

Occhio Bionico Attività 2024

- Misure sull'alimentatore di SiPM a componenti discreti
- Progettazione e produzione dell'alimentatore integrato
- Test estesi della stimolazione di diverse tipi di cellule con diversi componenti (SiPM FBK/Hamamatsu, SPAD)
- Studi teorici con simulazioni e sperimentali con MEA delle risposte elettrofisiologiche cellulari
- Contatti con FBK finalizzati al design custom dell'array SiPM

Occhio_Bionico Anagrafica 2024

Paolo W. Cattaneo (res.)	PR (INFN Pavia)	20%
Andrea Rappoldi	PT (INFN Pavia)	10%
Ilaria Cristiani	PA (Uni Pavia Ing.)	30%
Piero Malcovati	PO (Uni Pavia Ing.)	30%
Paolo Minzioni	RU (Uni Pavia Ing.)	30%
Stefano Ramat	PA (Uni Pavia Ing.)	30%
Gerardo Biella	PA (Uni Pavia Fisiol.)	30%
Paolo Spaiardi	Ric (Uni Pavia Fisiol.)	30%
Arianna Trucco	Bors. (Uni Pavia Fisiol.)	100%
Paolo Massobrio	PA (Uni Genova Ing.)	30%
Totale FTE		3.4
Lab. Elettronica		2 mu
Lab. Meccanica		1 mu

Occhio_Bionico Richieste finanziarie Pavia 2024

MI per contatti gruppi di ricerca **2.5 ke**

Consumo

Acquisto SiPM/SPAD privi di finestra plastica **6.0 ke**

Metabolismo di laboratorio biologia **6.0 ke**

Ottiche di laboratorio (ingegneria) **2.0 ke**

Componenti discreti circuito di alimentazione **2.0 ke**

Run custom elettronica di test/alimentatori **20.0 ke**

Licenze software **36.0 ke**

Inventariabile **4.0 ke**

Microprobe amplificata per misura campo e.m. esterno delle
celle del SiPM risoluzione 20mm banda passante 100MHz **6.0 ke**

Totale **48.5 ke**

Occhio_Bionico Richieste finanziarie Genova 2024

MI per contatti gruppi di ricerca italiani	0.5 ke
Consumo	
Metabolismo di laboratorio (dispositivi, terreni di coltura, neuroni)	10.0 ke
Totale	10.5 ke

Consumo Genova 2024

- Dispositivi a matrici di microelettrodi (MEA) per la registrazione dell'attività elettrofisiologica (Multi Channel Systems) utilizzare per la misura. Costo ~300 euro/cad permettono di registrare da 60 o 120 elettrodi. Utilizzo di una decina per il 2020 non sono usa-e-getta, ma dopo alcuni utilizzi tendono a deteriorarsi **3.0k**
- Medium di cultura, fattori di crescita, antimitotici, ... tutto il materiale biologico per mantenere in vita le cellule sui MEA. Tenendo conto che almeno inizialmente ci sarà un po' di "spreco" dovendo utilizzare delle cellule nuove **3.5k**
- Anticorpi, marcatori, secondari. Al fine di verificare lo stato di salute delle reti, e per verificare otticamente la formazione di reti attive, marcatori per fluorescenza sono solitamente utilizzati **3.5k**

Occhio_Bionico Richieste finanziarie 2024-2025

	2024	2025
Missioni per contatti gruppi di ricerca italiani/esteri	3.0 k	3.0 k
Consumo	46.0 k	51.0 k
Metabolismo di laboratorio	20.0 k	20.0 k
Acquisto SiPM/SPAD commerciali	6.0 k	6.0 k
Run custom elettronica di test/alimentatori	20.0 k	0.0 k
Run custom SiPM	0.0 k	25.0 k
Licenze software	4.0 k	4.0 k
Inventariabile	6.0 k	0.0 k
Microprobe	6.0 k	0.0 k
Totale	59.0 k	58.0 k

Backup slides

Proposta di protesi subretinale

La tecnologia più prossima a questa proposta è la Alpha IMS.

In alternativa ai fotodiodi uso di SiPM (Silicon Photomultiplier)

arrays di alcuni mm² di SPAD (Single Photon Avalanche Diode)

in modalità Geiger con una amplificazione interna $\sim 10^{5-6}$.

La potenza richiesta è bassa può essere fornita dall'esterno con accoppiamento induttivo.

La tecnologia proposta migliora Alpha IMS nei seguenti punti:

- Niente preamplificatori grazie all'alto guadagno degli SiPM
- Minore potenza
- La miniaturizzazione degli elettrodi non richiede potenza addizionale
- Guadagno programmabile dall'esterno con la tensione V_{OV} .

Protesi artificiali

- Epiretiniche: sopra lo strato più interno della retina

● ARGUS (Second Sight Medical Product)

● IMI-IRIS (Intelligent Medical Implant-Intelligent Retinal Implant System)

● EPI-RET3 (EpiRetinal 3)

- Subretiniche: tra la retina e la coroide

● BRIP (Boston Retinal Implant project)

● ASR (Artificial Silicon Retina)

● PRIMA (Photovoltaic Retinal Implant)

● AlphaIMS (Retina Implant AG, Germany)

- Supracoroidali: tra lo coroide e la sclera

● STS (Suprachoroidal-Transretinal Stimulation)

● BVA (Bionic Vision Australia)

ARGUS (epiretinica)

Argus commercializzato da SecondSight.
Autorizzato in USA e in trail clinico in UE.
Immagine catturata da una telecamera
esterna che processa il segnale e lo invia
via wireless in un circuito con un impianto
epiretinico.
Recupero molto parziale della vista.

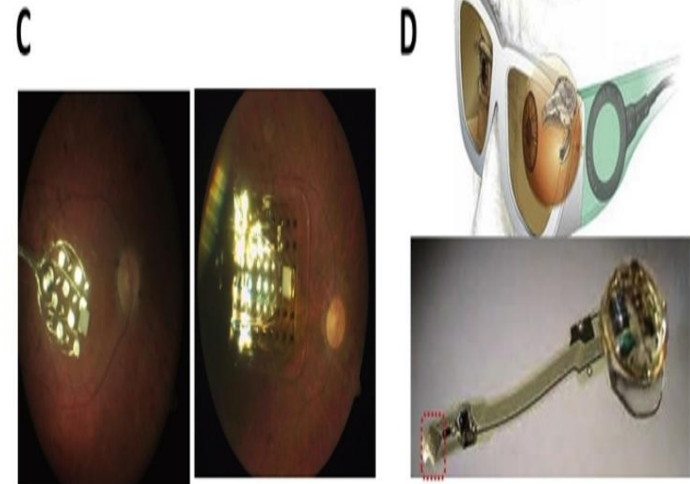
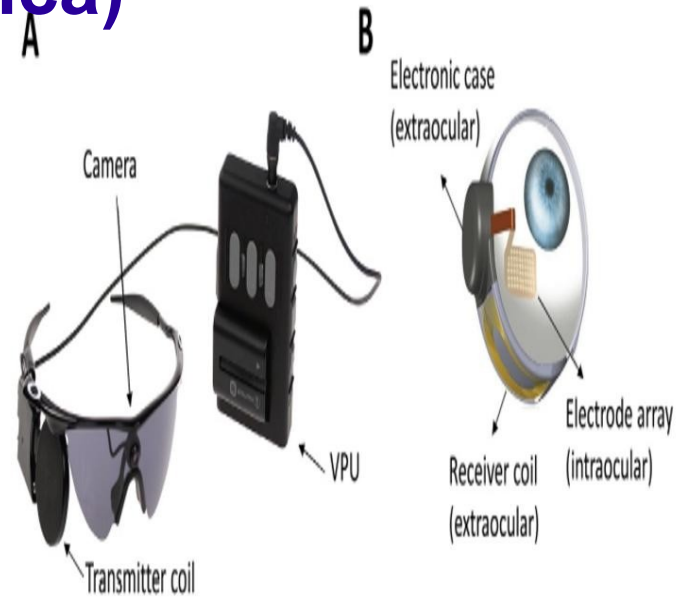
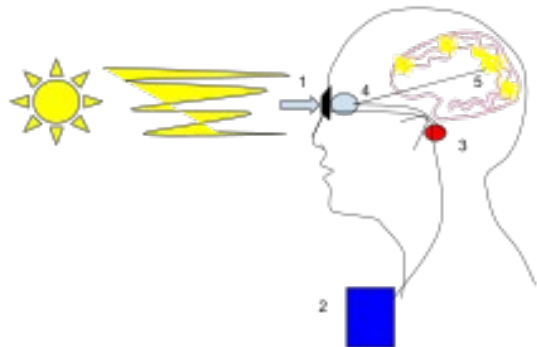
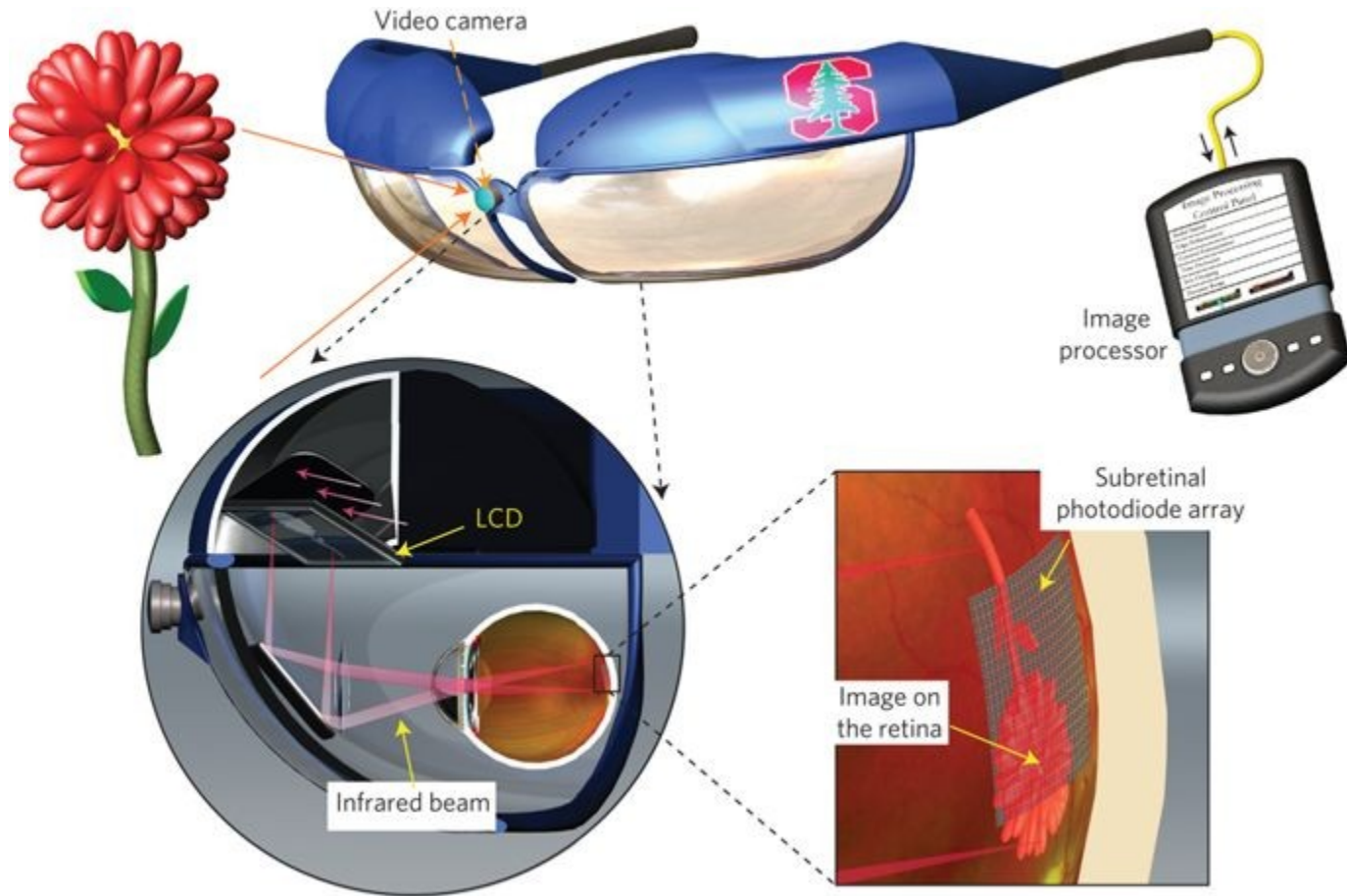


Fig. 4. Epiretinal prostheses. (A, B) External (A) and implant (B) part of the Argus II system. (C) Electrode array of the Argus I (left) and Argus II (right) implant, containing 16 electrodes, respectively. (D) Schematic drawing of the IML system and the implant prototype. The stimulating array is circled in red. Images adapted from Hornig et al. (2010)

PRIMA (Photovoltaic Retinal Implant, sub(epi)retinica)

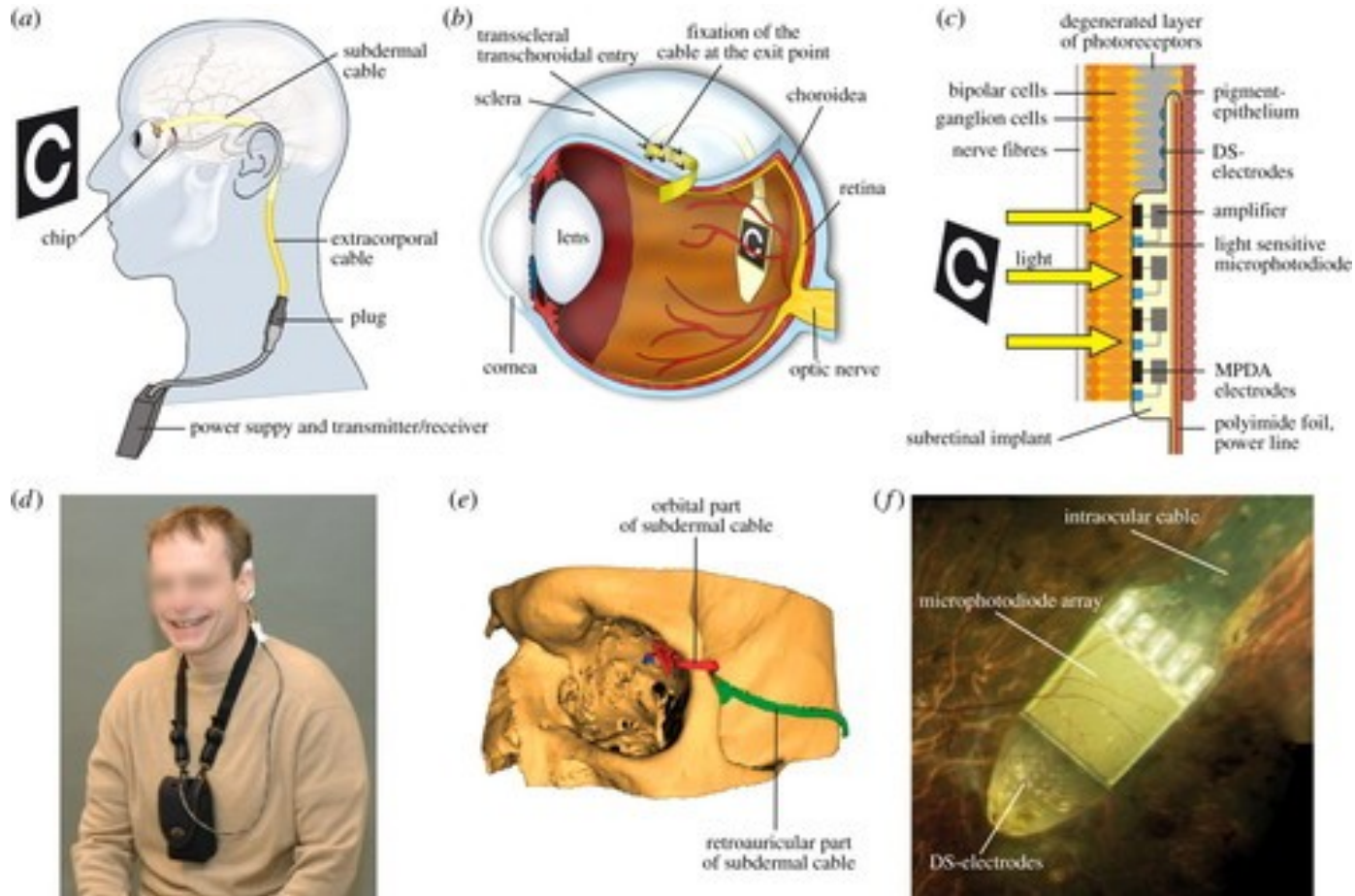
Nature Photonics Vol.6 (2012) 391



Alpha IMS (subretinica)

Proc. R. Soc. B (2011) 278, 1489 **Array di fotodiodi con amplificazione.**

Vision Research 111 (2015) 149



Già in test clinico da qualche anno.

www.repubblica.it/salute/ricerca/2018/02/05/news/primo_impianto_di_retina_artificiale_in_italia-188086473/

San Raffaele Milano Prof. Codenotti. Già contattato e disponibile a collaborare.

Alpha IMS

La soluzione ideale è una protesi visuale costituita da un array di fotodiodi di dimensioni comparabili ai coni e bastoncelli (pochi mm) con impianto **subretinale** che passino segnali elettrici al nervo ottico tramite le cellule gangliari.

Il segnale dei fotodiodi non amplificato è troppo basso per stimolare i neuroni e va amplificato.

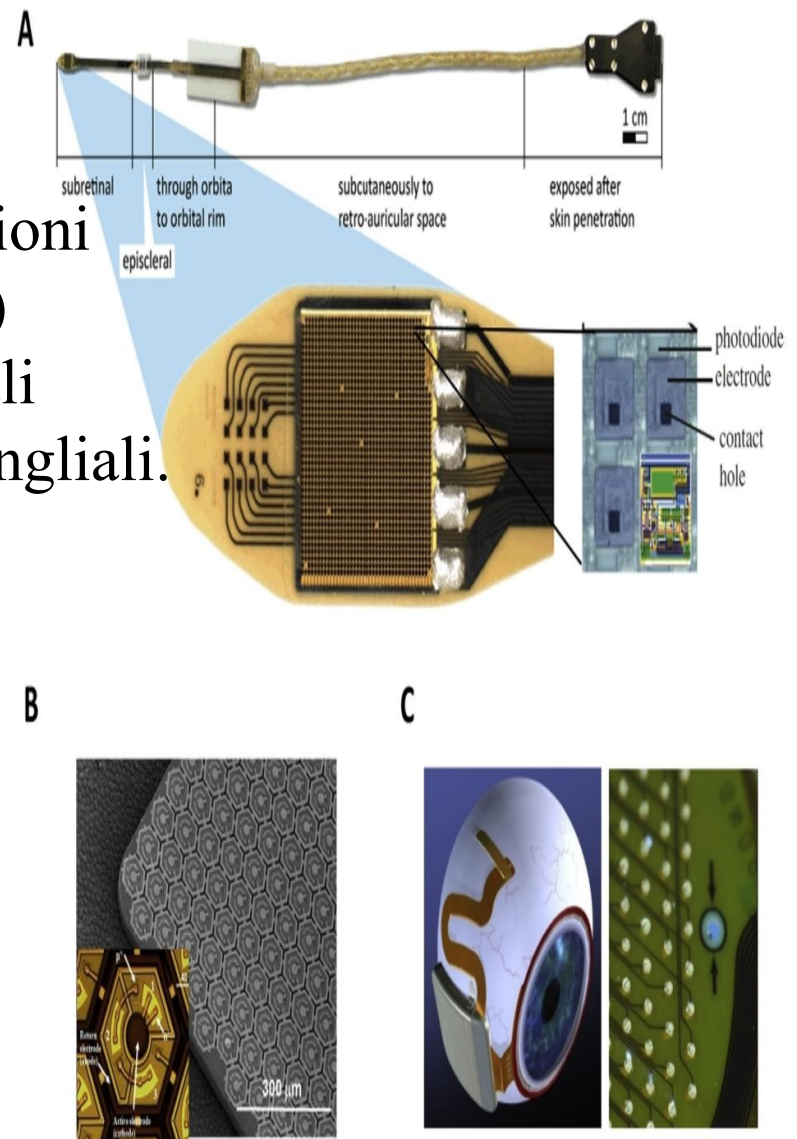


Fig. 5. Subretinal prostheses. (A) Prototype of the Alpha-IMS predecessor, an investigational device that includes 16 additional electrodes for direct stimulation. The overview of the implant (top) and the detailed view of the microphotodiode array (MPDA) with an additional 4 × 4 array of the TiN electrodes attached to the end (bottom). The MPDA chip consists of 1500 photodiodes on a surface area of 3 × 3 mm. Figure from Zrenner et al. (2011). (B) MPDA of the photovoltaic prosthesis developed by the Palanker group. Inset: blown-up view of a single stimulating element with 3 photodiodes in series. Images from Wang et al. (2012). (C) Prototype of the 256-channel Boston retinal implant. Left: concept of the device with the secondary coil surrounding the cornea. Right: electrodes bonded to the feedthrough of the hermetic case. Images from Kelly et al. (2013).

Progetti sul mercato

- Ci sono due soluzioni sul mercato (o vicini):
 - ARGUS II (Second sight Medical <http://www.secondsight.com/>)
 - Alpha IMS (Retina Implant AG; <http://www.retina-implant.de/en/>)

I prezzi per ARGUS sono ~150000 \$ + l'operazione chirurgica.

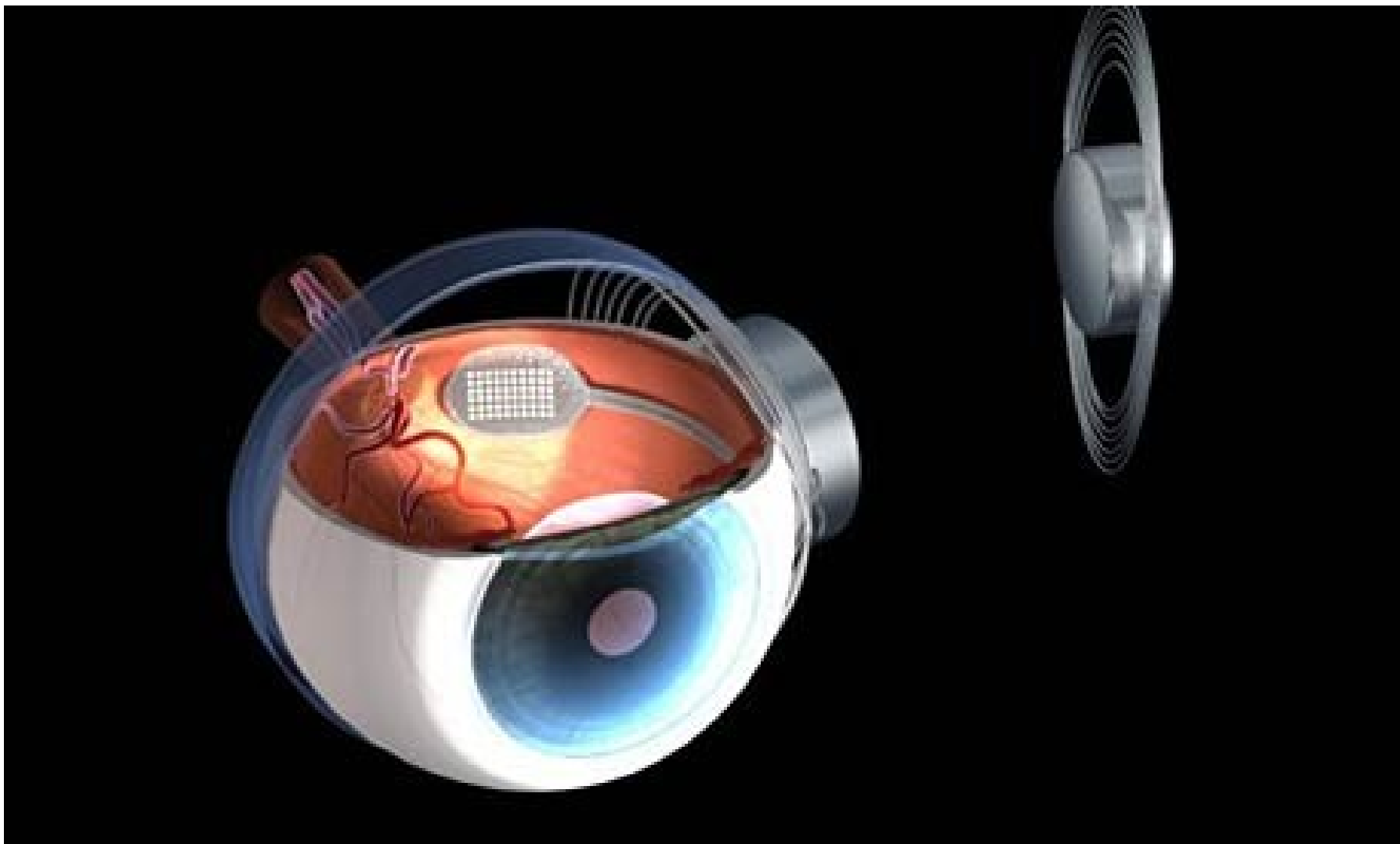
Alpha IMS: già in test clinico da qualche anno.

Anche in Italia:

www.repubblica.it/salute/ricerca/2018/02/05/news/primo_impianto_di_retina_artificiale_in_italia-188086473/

San Raffaele Milano Prof. Codenotti. Già contattato e disponibile a collaborare.

Protesi visuale (Occhio bionico) interno

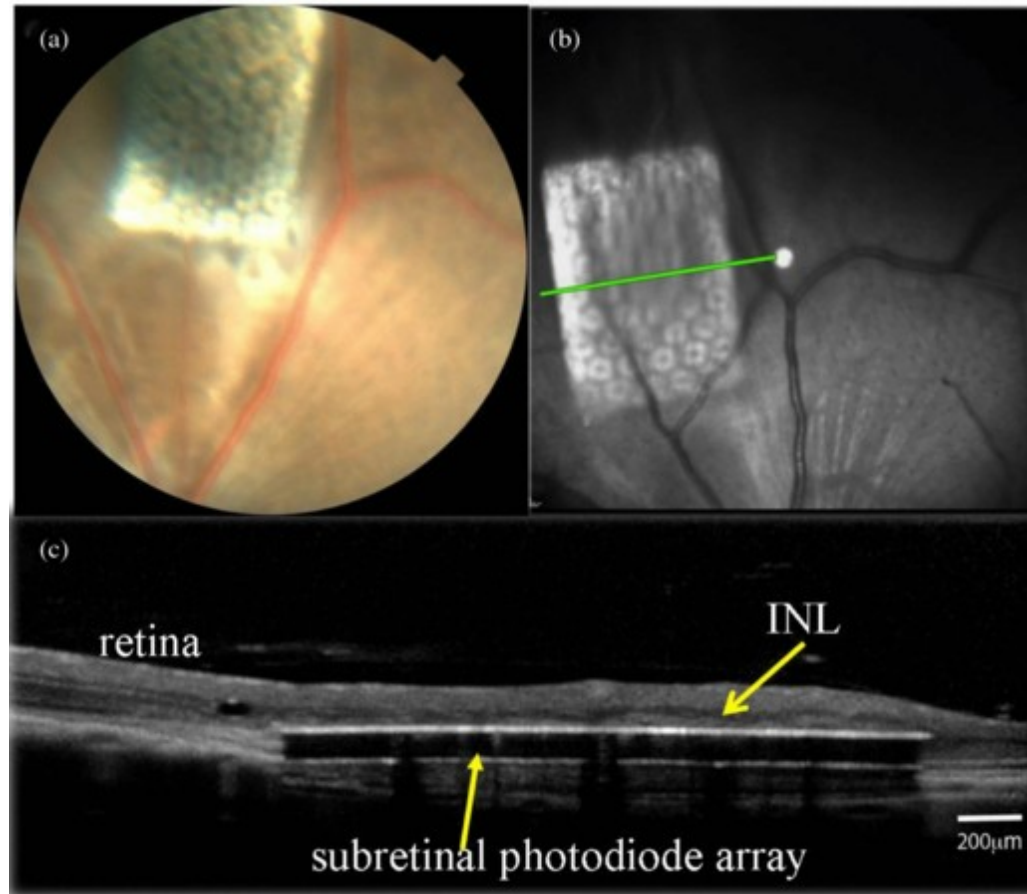


SWOT and Conclusions

Strengths	Opportunities
<p>High quality of life for patients affected by retinitis pigmentosa or AMD; Cost effective and simpler solution; Minimal training for patients required; Interdisciplinary work between physicists, engineers and ophthalmologists.</p>	<p>Market opportunity due to limited number of competitors present and in the foreseeable future; Based on technologies (SPAD, miniaturize batteries) rapidly evolving driven by a much larger market (photodetectors, peacemaker);</p>
Weaknesses	Threats
<p>Long time span before reaching customers; Complex clinical test on humans.</p>	<p>Missing authorization from Health Minister; Additional competitors on the market.</p>

PRIMA (Photovoltaic Retinal Implant)

J. Neural. Eng. 4 (2007) S72



Protesi visuale (Occhio bionico) esterno

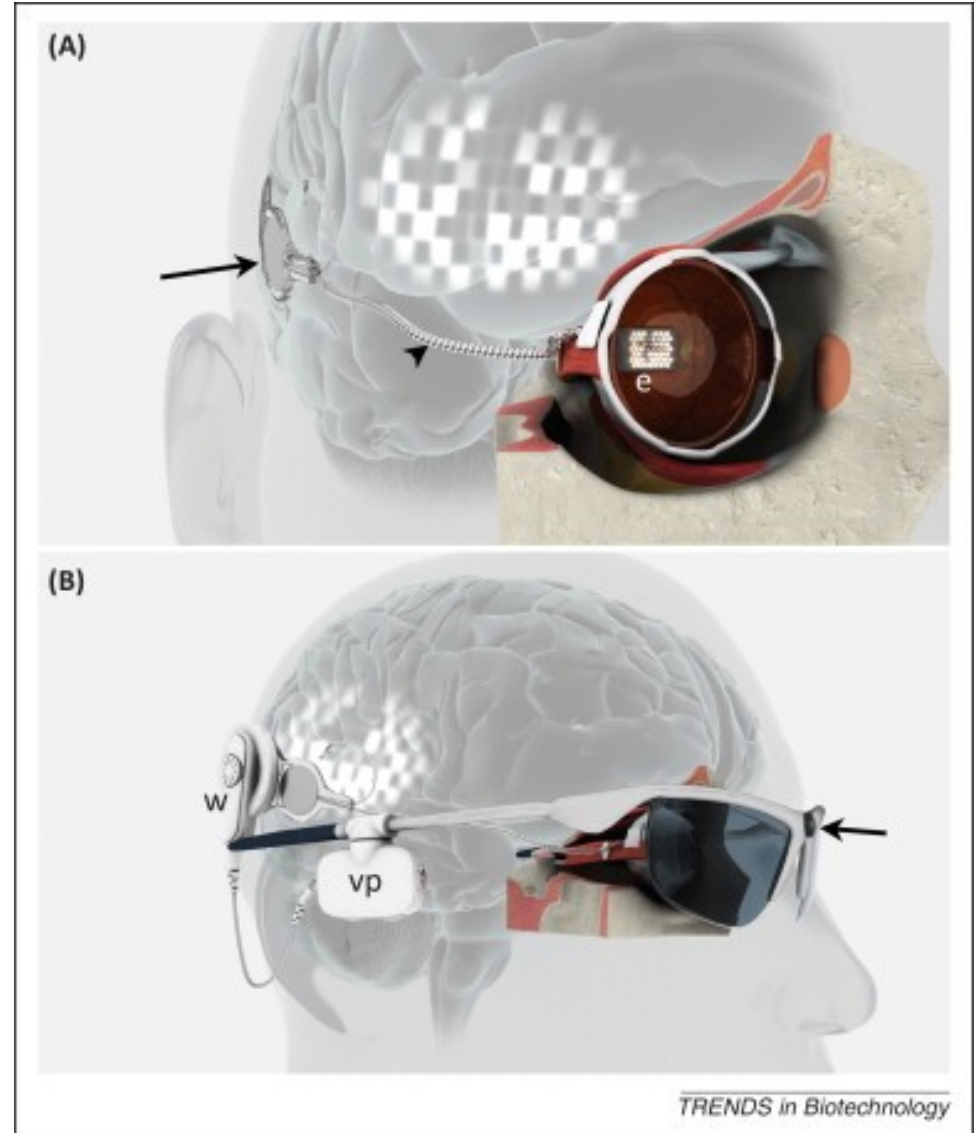
Trends in Biotechnology, Oct. 2013, Vol. 31, 10, 562

Per le protesi epiretiniche sull'occhiale è installata la telecamera.

Per tutte le protesi il sistema di alimentazione è esterno.

Una microbatteria sarebbe la soluzione ideale ma il volume disponibile è ridotto.

Ad ora si usa o un filo di connessione con l'esterno o trasferimento wireless dall'esterno.



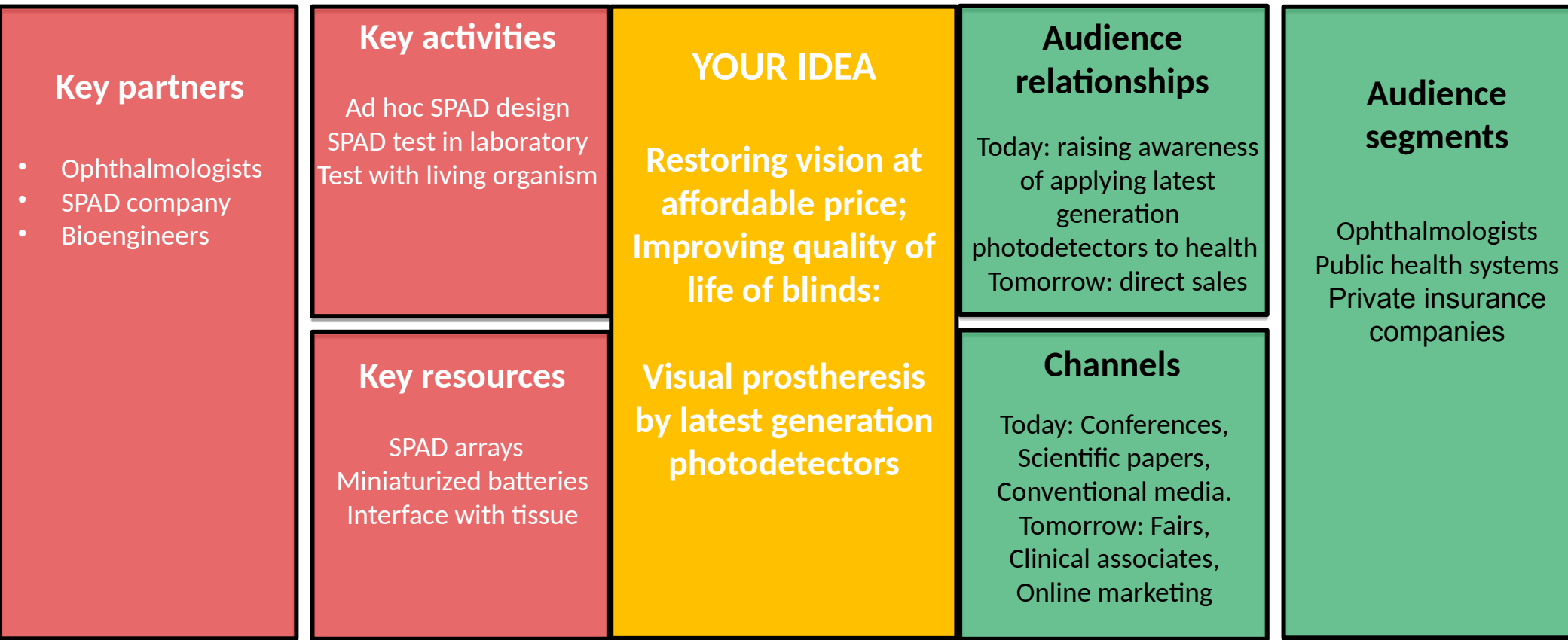
Vertis Proof of Concept (POC)

SPAD arrays as visual prosthesis for Retinitis Pigmentosa and AMD

POC al bando Vertis per un finanziamento da Venture Capitalist.
Uno dei 4 progetti INFN ammesso alla discussione orale.
Ritenuto molto interessante ma da sviluppare in una fase di R&D.

Business Model: a preliminary idea for this one year proposal.

This is a first attempt to reason in business model language, but most of the points are related to the possible declinations in the POC project, coherently with the advancement of our idea.



The cost of your idea

- Moderate investment in SPAD technology
- Hiring electronics engineers/bioengineers
- Investment in clinical tests
- Future: product engineering for commercialisation

The value of your idea

- Cost effective solution to dealing with blindness

Working Packages

➤ WP1: Coordinamento

Coordinamento delle diverse attività e della gestione delle informazioni all'interno del gruppo. Suddiviso in 3 task.

● Task 1.1 Coordinamento del Progetto

● SPEye è un progetto fortemente interdisciplinare che richiede un costante coordinamento tra i gruppi di ricerca.

● Task 1.2 Riunioni di Progetto

● Organizzare riunioni semestrali plenarie e frequenti riunioni più ristrette

● Task 1.3 Sito Web

● Sito dedicato presso Unipv per la divulgazione informazioni dentro e fuori al gruppo inclusa divulgazione.

➤ WP2: Realizzazione fisica della Protesi Retinica

● Progettazione, realizzazione e caratterizzazione dei componenti della protesi retinica. Suddiviso in 4 task.

● Task 2.1 Caratterizzazione Ottica ed Elettrica Preliminare dei SiPM

● Calcolo e misura del campo elettrico e della potenza dei SiPM esistenti.

● Task 2.2 Realizzazione di Matrici di Elettrodi su PCB

● Matrici di elettrodi su PCB per studiare la risposta delle cellule nervose.

● Task 2.3 Progettazione e Realizzazione di Matrici di SiPM Ottimizzate

● Realizzazione di matrici SiPM custom in collaborazione con FBK.

● Task 2.4 Circuito di Alimentazione

● Progetto e realizzazione del circuito di alimentazione dei SiPM remoto.

Working Packages

▼ **WP3: Interfacciamento Elettrico-Neurale**

● **Task 3.1 Caratterizzazione del Campo Elettrico in Soluzione Salina**

● **Studio del campo elettrico in soluzione salina che simuli il funzionamento in tessuto biologico**

● **Task 3.2 Ottimizzazione della Stimolazione alle Cellule Bipolari**

● **Ottimizzazione della stimolazione delle cellule bipolari di retina di coniglio con generatore di segnale e microelectrode array (MEA).**

● **Task 3.3 Stimolazione Retinica con Matrice SiPM**

Sulla base dei risultati Task 3.2 uso di array SiPM ottimizzato stimolato otticamente per la stimolazione di retine di coniglio.

WP e responsabilità

▼ WP1: Coordinamento

- Task 1.1 Coordinamento del progetto (P.W. Cattaneo)
- Task 1.2 Riunioni di Progetto (P.W. Cattaneo)
- Task 1.3 Sito Web del Progetto (I. Cristiani)

▼ WP2: Realizzazione fisica della Protesi Retinica

- Task 2.1 Caratterizzazione Ottica ed Elettrica dei SiPM (I. Cristiani)
- Task 2.2 Realizzazione di Matrici di Elettrodi su PCB (P. Malcovati)
- Task 2.3 Progettazione e Realizzazione di Matrici di SiPM Ottimizzate (P.W. Cattaneo)
- Task 2.4 Circuito di Alimentazione (P. Malcovati)

▼ WP3: Interfacciamento Elettrico-Neurale

- Task 3.1 Caratterizzazione Ottica ed Elettrica dei SiPM (S. Ramat)
- Task 3.2 Ottimizzazione Stimolazione alle Cellule Bipolari (P. Massobrio)
- Task 3.3 Stimolazione Retinica con Matrice SiPM (G. Biella)

WP1 coordinamento

- Il Working package 1 di coordinamento si occupa dei compiti (Task) di:
- Integrazione tra vari gruppi di ricerca coinvolti (Task 1.1 e Task 1.2)
- Allargamento della collaborazione verso l'area medica (Task 1.1)
- Contatti con gruppi internazionali attivi sulle protesi retiniche (Task 1.1)
- Organizzazione riunioni da livello di task fino a collaborazione e simposi
- con gruppi italiani ed esteri attivi nello stesso campo ed affini (Task 1.2)
- Sito web del progetto per circolazione interna ed esterna delle informazioni (Task 1.3)
- Divulgazione dei risultati e opportunità alla comunità medica e al pubblico (Task 1.3)

WP2 Realizzazione fisica della Protesi Retinica

Il Working package 2 si occupa dello realizzazione fisica della protesi retinica.

Il primo passo è lo studio del campo elettrico sviluppato dalla matrice dei SiPM

in aria in assenza e in presenza di segnali ottici concentrati sulle singole celle.

Studio sia teorico, calcolo numerico del campo elettrico, che sperimentale con sonde con risoluzione spaziale adatta.

Inoltre si determinerà la forma dei segnali e il consumo di potenza in diverse condizioni di illuminazione (Task 2.1).

Realizzazione su PCB di matrici di elettrodi a cui applicare segnali elettrici simili a quelli misurati con i SiPM in Task 2.1. L'obiettivo è l'ottimizzazione della geometria degli elettrodi e della forma del segnale più adatti alla stimolazione delle cellule nervose (Task 2.2).

Sulla base delle misure di consumo di potenza in Task 2.1. Si procederà alla progettazione Circuito di Alimentazione (Task 2.4) dei SiPM (~30 V) sfidati dall'accoppiamento induttivo da una sorgente esterna.

Prima discreto, poi integrato.

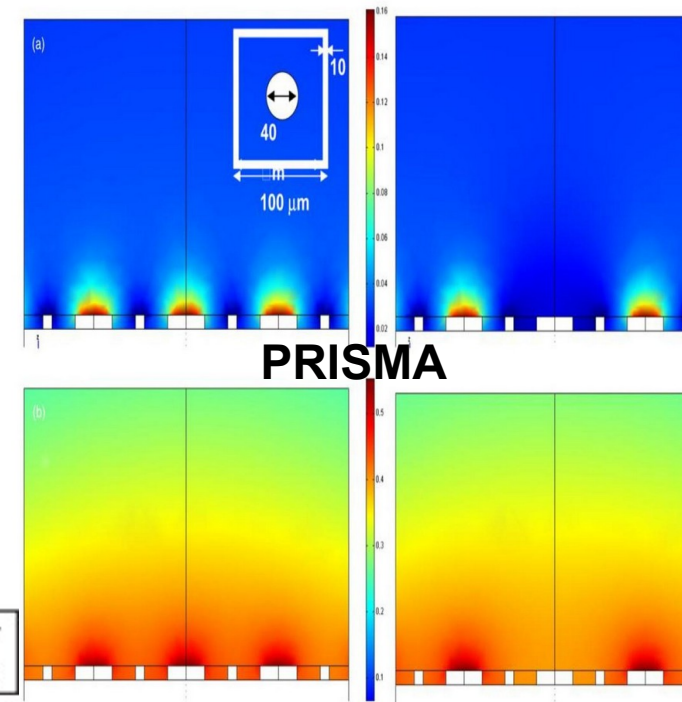
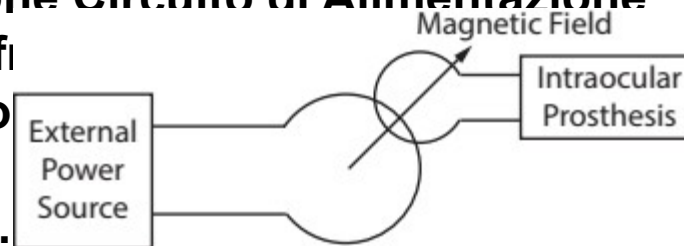


Figure 9. Electric potential in front of a 7×7 array with constant current density on the $40 \mu\text{m}$ disc electrodes: (a) corresponds to local returns and (b) corresponds to returns at infinity. Left frames show the fields when all electrodes are ON and the right frames correspond to the case when the central pixel is turned OFF. The color bar on the right of each frame shows the false color scale ranging from 0 to maximum. The inset in the upper left frame shows geometry of a single pixel.

Sulla base dei risultati in **Task 2.2** si procederà alla progettazione e realizzazione di matrici di SiPM ottimizzate sia come geometria degli elettrodi che come forma del Segnale (**Task 2.3**).

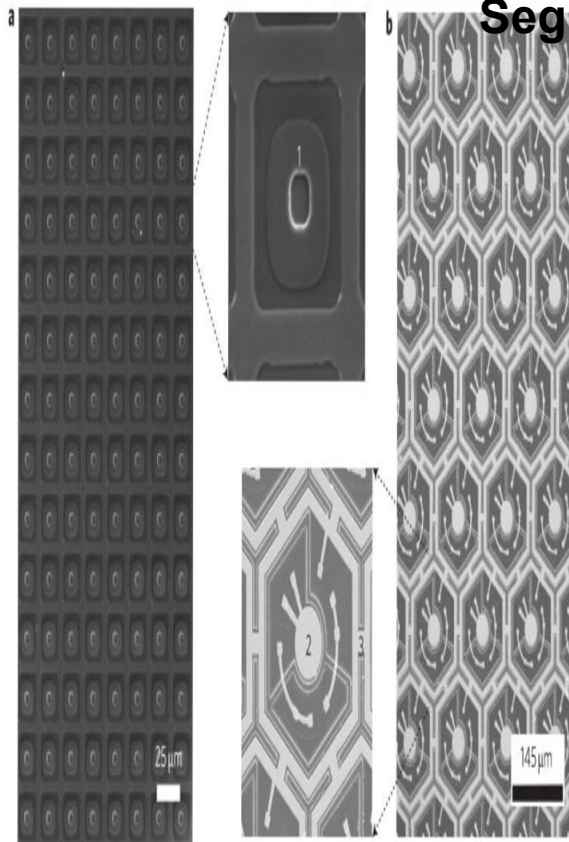


Figure 2 | Subretinal photodiode arrays. **a.** Photodiode array consisting of 25 μm pixels, each containing a ~10 μm stimulating electrode ('1' in inset) surrounded by the photosensitive area of a single photodiode. The return electrode common to all pixels is situated on the back of the array. **b.** Array with three-diode pixels arranged in a hexagonal pattern. Pixels of 70 and 140 μm in size were made. Central electrodes ('2' in inset) with diameters of 20 and 40 μm, respectively, are surrounded by three diodes connected in series, and by the common return electrode ('3' in inset). Pixels are separated by 5 μm trenches to improve perfusion and for better isolation (140 μm pixel is shown in the inset).

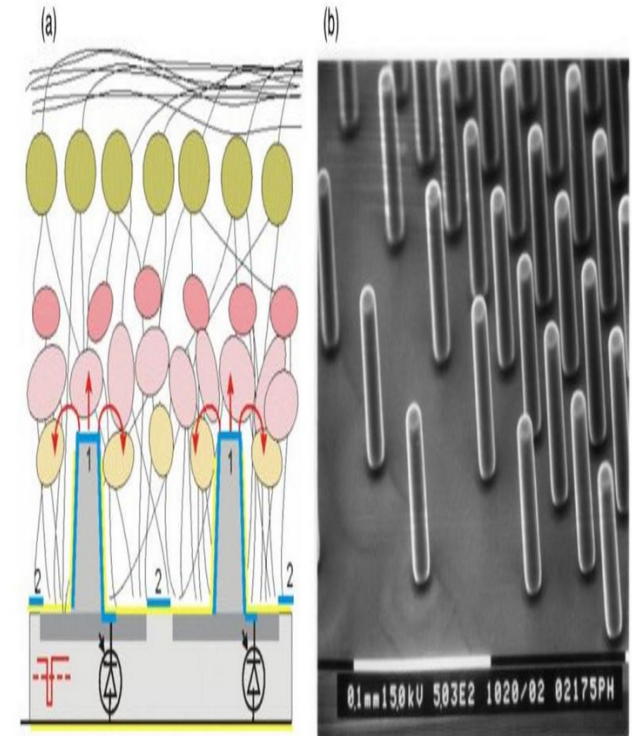
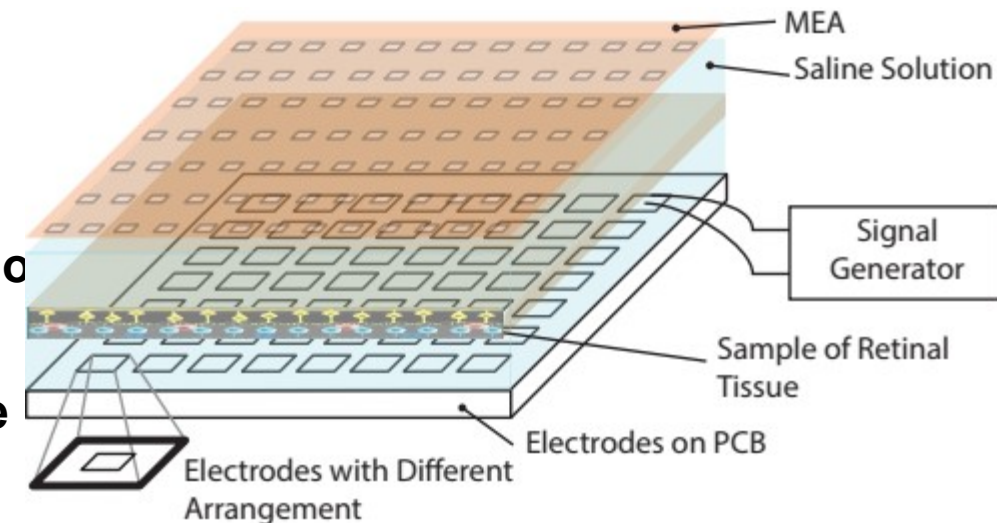
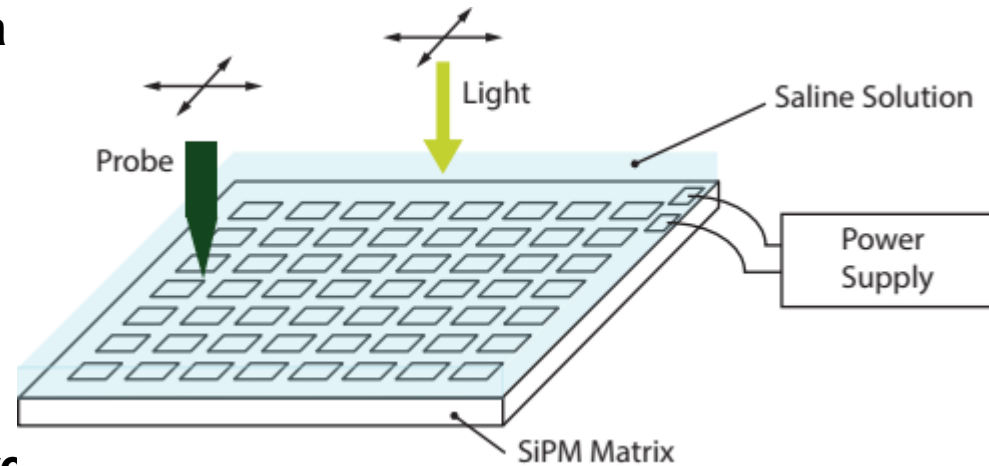


Figure 12. (a) A pillar array for achieving intimate electrode-cell proximity. (b) An SEM micrograph of the lithographically fabricated SU-8 pillar arrays.

PRIMA

WP3 Interfacciamento Elettrico-Neurale

- Il Working package 3 tratta dell'interfaccia elettrico-neurale
- Studio del campo elettrico con una sonda
- sotto stimolazione ottica in condizioni
- biologiche: soluzione salina, dispositivo
- incapsulato in materiale biocompatibile
- (Task 3.1)
- Utilizzando il dispositivo sviluppato in
- Task 2.2 con elettrodi su PCB e generatore
- di segnali elettrici, ottimizzazione della
- stimolazione rivolta alle cellule bipolari
- della retina, con particolare attenzione
- alla risoluzione spaziale e all'integrità
- dei tessuti retinali (Task 3.2). Ampio spazio
- di parametri per la stimolazione elettrica.
- Analisi dell'attività elettrofisiologica delle
- cellule gangliari tramite MEA
- (Micro Electrode Array).

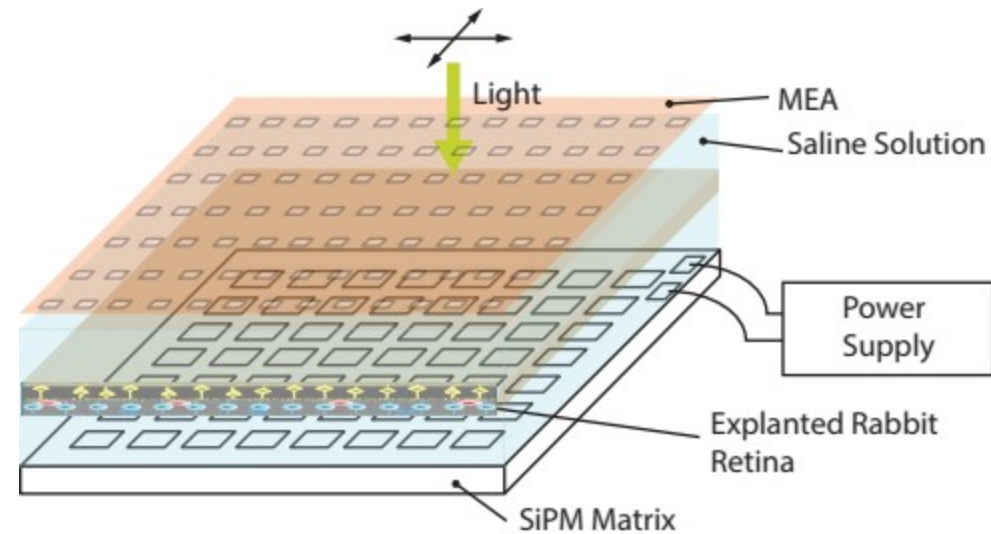


WP3 Interfacciamento Elettrico-Neurale

In base ai risultati del (Task 2.2-3.2) si fabbricherà un array di SiPM ottimizzato in geometria e forma d'onda.

Il nuovo set-up sperimentale utilizzerà Questo array sarà stimolato da luce per indurre segnali su retine di coniglio la cui reazione sarà letta da MEA.

Fase fondamentale di questo task sarà la definizione del protocollo sperimentale per accoppiare efficacemente la matrice SiPM, il tessuto nervoso e il MEA.



SPEye Obiettivi (milestones) 2020-2022

- **M1**(9m): studio e misura campo elettrico SiPM in aria e soluzione salina
- **M2**(18m): geometria elettrodo ottimizzata per la stimolazione desiderata
- **M3**(21m): insieme di stimoli adatti alla produzione di attività nelle
● cellule gangliari
- **M4**(24m): matrice SiPM ottimizzata per gli stimoli desiderati
- **M5**(30m): valutazione in vitro del prototipo di retina SiPM

Cronoprogramma 2020-2022

2020 e prima parte del 2021 dedicato ai test elettrici dei SiPM e alla progettazione dei sistemi di test elettrico-biologici.

La produzione di circuiti integrati per i test e l'alimentazione e gli array custom di SiPM sono attesi per il 2021-2022.

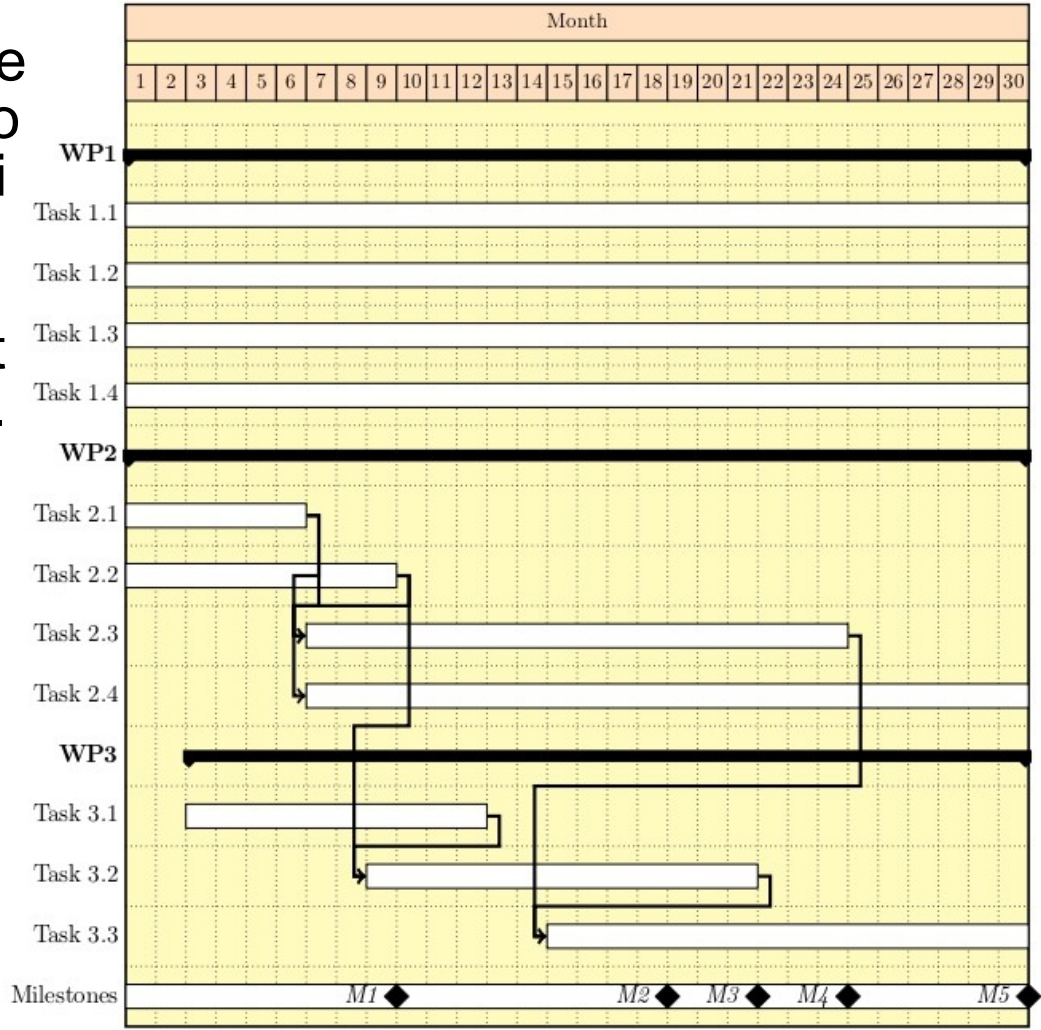


Figura 24: Gantt chart

La tempistica per trail clinici è molto più lunga. L'esperienza pregressa (AMS) suggerisce almeno 10 anni.