

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

CARACTÉRISATION DE CONTACTS ÉLECTRODES-TISSUS
POUR LES STIMULATEURS NEURO-MUSCULAIRES IMPLANTABLES

COLINCE DONFACK

DÉPARTEMENT DE GÉNIE ÉLECTRIQUE ET DE GÉNIE INFORMATIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE ÉLECTRIQUE)

JANVIER 2000



National Library
of Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

Acquisitions et
services bibliographiques

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*

Our file *Notre référence*

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-53569-X

Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

CARACTÉRISATION DE CONTACTS ÉLECTRODES-TISSUS
POUR LES STIMULATEURS NEURO-MUSCULAIRES IMPLANTABLES

présenté par : DONFACK Colince

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. DESCHÊNES Jean-Guy, M.Sc.A., président

M. SAVARIA Yvon, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. SAWAN Mohamad, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

Mme. WANG Chunyan, Ph.D., membre

DEDICACE

À tous ceux qui me sont chers

REMERCIEMENTS

Je souhaiterais remercier mon directeur de recherche, Monsieur Yvon Savaria et le co-directeur, Monsieur Mohamad Sawan, professeurs à l'École Polytechnique de Montréal, qui m'ont accueilli dans leurs équipes de recherche et m'ont permis d'effectuer mes recherches dans d'excellentes conditions. Leurs conseils, suggestions et recommandations ont énormément contribué à l'avancement de mes travaux.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur Jean-Guy Deschênes, professeur à l'École Polytechnique de Montréal et à Madame Chunyan Wang, professeure à l'Université Concordia d'avoir accepté de participer au jury d'examen de ce mémoire.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Abdelouahab Djemouai, Jonathan Coulombe, et à tous les collègues du laboratoire de recherche Polystim, pour m'avoir épaulé au cours de ces deux dernières années et pour l'ambiance de travail agréable qu'ils ont su créer.

Je ne saurais oublier mes parents, mes frères et sœurs, pour leur soutien moral inconditionnel, et pour leurs encouragements tout au long de mes études.

Enfin, mes remerciements vont à l'ACDI (Agence Canadienne de Développement International) pour son soutien financier et son support logistique.

RÉSUMÉ

Le développement technologique permanent de la micro-électronique contribue de manière significative aux diagnostics et aux réhabilitations cliniques dont la faisabilité relevait du rêve il y a quelques décennies. Ainsi, par la stimulation électrique, le cœur peut retrouver son rythme normal de fonctionnement, les handicapés physiques peuvent retrouver le mouvement, les problèmes de miction et rétention peuvent être solutionnés, le sourd peut désormais entendre, et peut-être dans les prochaines années, il sera possible de restaurer une vision partielle mais fonctionnelle chez un aveugle. Cependant, toutes ces applications ne sont recommandables que si un minimum de fiabilité et de sécurité est observé. Ceci à cause du fait que les stimulateurs utilisés, une fois implantés, deviennent physiquement inaccessibles, et surtout à cause de nombreuses défaillances liées au contact entre les électrodes et les tissus stimulés.

L'objectif de ce mémoire est de proposer et réaliser des circuits électroniques à faible encombrement et faible consommation, testables et pouvant être facilement intégrés, qui permettront aux stimulateurs neuromusculaires implantables d'être beaucoup plus fiables. Ces circuits visent également à préserver la sécurité et le confort des patients. Étant donné la complexité des mécanismes de transfert de charge qui se produisent au niveau du contact électrodes-tissus, une étude portant sur les électrodes couramment utilisées dans le domaine de la stimulation électrique, sur leur interface avec les tissus, ainsi que sur les modèles électriques de cette interface est d'abord présentée. Cette étude permet de mieux comprendre ladite interface, d'identifier les facteurs qui interviennent

dans les différents cas de dysfonctionnement et de dégager les informations utiles de l'extérieur du corps. De cette étude, nous proposons des techniques de caractérisation *in vivo* entièrement implantables permettant de suivre le comportement du contact électrodes-tissus. Ces techniques sont les suivantes : la mesure d'impédance, la mesure de la tension d'électrode, les techniques impulsionnelles, la mesure de la quantité de charge par phase, la caractérisation par variation d'un paramètre de stimulation et l'enregistrement des signaux nerveux.

Afin de démontrer la faisabilité des techniques proposées, deux puces ont été conçues avec la technologie CMOS 0.35 micron à 3.3V. La première, dédiée à un stimulateur urinaire et dotée d'un système de calibrage intégré, permet d'estimer l'impédance du contact électrodes-tissus. Elle a été fabriquée et testée. Les résultats des tests montrent son aptitude à détecter un court-circuit ou un circuit ouvert au niveau des électrodes. La seconde puce quant à elle est dédiée aux stimulateurs intracorticaux, et est présentement en cours de fabrication. Elle offre plus de flexibilité et possède de meilleures performances que la première. Elle permet la mesure de la tension d'électrode, du courant de stimulation effectif et de l'impédance complexe du contact électrodes-tissus. Pour la mesure de l'impédance complexe, une nouvelle technique de génération de courant sinusoïdal alliant simplicité, efficacité et précision a été mise au point. Les circuits actifs de la puce réalisée (plots exclus) occupent une surface de 0,6 mm² et consomment une puissance maximale de 4,5 mW. Les résultats des simulations effectuées avec un modèle simplifié du contact électrodes-tissus ont montré une

précision remarquable des mesures et ont permis de valider la technique de mesure d'impédance proposée. Parallèlement, un système de multiplexage et démultiplexage assez flexible et assurant la connexion des circuits de mesure à une matrice d'électrodes est proposé. Ce système, basé sur la programmation des registres, ne requiert pas de décodeur et présente bien d'autres avantages qui ne sont pas rencontrés dans des architectures classiques.

Les solutions proposées sont portables et adaptables à une grande variété de stimulateurs électriques existants. Ce qui ouvre d'ores et déjà la voie sur un grand nombre d'applications. Le présent projet facilitera aussi les recherches biomédicales, notamment les tests *in vivo* sur des animaux, les tests cliniques chez les humains, ainsi que l'étude de l'interaction entre les électrodes et les tissus biologiques.

ABSTRACT

Ongoing development of micro-electronics contributes years after years to diagnosis and clinical rehabilitations whose feasibility was just unbelievable a few decades ago. Thus, by electric stimulation, the heart beat can be restored, paraplegics can walk, patients suffering from micturition and retention can be helped, the deaf can hear, and maybe in the near future, it will be possible to restore a partial but functional sight to a blind man. However, all these interesting applications are advisable only if a sufficient level of reliability and safety is ensured. This is due to the fact that once implanted, stimulators become physically inaccessible, and also because of numerous failures pertaining to the electrodes-tissues contact.

In this work, small area, low power and testable electronic integrated circuits are proposed, in order to improve common implantable stimulators reliability. These circuits allows detection of any anomaly appearing at the electrodes-tissues contact level, ensuring the safety and the viability of the stimulation. To reach our objectives, we go through a number of stages. First, commonly used stimulation electrodes and their contact with living tissues are investigated. Also, existing electrical models of the electrode-tissues interface are reviewed. Theses investigations are useful in understanding implanted electrodes behavior along with charge transfer mechanisms at their interface with tissues, as well as factors involved in major electrodes failures. They are also useful in determining information to transmit to the external controller of the

stimulator. Then, implantable electrodes-tissues contact characterization techniques are proposed. These techniques are : impedance measurement, electrode voltage monitoring, pulses techniques, charge quantity per phase measurement, stimulation parameters variation technique, and neural signal recording.

We demonstrated the feasibility of the proposed techniques with two chips, implemented in a 3.3V, 0.35 micron CMOS process. The first chip has been fabricated and successfully tested. It allows to estimate electrodes-tissues contact impedance in bladder stimulators, and includes an integrated calibration system. Test results showed its ability to detect an open circuit or a short-circuit between electrodes. The second chip, dedicated to intracortical stimulators, is more versatile and has better performances than the first. It can be used to measure electrode voltages, effective stimulation currents, and AC impedance of the electrodes-tissues contact. To perform AC impedance measurements, a new sine wave current generator has been developed. This sine wave generator is simple and provides accurate sine waveform currents. The chip, with a core area of 0.6 mm², and a maximal power consumption of 4.5 mW, is currently being fabricated. A simulation based validation method applied to a simplified electrodes-tissues contact model, has confirmed the performances of the designed chip. At the same time, to ensure the connection of the proposed circuits to an electrode array, a flexible multiplexing/demultiplexing system is proposed. That system uses programmed registers for address decoding, and offers several desirable features rarely encountered in classical architectures.

Proposed solutions are portable and easily adaptable to most kinds of implantable stimulators. This last feature gives rise to a large number of applications. This project may also facilitate biomedical researches, especially *in vivo* tests in animals, as well as long-term tests in human. It could be useful in any investigation on the interaction between electrodes and biological tissues.

TABLE DES MATIÈRES

DEDICACE.....	iv
REMERCIEMENTS.....	v
RÉSUMÉ.....	vi
ABSTRACT.....	ix
TABLE DES MATIÈRES.....	xii
LISTE DES TABLEAUX.....	xvii
LISTE DES FIGURES.....	xviii
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES.....	xxiv
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 FONDEMENTS DE LA STIMULATION NERVEUSE.....	4
1.1 INTRODUCTION.....	4
1.2 ORGANISATION STRUCTURELLE DU SYSTÈME NERVEUX.....	4
1.2.1 Les cellules de base.....	4
1.2.2 Le système nerveux central.....	7
1.2.3 Le système nerveux périphérique.....	10
1.3 ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DES NEURONES.....	11
1.3.1 Propriétés de la membrane.....	11

1.3.2 Propagation de l'influx nerveux.....	12
1.3.3 La transmission synaptique.....	13
1.4 LE PROCESSUS SENSORIEL.....	14
1.4.1 La sensibilité somatique.....	14
1.4.2 Le système visuel.....	15
1.5 LA FONCTION MOTRICE DU SYSTÈME NERVEUX.....	16
1.5.1 Le système neuromusculaire.....	17
1.5.2 Le cortex moteur.....	18
1.6 RÉHABILITATION PAR STIMULATION ÉLECTRIQUE.....	18
1.6.1 Principe de la réhabilitation par stimulation électrique.....	19
1.6.2 Types de stimulateurs.....	20
1.6.3 Étude des formes d'onde de stimulation.....	22
1.6.4 Importance des électrodes.....	24
1.7 CONCLUSION.....	25
CHAPITRE 2 LES ÉLECTRODES ET LEUR CONTACT AVEC LES TISSUS	
BIOLOGIQUES.....	26
2.1 INTRODUCTION.....	26
2.2 DIFFÉRENTES CLASSES D'ÉLECTRODES.....	26
2.2.1 Électrodes polarisables et électrodes non polarisables.....	26
2.2.2 Les électrodes implantables.....	27
2.2.3 Les micro-électrodes.....	28
2.2.4 Classification selon le matériau de fabrication.....	29

2.2.5 Classification selon la géométrie de l'électrode.....	30
2.2.6 Autres classes d'électrodes	31
2.3 LE CONTACT ÉLECTRODE-TISSUS	32
2.3.1 Comportement d'une électrode implantée	32
2.3.2 Mécanismes de transfert de charge	34
2.3.3 Polarisation d'une électrode.....	35
2.3.4 Modélisation électrique de l'interface électrode-tissus.....	38
2.3.5 Validation du modèle.....	43
2.4 CRITÈRES D'ÉVALUATION D'UNE ÉLECTRODE	45
2.4.1 La densité de charge par phase limite	46
2.4.2 La densité de courant limite	47
2.4.3 La biocompatibilité	47
2.5 CONCLUSION	48
CHAPITRE 3 TECHNIQUES DE CARACTÉRISATION <i>IN VIVO</i> DU	
CONTACT ÉLECTRODE-TISSUS.....	49
3.1 PROBLÉMATIQUE.....	49
3.2 MESURE D'IMPÉDANCE	51
3.2.1 Techniques de mesure existantes	51
3.2.2 Protocole expérimental proposé.....	53
3.3 CONTRÔLE DE LA TENSION D'ÉLECTRODE	54
3.3.1 La chronopotentiométrie	55
3.3.2 Difficultés liées à la mesure	56

3.4 MÉTHODES IMPULSIONNELLES	57
3.4.1 Impulsion intensiostatique simple.....	58
3.4.2 Double impulsion intensiostatique.....	59
3.5 ESTIMATION DE LA DENSITÉ DE CHARGE PAR PHASE ET DU DÉSÉQUILIBRE DE CHARGE.....	61
3.6 AUTRES TECHNIQUES DE CARACTÉRISATION	62
3.6.1 Variation d'un paramètre de stimulation	62
3.6.2 Enregistrement des potentiels nerveux	64
3.7 CONCLUSION	65
CHAPITRE 4 CONCEPTION D'UNE INTERFACE DÉDIÉE	66
4.1 INTRODUCTION.....	66
4.2 "A VERSATILE ELECTRODES-TISSUES CONTACT CHARACTERIZATION METHOD FOR RELIABLE IMPLANTABLE STIMULATORS"	69
4.2.1 Abstract	69
4.2.2 Introduction	70
4.2.3 Implantable electrodes-tissues contact characterization techniques	73
4.2.4 Description of the global characterization system	76
4.2.5 Performance evaluation.....	89
4.2.6 Conclusion	94
4.2.7 Acknowledgments.....	95
4.2.8 References.....	96
4.3 COMPLÉMENTS SUR L'AMPLIFICATEUR OPERATIONNEL	111

4.4 COMPLÉMENTS SUR LA CELLULE GM	112
CHAPITRE 5 BILAN DES TRAVAUX EFFECTUÉS	115
5.1 PROTOTYPE RÉALISÉ AVEC DES COMPOSANTS DISCRETS	115
5.2 INTERFACE DÉDIÉE À UN STIMULATEUR URINAIRE : PUCE ICDPMTEL.....	116
5.2.1 Description et fonctionnement	116
5.2.2 Résultats de Test	118
5.3 INTERFACE DÉDIÉE À UN STIMULATEUR INTRACORTICAL : PUCE ICDPMIMC....	119
5.4 TECHNIQUES D'INTERCONNEXION D'UN IMPLANT À MULTI-ÉLECTRODES.....	121
CONCLUSION.....	124
BIBLIOGRAPHIE	128
ANNEXES	147
ANNEXE A : SIMULATIONS DU MODÈLE ÉLECTRIQUE DE L'INTERFACE ÉLECTRODE - TISSUS.....	147
ANNEXE B : RÉSULTATS DE SIMULATIONS DES DIFFÉRENTS MODULES	152
ANNEXE C : SCHÉMAS ET MASQUES DE LA PUCE ICDPMTEL	161
ANNEXE D : SCHÉMAS ET MASQUE DE LA PUCE ICDPMIMC	166
ANNEXE E : SCHÉMAS DU SYSTÈME DE MULTIPLEXAGE ET DEMULTIPLEXAGE PRÉVU	175

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 Paramètres intervenant dans le modèle.....	45
Tableau 4.1 Dimensions of individual current-mirror transistors ($L=3\mu\text{m}$ for all transistors).....	107
Tableau 4.2 Supported modes of operation.....	107
Tableau 5.1 Plages de fréquences prévues et valeurs des composants du modèle électrode-nerf utilisé.....	116

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Structure typique d'un neurone.....	6
Figure 1.2	Éléments du système neuromusculaire participant à un acte réflexe [60] ...	8
Figure 1.3	Différentes vues du cerveau : (a) coupe sagittale médiane; (b) vue en perspective (aires de Brodmann).....	9
Figure 1.4	Naissance et propagation de l'influx nerveux.....	12
Figure 1.5	Voies optiques de l'œil jusqu'au cortex visuel.	16
Figure 1.6	Schéma synoptique illustrant le principe de la stimulation électrique.....	20
Figure 2.1	Matrice d'électrodes de l'Université de l'Utah [83].	29
Figure 2.2	Structure de la double couche selon le modèle de Stern [5] (a) répartition de charges à l'interface; (b) densité de charge et potentiel électrostatique.	33
Figure 2.3	Chaîne électrochimique formée par deux électrodes en contact avec le tissu.	36
Figure 2.4	Différentes tensions lors du fonctionnement d'une chaîne électrochimique en cellule d'électrolyse [16] (a = anode, c = cathode)....	37
Figure 2.5	Principaux modèles de l'interface électrode-tissus existants. (a) R-C série; (b) impédance à angle de phase constant; (c) R-C série amélioré; (d) impédance à angle de phase constant amélioré; (e) R-C parallèle en série avec une résistance; (f) avec impédance de diffusion; (g) élaboré avec impédance de Warburg série; (h) élaboré avec impédance de Warburg parallèle.	40
Figure 2.6	Modèle représentant une paire d'électrode implantée.	43

Figure 3.1	Dispositif utilisé pour mesurer l'impédance d'une électrode dans des études biomédicales. La tension $V_i(t)$ est utilisée pour la mesure de courant.....	52
Figure 3.2	Dispositif de mesure d'impédance proposé.....	54
Figure 3.3	Mesure de la tension d'électrode par rapport à une électrode de référence.....	55
Figure 3.4	Décharge de la double couche par impulsion intensiostatique simple.....	59
Figure 3.5	Double impulsion intensiostatique [16] (a) programme d'intensité (b) évolution de la tension lorsque le courant faradique est non nul avant t_{pre} (courbe 1) et lorsque que le courant faradique est nul avant t_{pre} (courbe 2).....	60
Figure 4.1	Schematic of an integrated AC impedance measurement system. The sinusoidal current is provided by the stimulator current source. This schematic is a part of the block diagram presented in Fig. 4.2.	99
Figure 4.2	Simplified block diagram of a reliable stimulation system. Wide black arrows indicate the feedback path.	99
Figure 4.3	Block diagram of the implemented circuit. A stimulation or sine waveform current is sent to the output stage block connected to a pair of electrodes. Electrode voltages are processed by measurement circuits at the bottom side; (OSC.: oscillator). The Sine generator block acts as a simple current mirror in normal stimulation mode.	100
Figure 4.4	The CMOS bandgap reference circuit. Q1 and Q2 are CMOS well transistors. V_{ref} has an approximate value of 1.26V, and is used to generate the reference current I_{ref}	101
Figure 4.5	Block diagram of the sine wave current generator. The current mirrors are designed according to sine values.	101

Figure 4.6	Schematic of the output stage with enhanced output impedance current mirror. I01 and I02 outputs are connected to electrodes. The prototype chip have only one channel. But the current measurement system is designed in order to take into account additional channels.....	102
Figure 4.7	Some measurement circuits: (a) peak detector, (b) Gm-C filter, (c) sample and hold circuit, (d) phase detector.....	102
Figure 4.8	The current controlled oscillator with isolation module. F_{in-out} signal allows to observe the signal F_{osc} . It is also used as the input for the frequency estimator block in the test mode (when TM is activated).	103
Figure 4.9	Frequency and phase estimator. (a) Block diagram: FSM : finite state machine; P/S conv: parallel to serial converter. (b) State diagram.	103
Figure 4.10	Bandgap reference current variation with temperature and VDD.....	104
Figure 4.11	Some modules of the design in a scan chain configuration.	104
Figure 4.12	Some simulation results of the of the chip. Signals are described in the text.....	105
Figure 4.13	Synoptic diagram of the measurement process with an example of impedance extraction from measurements ($T_{sm}=1024\mu s$; $K=66kHz/\mu A$; $gm=15\mu A/V$; $f_{clk}=1MHz$).....	106
Figure 4.14	Layout of the implemented chip. Total active area is 0.6 mm^2 . Between pads and circuits, there are metal filling required by the used technology.....	106
Figure 4.15	Schéma de l'amplificateur opérationnel utilisé [99]; tous les transistors sont de longueur $1\mu m$	108
Figure 4.16	Cellule de transconductance linéaire à entrée différentielle.....	110
Figure 5.1	Schéma simplifié de la puce ICDPMTEL.....	114

Figure 5.2	Résultats de test : a) Signal F_{osc} (mesure d'une faible impédance) ; b) Signaux Test_CLK (en haut) et Serial (en bas) (transmission sérielle des données); c) courbe impédance-fréquence expérimentale; d) microphotographie de la puce fabriquée.	115
Figure 5.3	Quelques architectures de démultiplexeurs. $N=2^n$ est le nombre total d'électrodes. a) à portes de transmission; b) avec décodeur; c) segmentée en plusieurs canaux de 8 électrodes chacun.	119
Figure 5.4	Schéma de principe du système de démultiplexage proposé.	120
Figure A-1	Effet de la résistance due aux tissus sur l'impédance de l'interface.	136
Figure A-2	Effet de la capacité de la double couche électrochimique sur l'impédance de l'interface.	137
Figure A-3	Effet du coefficient de Warburg sur l'impédance de l'interface.	138
Figure A-4	Effet de la résistance faradique sur l'impédance de l'interface.	139
Figure B-1	Simulation de l'évaluation de fréquence et de la phase.	141
Figure B-2	Simulation de l'évaluation de fréquence (1/4).	142
Figure B-3	Simulation de l'évaluation de fréquence (2/4).	143
Figure B-4	Simulation de l'évaluation de fréquence (3/4).	144
Figure B-5	Simulation de l'évaluation de fréquence (4/4).	145
Figure B-6	Simulation de l'évaluation de phase (1/3).	146
Figure B-7	Simulation de l'évaluation de phase (2/3).	147
Figure B-8	Simulation de l'évaluation de phase (3/3).	148
Figure C-1	Schéma bloc de la partie analogique.	150
Figure C-2	Schéma logique globale de la puce (ICDPMTEL).	151
Figure C-3	Masques de la partie analogique.	152

Figure C-4	Masque global de la puce (ICDPMTEL).....	153
Figure D-1	Schéma du générateur de sinus et de l'étage de sortie.....	155
Figure D-2	Schéma bloc de l'évaluateur de fréquence et de phase.....	156
Figure D-3	Schéma bloc de la partie analogique.....	157
Figure D-4	Schéma logique global de la puce ICDPMIMC (1/2).....	158
Figure D-5	Schéma logique global de la puce ICDPMIMC (2/2).....	159
Figure D-6	Masques du bloc analogique.....	160
Figure D-7	Masques du module numérique.....	161
Figure D-8	Masque global de la puce (ICDPMIMC).....	162
Figure E-1	Système de sélection d'une matrice de 8*8 électrodes (1/2).....	164
Figure E-2	Système de sélection d'une matrice de 8*8 électrodes (2/2).....	165
Figure E-3	Système de sélection des colonnes (1/2).....	166
Figure E-4	Système de sélection des colonnes (2/2).....	167
Figure E-5	Système de multiplexage des canaux (1/2).....	168
Figure E-6	Système de multiplexage des canaux (2/2).....	169
Figure E-7	Système de connexion à la contre-électrode (1/2).....	170
Figure E-8	Système de connexion à la contre-électrode (2/2).....	171

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES**ABRÉVIATIONS**

ADC	Analog-to-Digital Converter
BIST	Built-In Self Test
CAN	Convertisseur Analogique-à-Numérique
CMOS	Complementary Metal Oxide Semiconductor
DAC	Digital-to-Analog Converter
ETC	Electrodes-Tissues Contact
FSK	Frequency Shift Keying
FPGA	Field Programmable Logic Array
LSB	Least Significant Bit
MOSFET	Metal Oxide Field Effect Transistor
MSB	Most Significant Bit
NMOS	Channel-N Metal Oxyde Semiconductor
PMOS	Channel-P Metal Oxyde Semiconductor
VCO	Voltage Controlled Oscillator
VHDL	VHSIC Hardware Description Language
VHSIC	Very High Speed Integrated Circuit
VLSI	Very Large Scale Integration

SYMBOLES

C_{dl}	Capacité de la double couche électrochimique
Clk	Horloge
f_{osc}	Fréquence d'oscillation
I_{stim}	Courant de stimulation
I_{meas}	Courant mesuré
I_{ref}	Courant de référence
L	Longueur de grille d'un transistor MOS
R_{el}	Résistance due à l'électrolyte
R_f	Résistance faradique
t_{imp}	Durée de l'impulsion
T_p	Déphasage tension-courant
t_{pre}	Durée de la pré-impulsion
VDD	Tension d'alimentation
V_{GS}	Tension Grille-Source d'un transistor MOS
V_{th}	Tension de seuil d'un transistor MOS
V_{ref}	Tension de référence
W	Largeur de grille d'un transistor MOS
Z_w	Impédance de Warburg

INTRODUCTION

Les progrès accomplis par la micro-électronique au cours des dernières décennies du vingtième siècle ont été tout à fait remarquables. Cette tendance à repousser toujours plus loin les limites de la technologie a eu beaucoup de retombées positives dans le domaine biomédical en général et celui des stimulateurs implantables en particulier. Un stimulateur implantable peut se définir comme un dispositif miniaturisé, placé sous la peau et commandé de l'extérieur en vue de restaurer certaines fonctions perdues du système nerveux. L'origine de la stimulation électrique remonte à la fin du 18^e siècle. Mais les premiers stimulateurs implantables ne virent le jour que dans les années 1960 avec l'avènement du transistor. Il s'agit notamment des stimulateurs cardiaques, cochléaires, urinaires et pour les membres paralysés. Par la suite, les premiers essais de stimulation du cortex visuel débutèrent, mais ce projet de restauration d'une vision partielle chez l'aveugle suit encore son cours à l'heure actuelle, à cause des problèmes qu'il pose. En effet, la stimulation s'effectue sur le cerveau qui est la partie la plus délicate et la plus complexe d'un être humain. Ensuite, ce stimulateur requiert, contrairement aux autres, un nombre d'électrodes aussi élevé que 625, occupant une surface d'à peu près un centimètre carré.

Les stimulateurs implantables ont connu une évolution aussi rapide que spectaculaire. En effet, dès le début des années 1970, la fabrication des premiers boîtiers en titane complètement étanches a mis un terme aux pannes dues aux micro-infiltrations

d'humidité et au dégazage des piles. Ce qui a presque annulé le nombre de pannes d'origine purement électronique. Parallèlement, l'apparition des circuits intégrés devait progressivement réduire la taille, le poids et la consommation de ces stimulateurs tout en multipliant leurs fonctions. De nos jours, la multiprogrammabilité par télémetrie et la transmission des données et de l'énergie par lien radio fréquence (RF) sont couramment utilisées. Malgré de perpétuelles améliorations, les prothèses neurales présentent des aspects qui font jusqu'à présent l'objet de nombreuses recherches :

1. les plages des paramètres pour une stimulation saine;
2. le matériau des électrodes et leur biocompatibilité chimique et mécanique;
3. les processus électrochimiques se produisant à l'interface électrode-tissus;
4. les procédés de fabrication et d'implantation des électrodes.

Ces aspects posent encore de sérieux problèmes de fiabilité et de sécurité. La question principale est de savoir comment stimuler efficacement un groupe précis de cellules nerveuses sans occasionner leur destruction ou celle des tissus voisins à court et surtout à long terme. Les tentatives de résolution du problème sont généralement limitées aux essais en laboratoire et sur des animaux. Elles ne répondent pas toujours au critère de longévité. Une solution définitive à ce problème n'étant probablement pas pour bientôt, il convient de lui trouver un palliatif.

Dans le cadre de ce projet, nous avons développé une nouvelle approche basée sur la caractérisation du contact électrodes-tissus, qui consiste en la mise sous surveillance électronique de ce dernier, ainsi que certains paramètres de stimulation critiques. Cette

caractérisation permet d'évaluer qualitativement et quantitativement l'état de fonctionnement des électrodes avant et surtout après leur implantation, de suivre pas à pas leur comportement dans le temps, d'analyser et de comprendre leur interaction avec les tissus biologiques, d'estimer les performances de différents types d'électrodes in vivo et de favoriser une analyse comparative en vue de déterminer le plus approprié, de prévenir et diagnostiquer les anomalies liées aux électrodes et enfin de préserver la sécurité des patients en cas d'apparition d'une anomalie. Cette approche est assez prometteuse, du fait qu'elle pourra permettre de développer des prothèses beaucoup plus fiables. En effet, le retour de l'information a toujours été un des points faibles des stimulateurs et des systèmes implantables. Ils fonctionnent très souvent en boucle ouverte laissant l'expérimentateur dans l'ignorance complète de ce qui se passe réellement.

Afin de mieux cerner notre travail, nous avons structuré ce mémoire en cinq chapitres. Le premier chapitre présente les notions d'anatomie et de physiologie nécessaires à la compréhension de la stimulation nerveuse. Le second chapitre est entièrement consacré aux électrodes et à leur contact avec les tissus. Au chapitre 3, nous y avons répertorié quelques techniques de caractérisation implantables. Le chapitre 4 traite d'une interface de caractérisation assez flexible que nous avons développée et qui est présentée sous la forme d'un article soumis au journal « IEEE Transactions on Biomedical Engineering ». Enfin, le chapitre 5 fait un bilan de nos travaux, qui incluent le système prévu pour la connexion des circuits aux électrodes.

CHAPITRE 1

FONDEMENTS DE LA STIMULATION NERVEUSE

1.1 INTRODUCTION

L'autonomie et l'harmonie de l'organisme sont en grande partie assurées par le système nerveux, grâce à ses mécanismes de régulation plus ou moins complexes. La transmission de l'information au sein de ce dernier s'effectue d'une manière assez similaire au passage du courant dans un conducteur électrique. C'est ainsi que les problèmes résultant des défaillances du système nerveux trouvent de plus en plus des solutions fondées sur la stimulation électrique. Cette stimulation s'effectue à travers des électrodes qui constituent un pont entre l'électronique et le milieu biologique. Nous présentons dans ce chapitre l'environnement dans lequel les électrodes sont implantées ainsi que l'importance de ces électrodes dans un système de réhabilitation.

1.2 ORGANISATION STRUCTURELLE DU SYSTÈME NERVEUX

1.2.1 Les cellules de base

L'identification des structures du système nerveux à l'échelle microscopique est une étape qui conditionne sa compréhension dans son ensemble. Les cellules gliales et les neurones constituent les deux principales cellules de base qui sont rencontrées dans le système nerveux.

1.2.1.1 Les cellules gliales

Plus nombreuses que les neurones, les cellules gliales forment un réseau appelé névroglie. Bien que certaines de leurs fonctions restent encore mal connues, on distingue plusieurs types de cellules gliales, ayant chacune une morphologie et une fonction particulière. Ces cellules jouent un rôle de support pour les neurones, mais aussi assurent leur alimentation en nutriments [59]. Contrairement aux neurones, elles peuvent se multiplier. Cette caractéristique leur permet de se débarrasser plus rapidement des débris cellulaires provenant d'une éventuelle destruction des cellules nerveuses. Leurs fonctions sont également reconnues dans la régulation de l'activité chimique des neurones et du filtrage sanguin dans le cerveau [60,61]. Très souvent, les cellules de Schwann qui forment la couche de myéline entourant l'axone de certains neurones sont classées parmi les cellules gliales [59]. Cette couche de myéline confère au neurone certaines propriétés qui seront présentées à la section suivante.

1.2.1.2 Les neurones

Spécialisé dans la conduction et la transmission de l'information, le neurone est l'unité fonctionnelle de base du système nerveux. Comme l'illustre la figure 1.1, sa structure est faite d'un corps cellulaire et de plusieurs prolongements de fibres appelées dendrites chargées de recevoir l'information, à l'exception d'une fibre particulière appelée axone, pouvant atteindre un mètre de longueur qui assure la conduction de l'information et le transport de substances chimiques [61]. Les axones, dans leur grande majorité, sont protégés d'une couche de Schwann et d'une couche de myéline, qui présente des

discontinuités le long de l'axe de l'axone au niveau des nœuds de Ranvier. Les qualités isolantes de cette dernière permettent une conduction plus rapide de l'information à travers l'axone. Aux extrémités des dendrites se distinguent plusieurs synapses, qui constituent des ports d'entrée et de sortie du neurone. Lorsque le corps cellulaire possède un ou deux prolongements de fibres, on parle de neurone unipolaire ou bipolaire. Cependant, du point de vue fonctionnel, on distingue [59] :

- les neurones sensitifs (afférents) qui acheminent l'influx nerveux des récepteurs vers le système nerveux central (SNC);
- les neurones moteurs (efférents) chargés de transmettre l'information du SNC aux muscles et aux glandes qui assurent la réponse;
- les interneurones ou neurones d'association, qui jouent un rôle de relais entre les neurones au niveau du SNC.

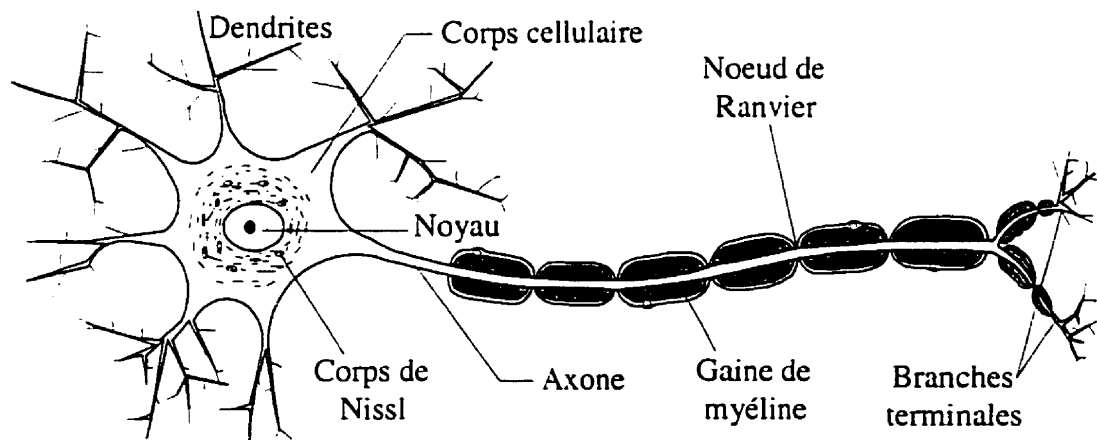


Figure 1.1 : Structure typique d'un neurone.

1.2.1.3 Le nerf et les ganglions

Structurellement semblable à un câble téléphonique, le nerf est constitué d'un ensemble d'axones et de dendrites, groupés en faisceaux appelés fascicules, dans un tissu conjonctif. Avant d'atteindre la moelle épinière, le nerf se scinde en deux parties: une racine dorsale et une racine ventrale. Les dendrites passent par le ganglion spinal, qui est une structure compacte rassemblant les corps cellulaires des neurones sensitifs.

1.2.2 Le système nerveux central

Il est formé principalement de la moelle épinière et du cerveau. Ces deux structures sont encastrées dans des cavités osseuses et protégées par trois couches superposées de méninges. Des différentes parties du corps, trente et une paires de nerfs spinaux sont collectées par la moelle épinière, qui assure une communication bidirectionnelle avec le cerveau. La moelle joue également un rôle primordial dans le contrôle des actes réflexes [59]. Une vue en coupe de cette dernière montre une substance grise en forme d'ailes de papillon entourée d'une substance blanche (Figure 1.2). La première est constituée des corps cellulaires et dendrites des neurones efférents et des interneurones, ainsi que des axones peu ou pas myélinisés des neurones sensitifs, provenant des nerfs spinaux et orientés en angle droit par rapport à l'axe de la moelle [59]. La seconde (substance blanche) est composée de faisceaux de neurones assurant les liaisons nerveuses ascendantes et descendantes.

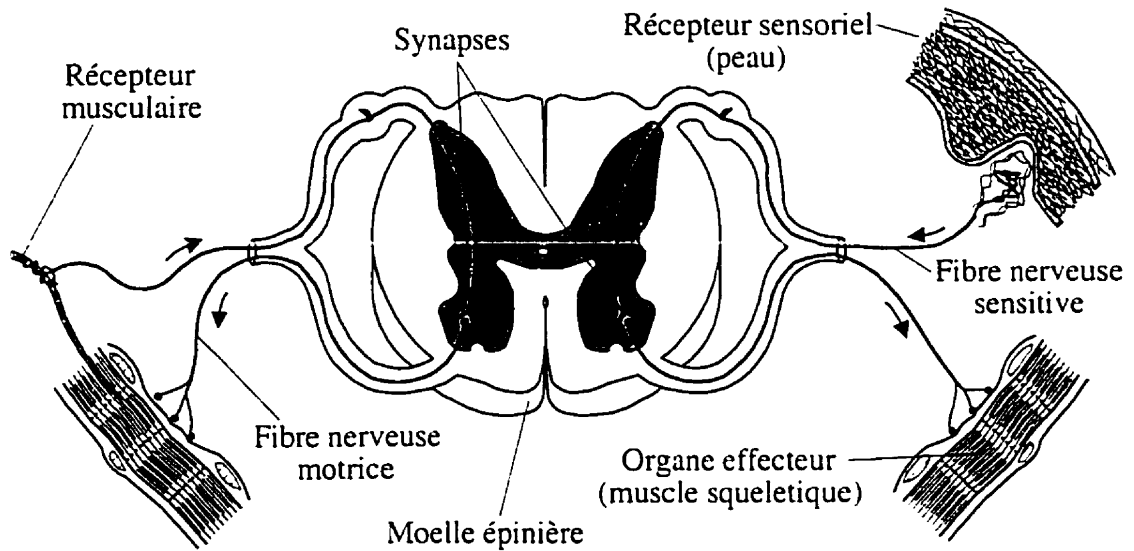


Figure 1.2 : Éléments du système neuromusculaire participant à un acte réflexe [60]

Le cerveau, avec sa centaine de milliards de neurones, se caractérise par ses nombreuses subdivisions. De la moelle épinière et dans le sens ascendant, on passe par la moelle allongée, le pont et le mésencéphale (Figure 1.3), qui constituent le tronc cérébral. La moelle allongée est formée des corps cellulaires des nerfs crâniens et des faisceaux nerveux reliant la moelle épinière au reste du cerveau. Bien qu'étant le siège d'intégration de plusieurs actes réflexes, le mésencéphale possède des faisceaux d'axones (péduncules cérébraux) projetant dans le cortex, ainsi que des collicules servant de passage pour les influx provenant des nerfs crâniens.

Les prochains centres hiérarchiques du cerveau après le tronc cérébral sont respectivement le diencéphale et le télencéphale. Le diencéphale est principalement composé du thalamus et de l'hypothalamus. Le premier est la dernière station relais pour

le système visuel, le système auditif et le système nerveux somatique [61]. Pour sa part, l'hypothalamus possède d'importantes fonctions dans le contrôle de plusieurs mécanismes homéostatiques comme la thermorégulation. Le télencéphale, fait de deux hémisphères cérébraux, est le site des processus mentaux supérieurs, du contrôle de l'activité motrice, le centre de l'intelligence, de la mémoire, du langage et de la conscience [59]. Dans son rôle moteur, il est cependant aidé par le cervelet qui coordonne et affine les activités des muscles squelettiques, grâce aux informations provenant de récepteurs appropriés [60]. Entouré de substance grise, le cervelet joue également un rôle important dans le maintien de l'équilibre.

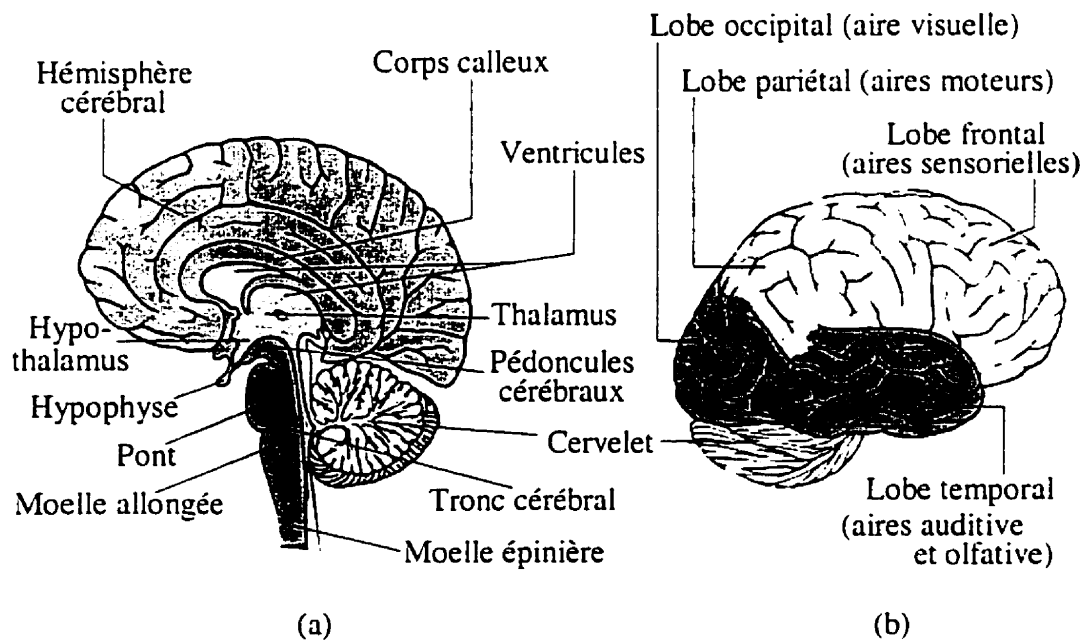


Figure 1.3 : Différentes vues du cerveau :
 (a) coupe sagittale médiane; (b) vue en perspective (aires de Brodmann).

1.2.3 Le système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique (SNP) regroupe tous les nerfs spinaux et crâniens et sert par conséquent d'intermédiaire entre le SNC et tous les récepteurs et effecteurs de l'organisme. Du point de vue fonctionnel, il se divise en un système nerveux somatique et en un système nerveux autonome. Le système nerveux somatique maintient la liaison entre le système nerveux central, les muscles squelettiques et la peau. Chaque muscle et région du corps est innervé, soit à partir d'un nerf crânien précis, ou bien à partir des ramifications d'une branche. La plupart des branches forment des réseaux appelés *plexus*, directement en liaison avec le système nerveux central.

Le système nerveux autonome (SNA) quant à lui assure la connexion entre le système nerveux central et les muscles lisses, les muscles cardiaques et les glandes, qui fonctionnent tous de manière autonome. Il se subdivise en système sympathique et système parasympathique, qui ont des effets antagonistes sur la plupart des organes viscéraux du corps [61]. C'est cet antagonisme, dû à la différence des substances chimiques (neurotransmetteurs) libérées, qui est à l'origine de l'orchestration harmonieuse de la multitude d'activités permanentes de l'organisme [59]. La différence physique entre ces derniers réside non seulement dans la position des corps cellulaires des *neurones préganglionnaires*, mais aussi dans la longueur de leurs fibres. Ces fibres sont plus courtes dans la division sympathique et font synapse¹ avec une chaîne de

¹ On dit qu'une cellule nerveuse fait synapse avec une autre lorsqu'une (ou plusieurs) branche(s) terminale(s) de la première est (sont) reliée(s) à la seconde, de façon à pouvoir lui transmettre une impulsion nerveuse.

ganglions située près de la colonne vertébrale. Dans la division parasympathique, elles vont du système nerveux central jusqu'au ganglion terminal situé à proximité de l'organe innervé [60].

1.3 ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DES NEURONES

1.3.1 Propriétés de la membrane

La capacité d'un neurone à véhiculer les messages au sein du système provient des propriétés de sa membrane. De part et d'autre de celle-ci se trouvent des charges positives et négatives, réparties de sorte à créer une différence de potentiel d'environ -80 millivolts [59], appelée potentiel transmembranaire. Cette différence de potentiel est maintenue au repos grâce aux ions des liquides intracellulaire et interstitiel.

Lorsque le neurone reçoit une stimulation de nature mécanique, électrique ou chimique, dans la zone de stimulation, la membrane devient plus perméable aux ions sodium, Na^+ , rendant ainsi plus positif le potentiel transmembranaire. Deux situations peuvent avoir lieu : si l'intensité du stimulus est faible, une dépolarisation locale se produit et la membrane revient à son état de polarisation d'avant. Par contre, si l'intensité du stimulus est suffisamment grande, le potentiel transmembranaire s'inverse et donne lieu ainsi à un potentiel d'action, dont la forme et l'intensité dépendent plus de la nature du neurone excité que de l'intensité du stimulus. La fréquence de production des potentiels d'action est cependant limitée à quelques 500 Hz, à cause de la période réfractaire qui suit le potentiel d'action [60,63].

1.3.2 Propagation de l'influx nerveux

Lorsque le potentiel d'action se développe sur la zone stimulée, le taux élevé d'ions sodium qui traverse la membrane influence la zone immédiatement voisine, qui devient aussi plus perméable aux ions sodium, et finit par développer également un potentiel d'action. La répétition de ce phénomène de proche en proche conduit à une onde de dépolarisation ou influx nerveux, qui se propage le long du neurone comme l'illustre la figure 1.4.

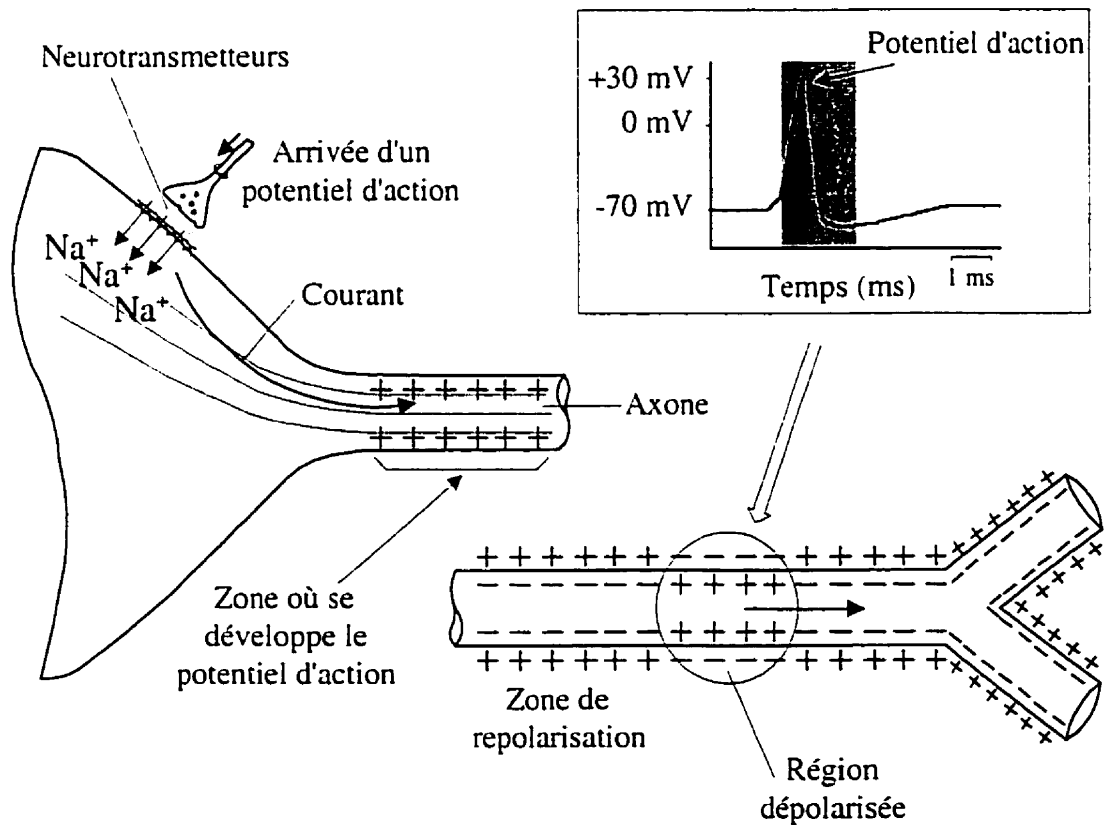


Figure 1.4: Naissance et propagation de l'influx nerveux.

Nous devons cependant noter que dans le cas des neurones recouverts de myéline, dont la membrane n'est exposée qu'aux nœuds de Ranvier, la conduction ne s'effectue pas

tout le long de la membrane mais par saut; c'est la conduction saltatoire. Au cours de celle-ci, l'influx nerveux saute d'un nœud à l'autre, ce qui rend son déplacement plus rapide. Bien que des expériences de laboratoire montrent que l'influx peut se déplacer dans les deux sens, le sens allant vers les dendrites est bloqué au niveau du synapse [59].

1.3.3 La transmission synaptique

Au point de contact entre deux neurones (synapse), il existe un petit espace de quelques nanomètres, appelé fente synaptique, qui empêche le passage direct de l'influx nerveux. L'arrivée de ce dernier provoque plutôt la libération de substances chimiques emprisonnées dans des vésicules situées dans la région présynaptique. Pour que le neurone postsynaptique puisse développer un potentiel d'action à un instant donné, il faut que l'effet cumulé des substances chimiques reçues de tous les neurones présynaptiques à cet instant force une dépolarisation. On parle alors de potentiel postsynaptique d'excitation (PPSE), par opposition au potentiel postsynaptique d'inhibition (PPSI), qui découle plutôt d'une hyperpolarisation de la membrane neuronale. L'hyperpolarisation est la diminution de la valeur du potentiel transmembranaire due à l'augmentation de la perméabilité de la membrane postsynaptique pour tous les ions sauf les ions sodium. Les ramifications des axones des neurones créent beaucoup d'autres phénomènes, plus ou moins complexes, tels que la convergence, la divergence, la facilitation, des retards de conduction et des circuits en boucles.

1.4 LE PROCESSUS SENSORIEL

Cette section discute comment l'on parvient à ressentir la pression, la douleur ou la température à une partie spécifique du corps, et comment les stimuli visuels sont captés et acheminés vers le cerveau. La sensibilité chimique liée au goût et à l'odorat est la moins connue, peut-être à cause de sa faible influence sur le comportement humain et elle ne sera pas présentée ici. Il en est de même pour l'audition, qui correspondant à un type de stimulateur légèrement différent des stimulateurs auxquels nos travaux sont dédiés

1.4.1 La sensibilité somatique

Situés aux terminaisons des nerfs périphériques sensitifs et dissimulés partout sous la peau, les récepteurs jouent un rôle primordial dans le processus sensoriel somatique. Chaque récepteur de sensibilité cutané est spécialisé dans la détection d'un stimulus précis comme une pression, une douleur, de la chaleur et même de l'état des articulations. Pour être acheminée vers le cerveau, l'information est codée sous forme de train de potentiels d'action, dont la fréquence et la durée déterminent l'intensité et la qualité du stimulus [59]. Toutefois, la fréquence générée par un stimulus constant diminue à cause du phénomène d'adaptation. L'interprétation des messages se fait au niveau des aires sensorielles du cerveau, avec l'aide du thalamus. L'organisation somatotrope des projections corticales rend possible la localisation précise de la région du corps affectée par le stimulus. Cependant la perception des sensations intéroceptives qui, d'une manière générale, contrôlent l'homéostasie corporelle, est plus diffuse.

1.4.2 Le système visuel

Sans doute le plus perfectionné de tous les systèmes sensoriels, il permet une représentation exacte de l'environnement. L'image du monde extérieur est tout d'abord fixée sur la rétine de l'œil, grâce au cristallin qui agit comme l'objectif d'un appareil photo. La rétine est un revêtement photosensible, fait de cellules sensorielles spécialisées et de leurs connexions nerveuses [59,61]. Ces cellules se distinguent par leur forme en cône ou en bâtonnets. Les premières sont spécialisées dans l'identification des couleurs, alors que les secondes permettent d'apprécier la luminosité. La lumière est une forme d'énergie constituée d'une ou de plusieurs ondes de longueurs différentes, correspondant aux couleurs du spectre visible. C'est par l'absorption d'une certaine quantité d'énergie par un pigment visuel appelé *rhodopsine* que les cellules en bâtonnets parviennent à générer des potentiels d'action [59,60]. La synthèse de la couleur provient d'un mélange assez précis des trois longueurs d'onde du spectre primaire correspondant au rouge, au vert et au bleu. Chaque cellule est sensible à une de ces couleurs.

Des cellules de la rétine, les informations passent par les fibres du nerf optique, dont le nombre est dans l'ordre du million. Le nombre de cellules canalisées par une fibre à un endroit donné de la rétine détermine la précision de l'image à cet endroit. La figure 1.5 montre les voies optiques de l'œil jusqu'au cortex visuel. Après quelques synapses au niveau de la rétine, les informations arrivent par des cellules ganglionnaires aux corps géniculés latéraux du thalamus. Les axones de ces derniers sont projetés dans le cortex visuel, où se fait le traitement final. Il est à noter que chaque relais avant le cortex est un

centre secondaire de traitement. De la rétine au cortex, la réaction des cellules nerveuses à une forme ou au mouvement dans une direction n'est pas la même pour toutes les cellules. La perception d'un objet passe par la détection de ses contours. Hubel et Wiesel ont pu mettre en évidence l'organisation en colonnes du cortex visuel, qui stipule qu'il est divisé en colonnes répondant chacune aux contours d'une orientation précise [62].

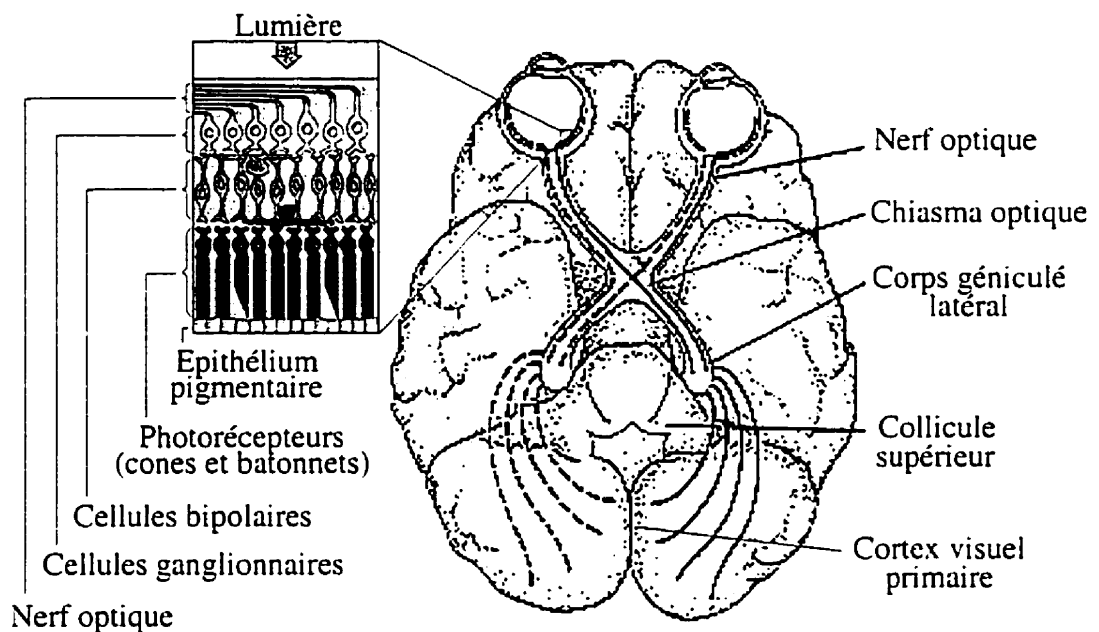


Figure 1.5 : Voies optiques de l'œil jusqu'au cortex visuel.

1.5 LA FONCTION MOTRICE DU SYSTÈME NERVEUX

Toute action du corps humain provient de celle des muscles squelettiques, des muscles lisses, des muscles cardiaques et des glandes. Les cellules et organes moteurs sont aidés dans l'exercice de leurs fonctions par le système sensoriel.

1.5.1 Le système neuromusculaire

Des trois types de muscles existants, les muscles lisses et les muscles cardiaques sont sous le contrôle du système nerveux autonome, alors que les muscles squelettiques sont responsables des mouvements volontaires. Ces muscles squelettiques sont constitués de fibres musculaires, dont certaines se distinguent par leurs regroupements en fuseaux appelées fibres intrafusales. Ces dernières sont munies de terminaisons nerveuses, qui détectent l'étirement et la tension des muscles, et génèrent des potentiels d'actions correspondants vers la moelle épinière. Des terminaisons nerveuses similaires (terminaisons proprioceptives) existent au niveau des tendons reliant les muscles aux os. Elles provoquent une réponse inhibitrice lorsque la tension du muscle devient excessive. Quelques éléments qui participent par exemple à un acte réflexe sont présentés à la figure 1.2.

Un stimulus quelconque appliqué sur un membre du corps est détecté par les cellules réceptrices de la peau. L'information est transmise jusqu'à la moelle épinière qui, par des neurones moteurs et à travers les jonctions neuromusculaires, agit énergiquement sur les muscles du membre correspondant, de manière à l'éloigner de la source de stimulation. Les informations provenant des récepteurs proprioceptifs et des fibres intrafusales sont intégrées au niveau de la moelle épinière, et permettent d'atténuer l'action des muscles actionnés.

1.5.2 Le cortex moteur

Fritsch et Hitzig constatèrent en 1871 que la stimulation de la partie antérieure du cortex cérébral des chiens provoquait des mouvements des muscles du coté opposé de leur corps [61]. Le cortex moteur a donc un rôle clé dans l'exécution des mouvements non réflexes. De nombreuses études et expériences de stimulation ont permis d'aboutir à une topographie précise de celui-ci [59]. Les zones du cortex moteur correspondant aux parties du corps très agiles comme la main sont plus grandes. La similitude et la proximité des cortex moteur et sensoriel suggèrent qu'ils agissent de concert. Ce n'est donc pas surprenant que Hitzig ait prouvé que le cortex moteur a un rôle prépondérant plus dans l'exécution détaillée des actions volontaires précises que dans leur initiation [61]. En effet, les voies pyramidales, impliquées dans des mouvements fins et adroits, vont directement du cortex moteur à la moelle épinière, sans faire synapse avec les interneurons du cerveau [59].

1.6 RÉHABILITATION PAR STIMULATION ÉLECTRIQUE

La découverte de la capacité de l'électricité à produire des contractions musculaires au 18^e siècle a ouvert la voie aux recherches visant à utiliser la stimulation électrique à des fins thérapeutiques. De nos jours, un bon nombre d'implants produisant des formes d'onde de stimulation assez diversifiées existent et sont en perpétuelle voie d'amélioration.

1.6.1 Principe de la réhabilitation par stimulation électrique

Si les nerfs périphériques peuvent se régénérer après avoir subi des dommages d'origine accidentelle ou inflammatoire, il n'en est pas de même pour le système nerveux central. Les dommages de la moelle épinière aboutissent à la paralysie des muscles commandés par les voies nerveuses endommagées, ou à la perte de certaines sensations. À présent que la manière avec laquelle le système nerveux se sert des charges électriques pour véhiculer ses informations est claire, il est désormais possible d'injecter ces charges dans des fibres nerveuses par le biais d'un stimulateur. Ceci permet de produire des potentiels d'action similaires à ceux qui circulent naturellement à travers les neurones. Le schéma synoptique de la figure 1.6 illustre bien ce principe. La stimulation électrique s'avère donc un moyen facilement contrôlable pour remédier aux dysfonctions nerveuses, ce qui permet la réhabilitation.

La réhabilitation des handicapés physiques est leur réintégration au sein de la société. Elle peut se faire en rehaussant les aptitudes existantes, ou en trouvant des alternatives permettant de réaliser des fonctions diverses ou de provoquer des sensations spécifiques [65].

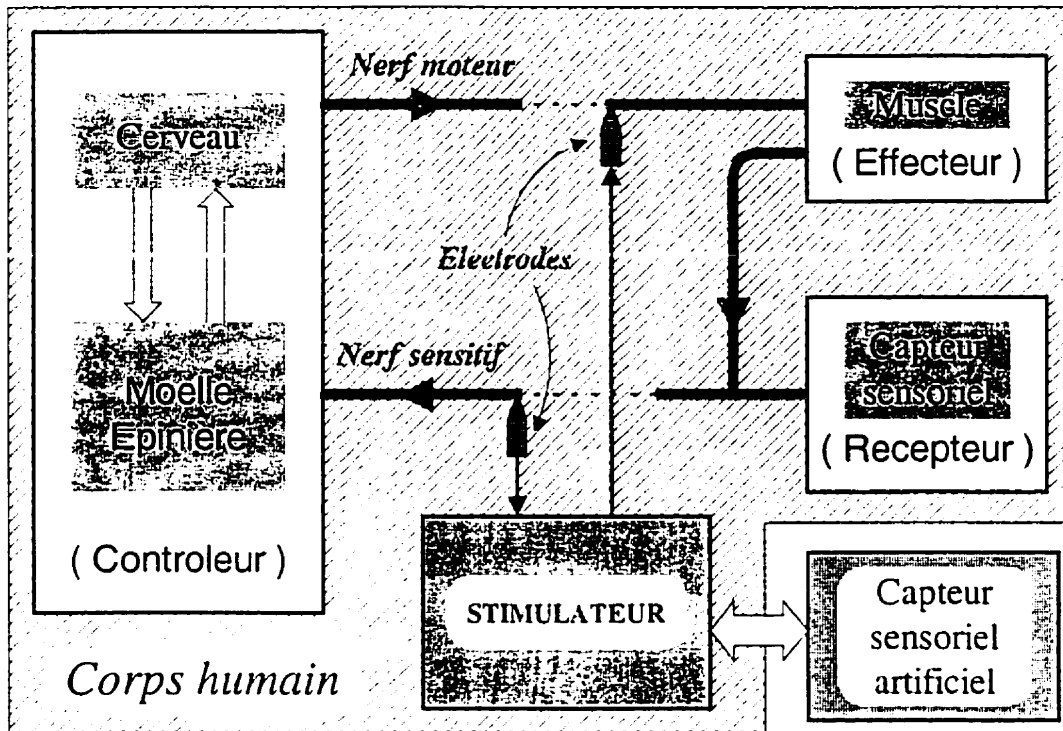


Figure 1.6 : Schéma synoptique illustrant le principe de la stimulation électrique.

1.6.2 Types de stimulateurs

De nombreuses expériences sur des animaux permettent de valider de nouvelles techniques de stimulation et d'étendre le champ d'application des stimulateurs. Loin de vouloir faire le tour de tous les stimulateurs existants à ce jour, nous ne présenterons que les types les plus en vue.

- **Le stimulateur cardiaque** : par la production d'impulsions électriques périodiques, qui induisent des contractions du myocarde [12], il permet au cœur de retrouver son rythme de fonctionnement normal [64]. Ce type de stimulateur est sans doute le plus connu de tous les stimulateurs. Il est passé par plusieurs stades : réduction de sa

taille et de sa consommation, amélioration de son encapsulation, de sa longévité et de sa flexibilité. En 1977, plus de 300 000 personnes à travers le monde vivaient déjà grâce à celui-ci [13].

- ***Le stimulateur des membres paralysés*** : apparemment le stimulateur qui fait l'objet des recherches les plus intenses actuellement, il a engendré le domaine connu sous le nom de stimulation électrique fonctionnelle. En effet, il vise à récupérer la locomotion, la posture, l'usage des bras et des doigts chez des handicapés ayant subi des dommages à leur moelle épinière [64,71-75].
- ***La prothèse cochléaire*** : est apparue autour de l'année 1960. Elle vise à stimuler le nerf auditif des patients complètement sourds. Actuellement, plus de 8000 implants de ce type sont utilisés à travers le monde [66] et la tendance actuelle est aux implants multicanaux [67].
- ***La prothèse visuelle*** : implantée pour la première fois par Brinley en 1968 [68], cette prothèse est basée sur la perception de points lumineux suite à la stimulation du cortex visuel [49,50,69]. Ce projet pourtant assez prometteur a encore du mal à se réaliser, à cause de nombreux problèmes entre la matrice d'électrodes et le cerveau, mais surtout à cause de la complexité de sa cible.
- ***Le stimulateur urinaire*** : est dédié aux patients ayant perdu le contrôle de leur vessie. Par la stimulation des muscles du sphincter, des racines sacrées, du plancher pelvien, il est possible d'induire des contractions de la vessie facilitant ainsi la miction [76,77,51]. C'est dans ce domaine que les travaux de l'équipe de recherche Polystim sont les plus avancés [78-81].

- *La prothèse respiratoire* : cette prothèse, déjà disponible sur le marché, permet d'administrer une respiration artificielle par la stimulation des nerfs phréniques [27,70].
- *Le stimulateur de traitement de la douleur*. Son principe de fonctionnement consiste à élever par stimulation le seuil de détection des cellules nociceptives à proximité de la zone stimulée [64].

1.6.3 Étude des formes d'onde de stimulation

Que ce soit sous la forme de courants ou de tensions, les stimuli sont entièrement définis par leur forme d'onde, qui est le support de tous les paramètres garants de l'efficacité et de la sécurité requises lors des stimulations. Les stimuli de courant sont néanmoins les plus utilisés, parce qu'ils permettent un bon contrôle des charges injectées. Les impulsions de stimulation peuvent prendre des formes diverses, allant des ondes carrées aux ondes sinusoïdales, en passant par des ondes trapézoïdales ou des ondes aux formes hybrides. Les stimuli en forme de trapèze ou de sinusoïde déformée sont par exemple utilisés pour la défibrillation cardiaque [63]. Quelle que soit la forme utilisée, lorsque la durée de la phase de stimulation augmente, le seuil d'amplitude requis pour produire un potentiel d'action décroît, suivant une courbe exponentielle, pendant que la charge totale requise augmente de façon quasi-linéaire [27].

Les stimuli sous forme d'impulsions sont utilisés dans la plupart des applications des stimulateurs électriques, dans la mesure où elles facilitent le contrôle des charges

injectées. Le niveau CC contenu dans les stimuli monophasiques a en général des effets destructeurs sur les tissus et les électrodes, sauf dans certains types d'électrodes, où la tension entre impulsions peut être maintenue à une certaine valeur, pour augmenter la charge maximale par phase [24,27]. C'est probablement la raison pour laquelle la forme d'onde la plus connue (dite de Lilly) est composée d'une impulsion suivie d'une autre impulsion de même forme, mais inversée. Entre les deux, il peut exister une brève pause appelée interphase, très utile lorsque l'on veut empêcher la seconde impulsion de contrecarrer l'effet de la première. Le signe de la première impulsion a cependant un rôle important.

L'électrode polarisée négativement est le site de la stimulation, car comme nous l'avons déjà mentionné, le potentiel d'action est généré suite à l'apparition des charges négatives sur la face externe de la membrane. Dans le cas d'une stimulation monopolaire, où l'électrode active (cathode) est de très petite taille comparée à l'électrode de retour (anode), le courant seuil nécessaire à la production d'un potentiel d'action est plus grand lors d'une stimulation anodique (première impulsion positive) que lors d'une stimulation cathodique (première impulsion négative) [63].

Le paramètre le plus souvent utilisé pour caractériser un stimulus est la quantité de charge totale par phase. L'augmentation de la fréquence des stimuli a cependant un rôle certain dans la destruction des tissus [18]. L'expérience suggère qu'une stimulation sécuritaire doit prendre à la fois en compte la quantité de charge par phase, la densité de

courant et la fréquence. Cette hypothèse est d'ailleurs appuyée par Agnew et al. [18], qui ont prouvé expérimentalement que le nombre d'axones détruits suite aux stimulations n'est pas fermement relié à la charge totale délivrée par phase. En d'autres termes, il serait possible d'atteindre des charges par phase beaucoup plus grandes de façon sécuritaire, rien qu'en jouant sur la forme d'onde des stimuli [15].

1.6.4 Importance des électrodes

Hambrecht avait dit en 1977 : "le problème majeur dans le développement de toute prothèse, exceptée la prothèse respiratoire, est l'interface entre le matériel et les tissus biologiques" [13]. Aujourd'hui, la réalité est encore là et plus préoccupante que jamais. Parce qu'elles servent de pont entre le stimulateur et l'environnement biologique, les électrodes doivent faire l'objet d'autant d'attention, sinon plus, que le stimulateur lui-même. Elles doivent s'adapter au milieu biologique, sans initier des réactions nuisibles pour les tissus excitables avec lesquels elles sont supposées maintenir un contact permanent. Cette adaptation est garante de la viabilité et de la longévité du stimulateur, aussi de la sécurité et du confort du patient. De plus, elles doivent posséder une bonne résistance mécanique pour ne pas céder une fois implantées, tout en gardant la souplesse nécessaire pour ne pas comprimer les cellules nerveuses et la taille requise pour des besoins de sélectivité. Dans le cas du stimulateur cardiaque par exemple, un système d'asservissement est nécessaire. Les signaux intracardiaques retournés sont enregistrés par le biais des électrodes et le succès de la mission en dépend largement [12].

1.7 CONCLUSION

Ce chapitre nous a permis de dégager les notions de physiologie et d'anatomie nécessaires à la compréhension du mode de fonctionnement des stimulateurs en général. Les grandes divisions du système nerveux ont été présentées, ainsi que l'activité électrique des neurones. Nous avons également tenu à présenter les systèmes sensoriels et moteurs impliqués dans la plupart des stimulateurs. De même, nous avons présenté quelques applications des stimulateurs, ainsi que des formes d'ondes utilisées. En plus, l'importance des électrodes dans tout processus de stimulation a été soulignée. C'est de ces électrodes et de leur contact avec les tissus biologiques dont il sera question au chapitre 2.

CHAPITRE 2

LES ÉLECTRODES ET LEUR CONTACT AVEC LES TISSUS BIOLOGIQUES

2.1 INTRODUCTION

Ce chapitre est entièrement consacré à tout ce qui a trait aux électrodes, du moins en matière de stimulation. Le but principal de notre recherche étant la caractérisation de contacts électrodes-tissus pour les stimulateurs neuromusculaires implantables, il convient dans un premier temps de bien cerner ces contacts. Nous allons commencer par classer les électrodes suivant différents critères. Une étude du contact électrode-tissus suivra au cours de laquelle un modèle électrique sera proposé. Nous terminerons par des critères généralement utilisés lors de l'évaluation des électrodes.

2.2 DIFFÉRENTES CLASSES D'ÉLECTRODES

2.2.1 Électrodes polarisables et électrodes non polarisables

Une électrode sera dite polarisable ou non polarisable² selon son comportement face au passage d'un courant. Pour le premier type, l'électrode ne reprend pas sa tension d'abandon³ initiale après avoir été parcourue par un courant. Ce changement est dû à la modification de la nature physique de l'interface électrode-électrolyte [16] causée par le passage direct de charges à travers cette dernière. Par contre, dans le cas des électrodes

² Les termes « polarisable » et « non polarisable » sont souvent utilisés pour alléger le style. Normalement, on parle plutôt d'électrode irréversiblement polarisable et d'électrode réversiblement polarisable.

³ La notion de tension d'abandon est définie plus loin à la section 2.3.3.

dites non polarisables, le transfert de charge au niveau de l'interface électrode-électrolyte s'effectue d'une manière similaire au transfert de charge à travers un condensateur, ce qui ne modifie que temporairement la tension de l'électrode. Les électrodes faites à base de métaux nobles constituent un exemple d'électrodes non polarisables. Il est toutefois important de souligner qu'il est impossible de fabriquer une électrode parfaitement polarisable ou parfaitement non polarisable. Cependant les électrodes utilisées lors des expériences en laboratoire ont des comportements qui se rapprochent de l'une ou l'autre de ces deux catégories.

2.2.2 Les électrodes implantables

Contrairement aux électrodes de surface appliquées à la surface de la peau et aux électrodes percutanées qui traversent la peau, les électrodes implantables sont généralement utilisées pour la connexion aux tissus biologiques à l'intérieur du corps humain. Elles peuvent prendre des formes diverses selon qu'on stimule directement le cerveau, un nerf ou un muscle. Leur implantation nécessite une intervention chirurgicale qui doit se faire avec la plus grande minutie, pour éviter des risques d'infection ou d'endommagement des tissus. Cependant, ces électrodes posent moins de problèmes une fois implantées que les électrodes percutanées. En effet, ces dernières sont plus susceptibles aux mouvements des muscles, augmentant ainsi des irritations et les risques d'infection [64]. En général, les électrodes non implantables trouvent plus d'applications dans des opérations à court terme, comme l'enregistrement d'électrocardiogramme (ECG) et d'électromyogramme (EMG) ou comme la défibrillation cardiaque.

2.2.3 Les micro-électrodes

Elles se distinguent des autres électrodes par leur dimension allant d'une vingtaine à quelques milliers de micromètres carrés [7,10,22,49]. Leur faible surface active, généralement 1,3 à 1,5 fois leur aire est à l'origine de la grande impédance exhibée par leur contact avec un électrolyte [15,17,31]. Ce type d'électrodes est de plus en plus sollicité, à cause de la recherche permanente d'une plus grande sélectivité au niveau cellulaire au cours des opérations tels que la stimulation ou l'enregistrement des potentiels nerveux du cerveau. Cette lancée vers des électrodes aux dimensions toujours plus petites a quelques inconvénients, notamment leur grande impédance et leur charge limite par phase réduite. Cependant, le platinage qui consiste à déposer une fine couche à base de morceaux de platine sur la pointe des électrodes permet d'augmenter leur surface active. Il en résulte une grande chute d'impédance [5,63] et une plus grande charge limite par phase [12,52]. Diverses techniques de fabrication sont utilisées dans la mise au point de ces micro-électrodes qui peuvent prendre une forme convexe ou la forme d'une pipette remplie d'un fluide et recouvert de verre. Elles vont des procédés mécaniques et chimiques aux procédés de fabrication de circuits intégrés. Actuellement la dernière technique est la plus utilisée [18,32,33,35,54,82], probablement à cause de sa reproductibilité. Grâce à celle-ci, une matrice de 10*10 électrodes (figure 2.1) de dimensions 4.2*4.2*0.12mm dédiée à la stimulation du cerveau a été mise au point à l'Université de l'Utah [32,83].

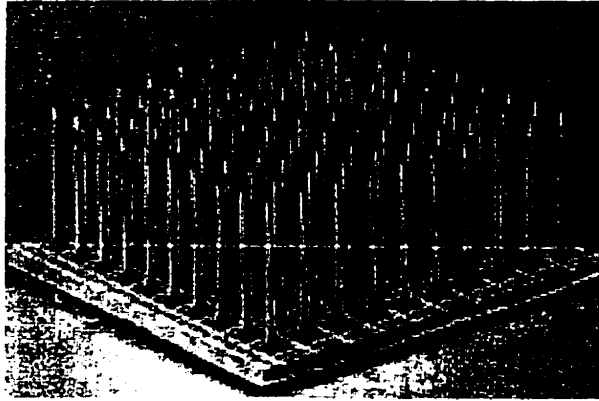


Figure 2.1 : Matrice d'électrodes de l'Université de l'Utah [83].

2.2.4 Classification selon le matériau de fabrication

Le matériau utilisé joue un rôle capital dans la fabrication d'une électrode, étant donné qu'il détermine la qualité du transfert de charge entre le stimulateur et les tissus. En gros, on distingue des électrodes faites à base de métaux nobles et celles réalisées à partir des métaux communs. Parmi les métaux nobles, le platine et ses alliages sont les plus utilisés à cause de leur grand taux d'injection de charge [21,30,48]. L'Iridium est parfois sollicité pour ses propriétés mécaniques [27]. D'autres électrodes en métaux nobles sont en or ou en palladium. Dans l'ensemble, ces électrodes présentent une plus grande résistance à la corrosion comparées aux électrodes en métaux communs. Ces dernières peuvent être en acier inoxydable [6,43], en tantale [51], en cuivre, en argent, en titane, en tungstène ou en alliage nickel-cobalt [27]. Il est cependant à noter que la couche d'oxyde formée sur les électrodes en titane et en tantale, leur confère une assez bonne résistance aux attaques électrochimiques. Les métaux comme l'argent ou le cuivre sont à proscrire étant données

leurs effets néfastes sur les tissus, même en l'absence de toute stimulation. A l'heure actuelle, les propriétés mécaniques des électrodes sont de plus en plus recherchées dans les alliages. Les électrodes en alliage à mémoire de forme [84], utilisées dans la stimulation des nerfs périphériques par exemple, présentent une assez bonne souplesse et une facilité d'installation remarquable.

2.2.5 Classification selon la géométrie de l'électrode

En fonction de son activité première et de la région du corps où elle sera installée, l'électrode peut avoir des formes géométriques complètement différentes. C'est ainsi qu'une électrode dédiée à la stimulation du cerveau ne sera pas semblable à une électrode prévue pour la stimulation d'un nerf ou du myocarde et encore moins à une électrode servant à la mesure du pH sanguin. Pour ne pas rentrer dans les détails des formes, nous nous limitons aux grandes différences. Certaines applications nécessitant de fortes densités de courant avec cependant de faibles courants comme les implants cochléaires, ont encouragé la mise au point des électrodes creuses [11,35]. Poussée à sa limite, cette technique permet de fabriquer des électrodes sous forme de trous [33,54] à travers lesquels les tissus sont régénérés, assurant ainsi un meilleur contact et une bonne stabilité. Par ailleurs, lors de la mesure du potentiel de la membrane cellulaire, la minimisation du potentiel de contact est essentielle. Des électrodes en forme de pipette remplies d'électrolyte de jonction et parfois recouvertes de verre sont alors utilisées [42,63]. Toutefois, la mesure de l'activité musculaire peut imposer certaines contraintes liées à l'implantation de l'électrode et aux mouvements des muscles, c'est pourquoi dans

ce cas, on a souvent recours aux électrodes en forme d'aiguille [63]. L'activité cardiaque et l'activité du cerveau quant à elles peuvent être mesurées de l'extérieur grâce aux électrodes de surface en métal aplati, en prenant au préalable soin d'imbiber la peau d'un liquide pâteux facilitant la jonction électrique [64]. Il existe toute une famille d'électrodes destinées aux nerfs périphériques qui peuvent prendre la forme d'un classeur, où sont rangés des nerfs adjacents, la forme d'un cylindre fendu et creux s'enroulant simplement ou en spirale autour du nerf, ou encore la forme de contacts séparés dans une enveloppe isolante [27]. En ce qui concerne les électrodes en forme de pointe, souvent utilisées au niveau du cerveau, la forme en croix, en épée ou en ciseau, donnée à l'extrémité de la pointe détermine la qualité de l'implantation [85].

2.2.6 Autres classes d'électrodes

Selon les circonstances et le contexte, les électrodes peuvent prendre différentes dénominations. C'est le cas par exemple lorsqu'on parle d'électrode intracorticale ou intramusculaire, pour spécifier que l'électrode a été conçue pour rentrer dans le cortex ou dans les muscles. De même, on parlera d'électrode monopolaire, bipolaire, bipolaire double ou encore d'électrode tripolaire, selon le nombre de contacts que possède l'électrode. Deux contacts peuvent également être regroupés dans un ensemble appelé cathéter, utilisé dans la stimulation cardiaque. Lors des expériences en laboratoire, trois sortes d'électrodes sont utilisées [16] :

- l'électrode de travail qui est celle en cours d'étude

- la contre-électrode, de très grande surface comparée à l'électrode de travail, sert d'électrode de retour du courant
- l'électrode de référence, qui possède une tension stable et par rapport à laquelle se font les mesures.

Il existe d'autres types d'électrodes que nous ne discuterons pas ici, comme les électrodes capacitives [86] par exemple.

2.3 LE CONTACT ÉLECTRODE-TISSUS

2.3.1 Comportement d'une électrode implantée

Lorsqu'une électrode se trouve en contact avec un électrolyte quelconque, il se produit à leur surface de séparation une répartition de charge qui conduit à un certain équilibre thermodynamique. Cette théorie, proposée par Helmholtz et davantage développée plus tard par Stern, stipule comme le montre la figure 2.2, l'existence d'une couche compacte de charges négatives à base d'ions faisant face à une autre couche de charges positives dans le métal, ainsi qu'une autre couche de charges plus diffuse dans l'électrolyte [5].

À partir de ce modèle, nous pouvons comprendre plus facilement que le comportement de l'interface électrode-tissus dépende du métal dont est composé l'électrode, de sa surface, de sa tension initiale, du milieu biologique et des paramètres de stimulation [4,5,63]. Plusieurs expériences visant à mesurer l'impédance de cette interface ont démontré que cette dernière varie de façon non linéaire avec la fréquence et la densité de courant des stimuli utilisés [1,3,5,9,10,17]. Un des aspects qui illustre bien la complexité

de l'interface en question est sa nature asymétrique face aux stimuli de signes opposés. Cette asymétrie a déjà été mise en évidence lors de plusieurs essais *in vitro* et serait attribuable à la différence des réactions électrochimiques intervenant dans chaque cas [1,4,6,7]. S'il est vrai que les propriétés de ladite interface sont actuellement bien identifiées, il n'en demeure pas moins que leur origine n'est pas toujours très claire, comme par exemple ses propriétés de redresseurs à faible fréquence [20].

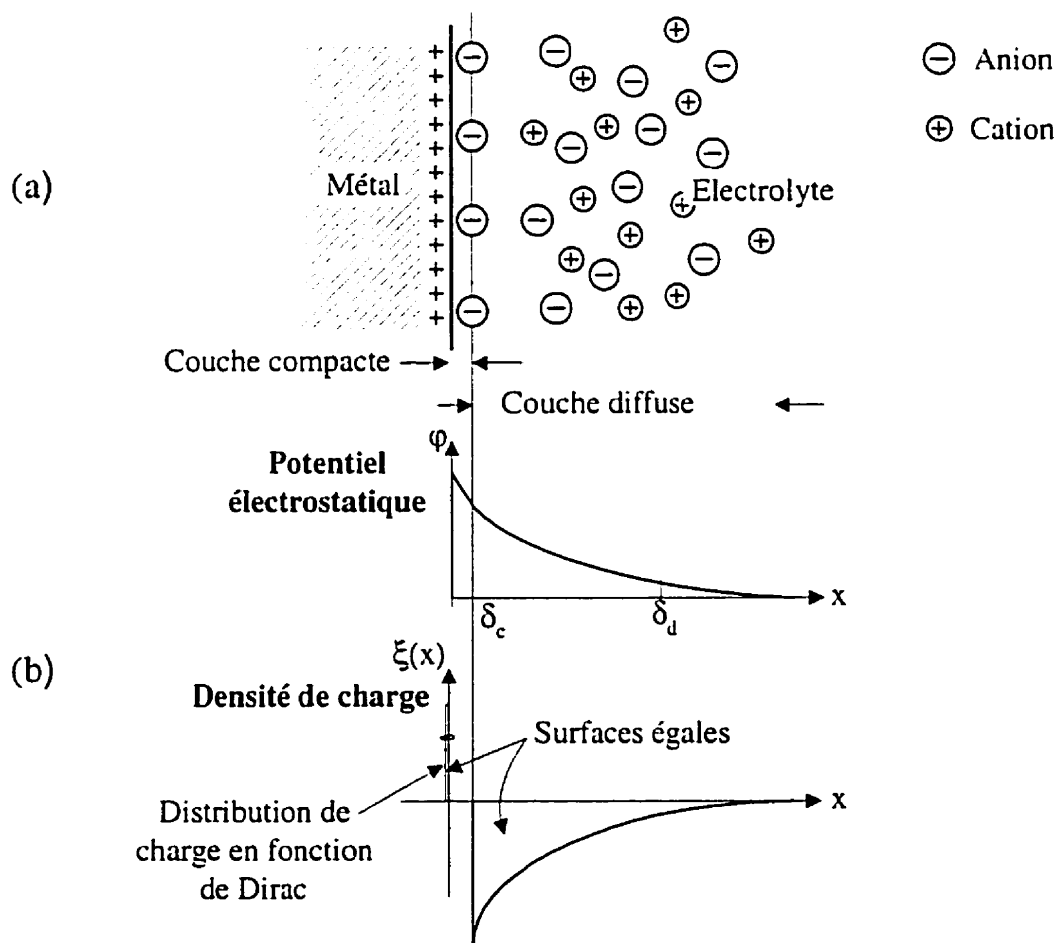


Figure 2.2 : Structure de la double couche selon le modèle de Stern [5]
 (a) répartition de charges à l'interface; (b) densité de charge et potentiel électrostatique.

2.3.2 Mécanismes de transfert de charge

Dans un métal, la conduction se fait par déplacement des électrons, alors que dans l'organisme, elle n'est possible que grâce au déplacement des ions. L'interface entre l'électrode et l'environnement biologique agit donc comme un transducteur, dans ce sens qu'elle doit convertir le courant électronique en courant ionique. La différence de potentiel créée par la double couche de charge engendre une barrière d'énergie, que doit franchir toute charge du métal pour devenir un ion en solution ou tout ion prêt à se recombinaison au métal [5]. Les variations de la barrière précédente régularisent le transfert de charge et les ions en solution se déplacent par un processus de diffusion, à cause de la variation du gradient de concentration des ions actifs à proximité de l'électrode [5,16]. Toute modification de charge sur la surface du métal entraîne un réarrangement des ions dans la solution et ne fait donc pas intervenir un passage direct d'électrons à travers l'interface [2]. Bien que souhaitable, ce procédé, assimilable en première approximation à la charge et décharge d'un condensateur, n'est pas en mesure de satisfaire la demande en terme de densité de charge par phase. Des réactions électrochimiques d'oxydation et de réduction, connues sous le nom de processus faradiques, se produisent pour compenser le surplus de charge à transmettre [7]. Ces réactions peuvent être réversibles ou non réversibles. Les réactions non réversibles sont à éviter. Elles découlent du dépassement de la densité de charge admissible et sont de plusieurs types : il y a tout d'abord l'électrolyse de l'eau accompagnée d'une production de bulles de gaz (H_2 ou O_2), ensuite l'oxydation des ions organiques produisant du chlore gazeux et des réactions d'oxydation du métal qui entraînent non seulement la corrosion des électrodes, mais

aussi l'intoxication du tissu par les produits résultants [1,7,21]. Pour une stimulation sécuritaire, deux conditions s'imposent : les produits résultant des réactions doivent être immobilisés à l'interface et leurs concentrations ne doivent pas atteindre certains seuils [15].

2.3.3 Polarisation d'une électrode

L'électrode forme avec le tissu un système électrode-électrolyte. Les propriétés électriques de ce système déterminent le transfert de charge comme décrit à la section précédente. L'impédance de ce système provient de la polarisation d'une part et de l'électrolyte d'autre part. Pour expliquer la polarisation, nous commencerons par situer certaines expressions dans leur contexte. Tout métal dans un électrolyte développe une différence de potentiel ε , appelée *tension électrique absolue* de l'électrode, qui est la différence entre le potentiel du métal et le potentiel de l'électrolyte [16]. Malheureusement, cette tension n'est pas mesurable et ne peut qu'être comparée à une autre tension provenant d'une électrode de référence. C'est la raison pour laquelle c'est la *tension relative* de l'électrode $e = \varepsilon - \varepsilon_{ref}$ qui sera prise en compte. La valeur de la tension e sous une densité de courant nul $e_{i=0}$, appelée *tension d'abandon*, sert de référence pour définir la polarisation.

La polarisation est la quantité algébrique $\Pi = e - e_{i=0}$. Lorsque cette dernière est due à une seule réaction qui écarte l'électrode de son équilibre thermodynamique, elle est appelée surtension et notée η [16]. Cette surtension est liée au transfert de charges à travers la

double couche électrochimique, à la diffusion des réactifs vers l'électrode, à certaines réactions chimiques partielles ou encore aux détachements et recombinaisons des atomes du réseau de cristaux métalliques [5,17]. Deux électrodes en contact avec le tissu constituent une chaîne électrochimique à un électrolyte. Nous la considérons comme une boîte noire qui induit une tension U lorsque nous injectons un courant I (figure 2.3).

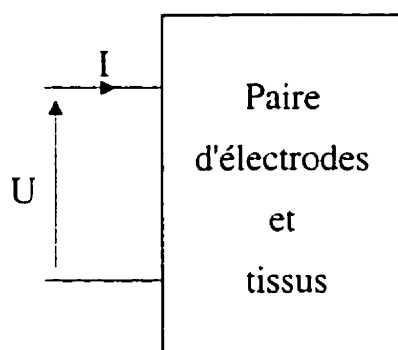


Figure 2.3 : Chaîne électrochimique formée par deux électrodes en contact avec le tissu.

Si aucun courant ne traverse l'interface, les tensions d'abandon des deux électrodes $e_{1i=0}$ et $e_{2i=0}$ produisent une différence de potentiel $U_{i=0}$ égale à la force électromotrice sous courant nul $E_{i=0}$ de la pile formée par les deux électrodes.

$$U_{i=0} = E_{i=0} = |e_{1i=0} - e_{2i=0}| \quad (2.1)$$

Si par contre un courant traverse l'interface, dans ce cas, le système devra fonctionner en cellule et non en pile. La figure 2.4 illustre les tensions et courants en jeu.

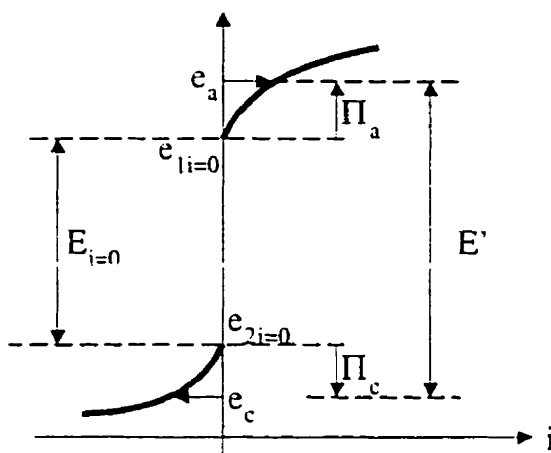


Figure 2.4 : Différentes tensions lors du fonctionnement d'une chaîne électrochimique en cellule d'électrolyse [16] (a = anode, c = cathode).

La différence de potentiel U est la somme de la force contre-électromotrice de la cellule E' et de la chute de tension ohmique due à l'électrolyte ($R_{el}.I$), où R_{el} représente l'impédance due à l'électrolyte. La force contre-électromotrice E' est la différence entre les tensions e_a et e_c de l'anode et de la cathode respectivement. L'anode étant l'électrode où se produit l'oxydation et l'autre, la cathode.

$$U = E' + R_{el}.I \quad (2.2)$$

$$E' = e_a - e_c = E_{i=0} + \Pi_a - \Pi_c \quad , \quad (\Pi_c \leq 0) \quad (2.3)$$

L'impédance de polarisation Z_{pol} peut se définir comme le rapport de la polarisation et du courant traversant l'interface. A partir des expressions de U et E' (équations 2.2 et 2.3), et compte tenu du fait que $E_{i=0}$ est constant, nous pouvons définir l'impédance Z de l'ensemble électrode-tissu par l'équation ci-dessous.

$$Z = Z_{pol} + R_{el} = \frac{(\Pi_a - \Pi_c)}{I} + R_{el} \quad (2.4)$$

La tension $E_{i=0}$ est supposée être nulle si les électrodes sont de même type. Cependant, en pratique ce n'est toujours pas le cas [63]. L'impédance due à l'électrolyte R_{el} est généralement prise comme une résistance, ce qui constitue une approximation. Des modèles un peu plus élaborés font intervenir une capacité due aux membranes cellulaires [12,29]. Une analyse quantitative montre que la composante capacitive est pratiquement négligeable aux fréquences normalement utilisées pour stimuler, de même qu'aux fréquences des potentiels biologiques.

En outre, deux cas se distinguent : le cas où les deux électrodes sont de même dimensions, ce qui implique que l'impédance de polarisation Z_{pol} caractérise les deux électrodes et le cas où une des électrodes appelée contre-électrode est de surface très grande par rapport à la seconde. Dans ce dernier cas, l'impédance mesurée caractérise l'électrode de faible surface.

2.3.4 Modélisation électrique de l'interface électrode-tissus

Comme nous venons de le voir, l'interface électrode-tissus présente un comportement digne d'intérêt et qu'il faut modéliser avec précision. Les premiers électrochimistes qui voulurent mesurer la résistivité de certains électrolytes à la fin du 19^{ème} siècle ont beaucoup contribué à l'élaboration de ces modèles [63]. Dans le cas présent, l'élaboration d'un modèle vise à rendre possible des simulations en laboratoire avant toute expérimentation, à identifier, quantifier et expliquer des phénomènes constatés au cours des expériences et à prédire le comportement des électrodes. Un modèle peut ainsi

permettre de détecter toute anomalie survenue au niveau des électrodes lors des stimulations, ou de prendre en compte la contribution des électrodes lors d'une mesure. Toutefois, afin de limiter l'étendue des recherches, nous avons dû faire quelques hypothèses. Tout d'abord, nous faisons abstraction des irrégularités de la surface des électrodes, ainsi que des impuretés du matériau. Ensuite, nous supposons la densité de courant assez uniforme sur toute la surface active des électrodes. Enfin, nous supposons des densités de courants assez faibles pour ne pas influencer sur le modèle.

Lors de la modélisation, les chercheurs utilisent soit une approche purement mathématique, soit une approche un peu plus réaliste. La figure 2.5 donne une vue d'ensemble sur les schémas proposés jusqu'à présent pour modéliser le contact entre l'électrode et le tissu. L'un des premiers modèles proposé par Warburg est le modèle R-C série, où la résistance R et la réactance $1/(2\pi.f.C)$ décroissent lorsqu'on augmente la fréquence des stimuli [3]. Une insuffisance notoire de ce modèle est qu'il n'explique pas le passage du courant DC à travers l'interface, c'est pourquoi Geddes [63] lui a associé une résistance R_f en parallèle (figure 2.5(c)). Cette résistance, appelée résistance faradique, et aussi reconnue selon le cas comme résistance de polarisation [87] ou comme résistance de transfert de charge [39], modélise la résistance de l'interface au transfert direct de charge (par réactions électrochimiques). Bien que des expériences *in vitro* rapportent qu'elle possède une valeur inversement proportionnelle à la densité de courant de stimulation [3,5,10,37], quelques incertitudes demeurent encore étant donné que ces expériences sont généralement effectuées à très basses fréquences (de l'ordre du

Hertz), bien inférieures aux fréquences courantes de stimulation (de l'ordre de 100 Hz), et avec des électrodes d'un type et d'une surface active fixés.

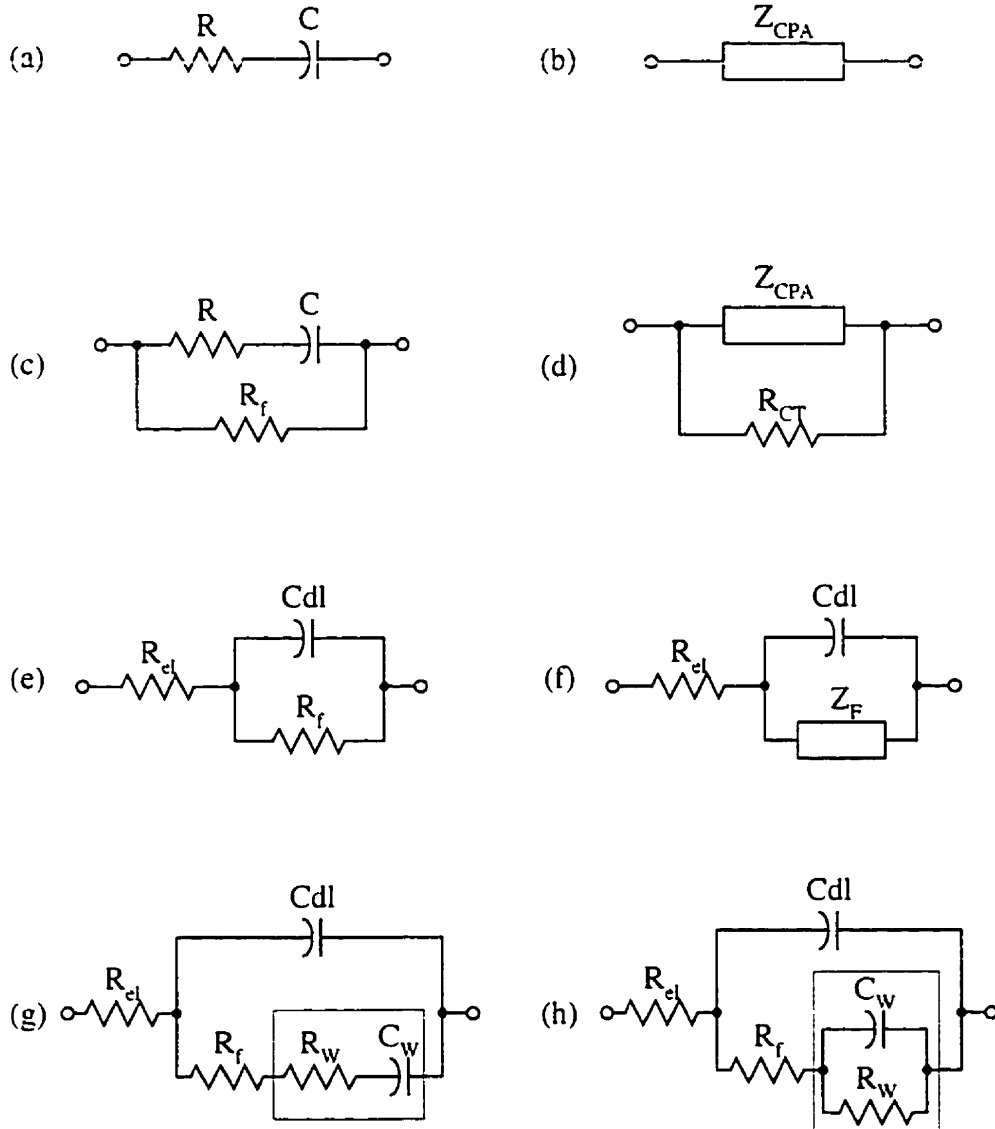


Figure 2.5 : Principaux modèles de l'interface électrode-tissus existants. (a) R-C série; (b) impédance à angle de phase constant; (c) R-C série amélioré; (d) impédance à angle de phase constant amélioré; (e) R-C parallèle en série avec une résistance; (f) avec impédance de diffusion; (g) élaboré avec impédance de Warburg série; (h) élaboré avec impédance de Warburg parallèle.

La ressemblance entre la réponse fréquentielle d'une capacité et celle de la jonction électrode-électrolyte a donné naissance au modèle de la figure 2.5(b), où Z_{CPA} ⁴ représente une pseudo-capacité dont l'impédance est donnée par [9]:

$$Z_{CPA} = K(j\omega)^{-\beta} \quad (2.5)$$

où K est la valeur de la pseudo-capacité et β la mesure de la déviation par rapport à une capacité pure. La résistance de transfert mentionnée au paragraphe précédent a été ajoutée à la pseudo-capacité par McAdams et Jossinet [9,10] (figure 2.5(d)) pour expliquer l'origine de certaines non-linéarités du modèle précédent.

En dépit de leur aptitude à simuler le comportement des électrodes en solution, les modèles précédents présentent une certaine distance par rapport à la structure physique même de l'interface. Le modèle de la figure 2.5(e) fait intervenir de nouveaux composants. Tout d'abord, la résistance R_i des tissus stimulés, dont la linéarité est quelque peu affectée par la dépendance de la conductivité à proximité de l'électrode au courant de diffusion [5]. Ensuite, la capacité C_{dl} résultant de la répartition des charges électriques autour de la surface du métal, dont la valeur se trouve entre 10 et 20 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ [27]. Cette valeur peut augmenter si la surface de l'électrode n'est pas lisse, ou si l'électrode subit un traitement particulier. Le modèle de la figure 2.5(e) reste cependant incomplet, puisqu'il reste muet face au comportement en fréquence de l'impédance de l'interface lié au phénomène de diffusion. En effet, les tests *in vitro* montrent, dans une

⁴ CPA (constant phase angle) pour marquer la phase constante de valeur $-\beta\pi/2$.

zone de fréquences relativement basses, une décroissance linéaire du logarithme de l'impédance de l'interface en fonction du logarithme de la fréquence indépendamment du matériau d'électrode [1,3,5,17,19]. Vetter [39] et beaucoup d'autres auteurs ont étudié le phénomène et ont proposé le modèle de la figure 2.5 (f), où l'impédance faradique Z_f est la somme de la résistance de transfert de charge, d'une impédance liée à la diffusion et d'une impédance due aux réactions électrochimiques lentes.

Plusieurs théories expliquant la dépendance fréquentielle de l'impédance électrode-électrolyte [1] ont été proposées, mais nous ne les discuterons pas ici pour ne pas s'éloigner de notre sujet principal. Nous retenons cependant la théorie basée sur l'impédance de Warburg qui conduit aux modèles des figures 2.5(g) et 2.5(h). Lorsqu'on applique un signal sinusoïdal à l'interface électrode-tissus, on provoque une variation de concentration des ions des espèces électro-actives à l'interface qui est sinusoïdale et se propage dans l'électrolyte. La profondeur de pénétration de l'onde est inversement proportionnelle à la fréquence du signal. Si l'on augmente la fréquence du signal, le gradient de concentration des ions des espèces chimiques actives va croître, augmentant ainsi le courant de diffusion. Ce qui résulte en une baisse progressive de l'impédance. Taylor et Gileadi [2] expliquent davantage l'adéquation entre cette théorie et la structure physique de l'interface. Il n'existe pas de grandes différences entre les modèles des figures 2.5(g) et 2.5(h). Chacun d'eux peut d'ailleurs trouver un équivalent dans l'autre. Toutefois, le second décrit mieux la réalité car, il permet d'expliquer le passage d'un courant continu à travers l'interface électrode-tissus. C'est ainsi que nous adoptons le

modèle de la figure 2.5(h) pour représenter une paire d'électrodes implantée (figure 2.6) où la tension $E_{i=0}$, donnée par l'équation (2.1), a été ajoutée.

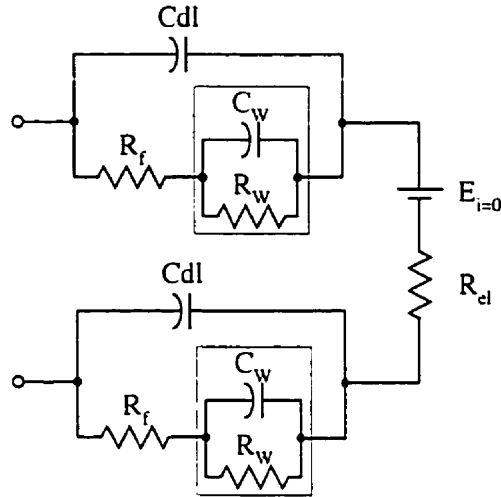


Figure 2.6 : Modèle représentant une paire d'électrode implantée.

2.3.5 Validation du modèle

L'impédance de Warburg Z_w , regroupant R_w et C_w dans les figures 2.5(g) et 2.5(h), est donnée par l'équation suivante [2] :

$$Z_w = \sigma\omega^{-1/2} - j\sigma\omega^{-1/2} \quad (2.6)$$

Où σ est le coefficient de Warburg, inversement proportionnel aux concentrations et aux coefficients de diffusion des espèces oxydée et réduite. En utilisant cette expression de Z_w , l'impédance du modèle de la figure 2.5(h) peut s'exprimer :

$$Z = R_{el} + \frac{1}{j\omega C_{dl} + \frac{1}{R_f + \sigma\omega^{-1/2} - j\sigma\omega^{-1/2}}} \quad (2.7)$$

et après quelques calculs,

$$Z = \left[R_{dl} + \frac{R_f + \sigma\omega^{-1/2}}{(C_{dl}\sigma\omega^{1/2} + 1)^2 + \omega^2 C_{dl}^2 (R_f + \sigma\omega^{-1/2})^2} \right] + j \left[\frac{\omega C_{dl} (R_f + \sigma\omega^{-1/2})^2 + \sigma\omega^{-1/2} (\sigma C_{dl} \omega^{1/2} + 1)}{(C_{dl}\sigma\omega^{1/2} + 1)^2 + \omega^2 C_{dl}^2 (R_f + \sigma\omega^{-1/2})^2} \right] \quad (2.8)$$

Des simulations à base de cette formule nous ont permis d'obtenir les courbes de la figure 2.7 donnant l'impédance de l'interface en fonction de la fréquence. Ces courbes sont similaires à celles apparaissant dans les résultats des expériences *in vitro* [63.89].

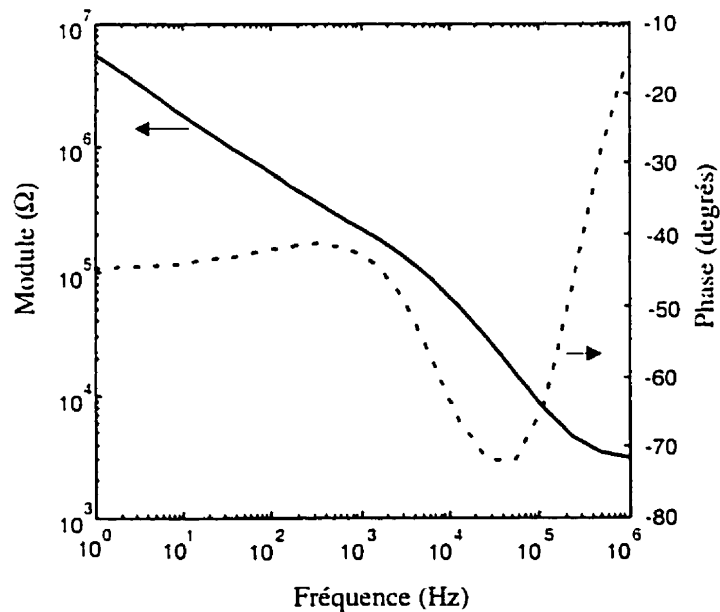


Figure 2.7 : Diagramme de Bode de l'impédance du contact électrode-tissus pour le modèle adopté.

Nous pouvons noter la linéarité du module de l'impédance, ainsi que l'angle de phase d'à peu près -45 degrés dans la zone des basses fréquences, dominée par l'impédance de Warburg [1,5]. Aux alentours de 10 kHz, la capacité C_{dl} commence à influencer sur la

courbe qui tend vers la résistance R_{et} à hautes fréquences. L'effet de chaque paramètre a été mis en évidence par les courbes de l'annexe A.

Les valeurs des paramètres utilisées pour la simulation sont regroupées dans le tableau 2.1. La valeur de la capacité C_{dl} a été estimée pour une micro-électrode de surface approximative $1000\mu\text{m}^2$. En effet, comme nous l'avons déjà mentionné, cette capacité a une valeur de 10 à $20\mu\text{F}/\text{cm}^2$ [27]. Les valeurs des autres paramètres sont plus ou moins précises, étant donné qu'elles dépendent des espèces chimiques qui participent au transfert de charge, et qu'en plus, peu de données sur ces valeurs sont disponibles dans la littérature [2,37]. Elles ont été estimées à partir de notre propre expérience.

Tableau 2.1: Paramètres intervenant dans le modèle.

Paramètre	Dénomination	Valeur utilisée
R_{et}	Résistance due aux tissus	3 k Ω
C_{dl}	Capacité de la double couche électrochimique	200 pF
σ	Coefficient de Warburg	$10^7 \Omega/s^{1/2}$
R_f	Résistance faradique	100 k Ω

2.4 CRITÈRES D'ÉVALUATION D'UNE ÉLECTRODE

Les électrodes, appelées à cohabiter pendant plusieurs années avec les tissus, doivent présenter certaines qualités pour ne pas s'abîmer ou se corroder. Les facteurs les plus

déterminants qui permettent d'évaluer une électrode sont : la densité de charge par phase limite, la densité de courant limite et la biocompatibilité.

2.4.1 La densité de charge par phase limite

Pour ne pas engendrer des réactions nuisibles, la quantité de charge par unité de surface injectée lors de la phase de stimulation (densité de charge par phase) ne doit pas dépasser une certaine limite. Cette limite est de $20 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ pour l'acier inoxydable et de $300 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ pour les électrodes en platine [21]. Pour l'iridium activé, bien que les expériences réalisées par Robblee et al.[23], Akin et al.[33] donnent une densité de charge limite par phase d'au moins $30 \text{mC}/\text{cm}^2$, il serait souhaitable pour une stimulation *in vivo* à long terme d'utiliser des densités de charge beaucoup plus faibles, de l'ordre de 2 à $4 \text{mC}/\text{cm}^2$ [24,25,26], ou même inférieures à $1 \text{mC}/\text{cm}^2$ [30]. Ces valeurs restent toutefois dépendantes de l'état de surface de l'électrode. La quantité de charges par phase (Q) s'obtient en multipliant la densité de charge par phase (δ) et la surface active de l'électrode (S).

$$Q = \delta S \quad (2.9)$$

Cependant, suite à leurs expériences, McCreery et Agnew [16,27] se sont rendu compte qu'à des faibles quantités de charges par phase, la densité de charge limite d'une électrode est nettement plus élevée qu'aux grandes quantité de charges par phase. Ils ont montré que la densité de charge par phase a un lien avec le nombre de neurones excités près de l'extrémité de l'électrode, alors que la quantité de charges par phase détermine le volume de cellules activées.

2.4.2 La densité de courant limite

Ce paramètre, qui reflète le débit maximal avec lequel les charges doivent être transmises, n'a pas encore fait l'objet d'une étude minutieuse. Les courants de fuite, dus à l'imperfection des procédés de fabrication des électrodes et à l'isolation des fils conduisant le signal jusqu'aux électrodes [32,35], à la non-uniformité de la densité de courant sur la surface des électrodes [11,20,39] et à l'ignorance de la surface active exacte des électrodes ne rendent d'ailleurs pas la tâche facile. À partir d'une certaine intensité, un courant biphasique devient progressivement redressé par l'interface électrode-tissus, ce qui peut entraîner des lésions des tissus biologiques [20]. Les plages utilisées par exemple dans la stimulation intracorticale vont de 1 à 5A/cm² (10 à 50nA/μm²) pour les électrodes en alliage Pt30%Ir [30], de 50 à 450mA/cm² pour les électrodes en platine [21], et de 1 à 10mA/cm² pour les électrodes en acier inoxydable [3].

2.4.3 La biocompatibilité

La notion de biocompatibilité en général se réfère au degré d'harmonie entre un matériau implanté et les tissus avoisinants, mais elle peut être vue sous trois aspects différents : chimique, mécanique et géométrique [27]. La biocompatibilité chimique est l'aptitude du matériel à évoluer dans un environnement aussi hostile que sont les tissus, sans générer des produits toxiques pour les cellules vivantes et sans se dégrader sous l'effet des anticorps. Pour ce qui est de la biocompatibilité mécanique, l'électrode doit posséder une résistance, une flexibilité et une résilience optimale, pour ne pas céder et pour ne pas

abîmer les tissus environnants. La biocompatibilité géométrique quant à elle est le niveau d'adéquation de la géométrie de l'électrode à sa région d'implantation.

2.5 CONCLUSION

Il a été question au cours de ce chapitre tout d'abord d'une revue presque exhaustive des différentes classes d'électrodes existantes. Ensuite, étant donné qu'en dépit de cette grande variété, les électrodes présentent des comportements similaires dans un électrolyte, nous avons fait une analyse des principes électrochimiques qui guident le transfert de charge à travers l'interface électrode-tissus. Cette analyse nous a été utile dans la modélisation de ladite interface. Nous avons obtenu une assez bonne adéquation entre les résultats des simulations et des résultats expérimentaux rapportés dans la littérature. A présent que nous en savons un peu plus sur le contact électrode-tissus, nous abordons au chapitre 3 les techniques de caractérisation *in vivo* de celui.

CHAPITRE 3

TECHNIQUES DE CARACTÉRISATION *IN VIVO* DU CONTACT

ÉLECTRODE-TISSUS

3.1 PROBLÉMATIQUE

Que ce soit lors des expériences *in vitro* ou lors des essais *in vivo* effectués aux cours de ces quatre dernières décennies, un constat clair se dégage : les électrodes ont du mal à résister à l'épreuve du temps. Les anomalies qui surviennent avec le temps sont surtout liées au matériau de fabrication des électrodes, mais elles peuvent aussi être d'origine physiologique ou chirurgicale. Le matériau doit en effet satisfaire un nombre élevé de spécifications en terme de contraintes mécaniques. La rupture des fils de connexion ou leur déconnexion des électrodes sont parmi les problèmes couramment rencontrés [35,64]. Les échecs dans les expériences de Brindley et Hambrecht [13,22] pour représenter le champ visuel dans le cortex étaient dus en grande partie aux capacités de couplage et aux fils d'interconnexion. Ces derniers, ainsi que les électrodes, peuvent perdre leur couche d'isolation, à cause des problèmes d'adhésion [58]. Cette couche peut aussi absorber de l'eau et devenir moins résistante [64]. Lorsque cela se produit, il résulte une perte d'une partie importante du courant de stimulation dans les liquides extracellulaires. La stimulation électrique induit des réactions électrochimiques qui peuvent donner lieu dans certains cas à la corrosion des électrodes [6,27,90]. C'est un phénomène qui peut s'aggraver si le matériau n'est pas assez pur, ou si les procédés de fabrication ne sont pas assez perfectionnés, ce qui entraîne la destruction des tissus

environnants. La corrosion entraîne une modification de la structure microscopique des électrodes qui deviennent physiquement et chimiquement plus vulnérables. En ce qui concerne les causes d'origine physiologique, il convient tout d'abord de signaler que tout corps étranger implanté déclenche un processus complexe appelé inflammation, suite auquel se forme une épaisse et dense couche fibreuse à base de collagène, résultant de la réaction immunitaire de l'organisme. Ce réseau de fibres de collagène forme une capsule entourant l'électrode et constitue un élément résistif, qui peut affecter le contact entre celle-ci et les tissus excitables [12]. Pour les électrodes implantées au cerveau, en plus de l'effet d'encapsulation, l'inflammation peut provoquer le retrait de la matrice d'électrode du cortex [92,93], rendant ainsi une partie ou la totalité des électrodes inutiles. Notons aussi que ce retrait peut également être causé par un choc ou un mouvement relatif du cortex par rapport à la boîte crânienne [82,85,93]. L'activité musculaire, sanguine ou respiratoire est une autre donnée qui peut entraîner la cassure des électrodes ou des fils de connexion, suite à l'effet de fatigue. Les procédures d'implantation ne sont pas évidentes à cause des dimensions assez réduites des électrodes. Elles sont en effet une cause probable de la cassure ou du rapprochement de certaines électrodes.

Face à tous ces problèmes, les expérimentateurs adoptent généralement des solutions adaptées à leur expérience, ne tenant pas toujours compte de leur viabilité et des impératifs de longévité d'un implant, comme par exemple l'utilisation des fils conducteurs percutanés et de gros appareils de laboratoires. En attendant de trouver le matériau, les formes d'onde et paramètres de stimulation idéaux, ainsi qu'une procédure

d'implantation des électrodes parfaite, nous préconisons une solution fiable et efficace basée sur des techniques de caractérisation *in vivo*, qui seront développées dans la suite de ce chapitre.

3.2 MESURE D'IMPÉDANCE

La mesure d'impédance est une technique électrochimique assez connue pour étudier la corrosion des métaux ainsi que ses mécanismes [31,40]. Utilisée pendant plusieurs années pour détecter les événements physiologiques comme le débit et la pression sanguine, l'activité cardiaque, respiratoire et nerveuse, le volume de la vessie ou des reins [63], elle est devenue utile dans la détermination de l'état du contact électrodes-tissus des stimulateurs [58,91,93]. Il est clair que l'ouverture d'une boucle de stimulation et un court-circuit au niveau des électrodes se manifestent respectivement par une hausse et une chute d'impédance. De même, la formation des tissus fibreux au voisinage des électrodes implantées entraîne des variations de l'impédance du contact électrodes-tissus [86,92,93].

3.2.1 Techniques de mesure existantes

La technique la plus utilisée dans la littérature consiste à soumettre l'impédance à un courant (une tension) sinusoïdal(e) et à mesurer la tension (le courant) résultant(e) [5,19,41,46,63,94]. La mesure se fait très souvent à l'aide d'un dispositif semblable à celui de la figure 3.1.

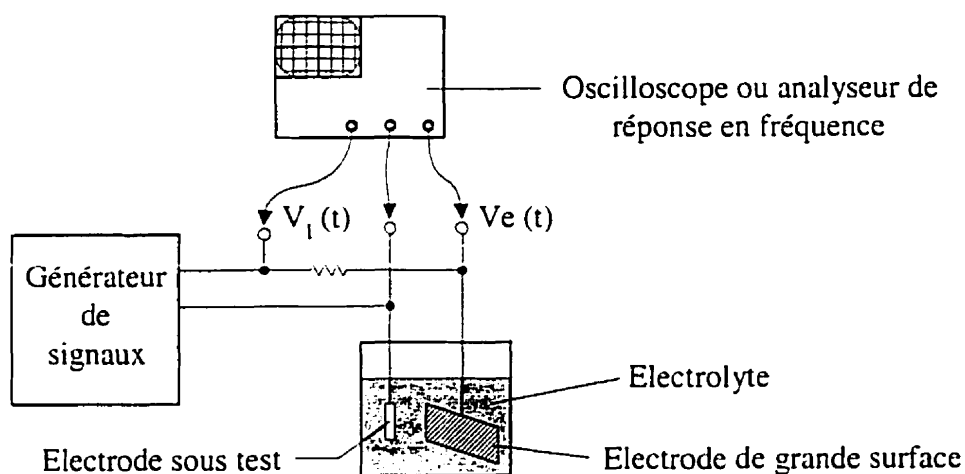


Figure 3.1 : Dispositif utilisé pour mesurer l'impédance d'une électrode dans des études biomédicales. La tension $V_1(t)$ est utilisée pour la mesure de courant.

Ce dispositif nécessite selon le cas, un oscilloscope [6,36], un analyseur de réponse en fréquence [19,31,41], ou un ordinateur [92]. La grosseur des équipements rend impossible son application pour une étude *in vivo* et à long terme du comportement des électrodes et du tissu stimulé. De plus, avec la tendance vers les implants commandés et alimentés par lien RF [81], un effort de miniaturisation s'impose. Une autre approche consiste à insérer l'impédance dans un pont, et à le configurer de manière à déterminer sa valeur [20,57,87]. Cette technique n'est possible que si l'on est en mesure d'ajuster les composants du pont de façon à l'équilibrer. Elle ne s'avère pas très pratique s'il est impossible d'obtenir avec les procédés de fabrication des circuits intégrés disponibles des résistances et condensateurs de valeurs précises et variables. Il est aussi possible d'insérer les électrodes dans un circuit oscillant, et d'utiliser la fréquence de sortie pour caractériser son interface avec les tissus [95]. Cette approche est différente des précédentes dans ce sens qu'elle est implantable, mais d'autres problèmes sont associés à

celle-ci, notamment la variation de l'impédance visée avec la fréquence des stimuli. De plus, avec cette méthode, la quantité charge par phase n'est pas contrôlable.

3.2.2 Protocole expérimental proposé

Les techniques présentées plus haut ne semblent pas facilement applicables aux stimulateurs implantables, d'autant plus qu'un bon nombre d'entre elles utilisent des stimuli continus et s'effectuent en plus dans les conditions idéales des laboratoires. Elles ont plus contribué à valider et à démontrer l'efficacité de la mesure d'impédance comme moyen de surveillance du contact électrodes-tissus, mais moins à sa mise en œuvre pratique dans un implant. La technique que nous proposons utilise le générateur de stimuli de l'implant pour produire un courant de test. Une façon de procéder serait de convertir directement la tension des électrodes en fréquence à l'aide d'un oscillateur. Cette fréquence reflète l'impédance mais ne permet pas de la quantifier précisément. C'est pourquoi nous proposons le dispositif de la figure 3.2, qui permet d'évaluer l'impédance complexe exacte du contact électrode-tissus. Un courant sinusoïdal produit par le générateur de stimuli est dirigé vers une paire d'électrodes à travers un démultiplexeur. L'amplitude de la tension aux bornes des électrodes est détectée, ainsi que son déphasage par rapport au courant. Ces grandeurs sont numérisées, acheminées vers un émetteur FSK (*Frequency Shift Keying*), et permettent d'effectuer des mesures d'impédance AC de l'extérieur du corps. L'utilisation des fréquences de stimuli supérieures ou égales à 1 kHz, et de faibles densités de courant est cependant nécessaire pour ne pas détruire ou même exciter les tissus. Il serait tout aussi intéressant de mesurer

l'impédance électrodes-tissus pendant la stimulation. La tâche s'avère quelque peu complexe, à cause de la variation des paramètres de stimulation. Un axe de recherche digne d'intérêt serait de voir comment rendre la mesure indépendante de ces paramètres.

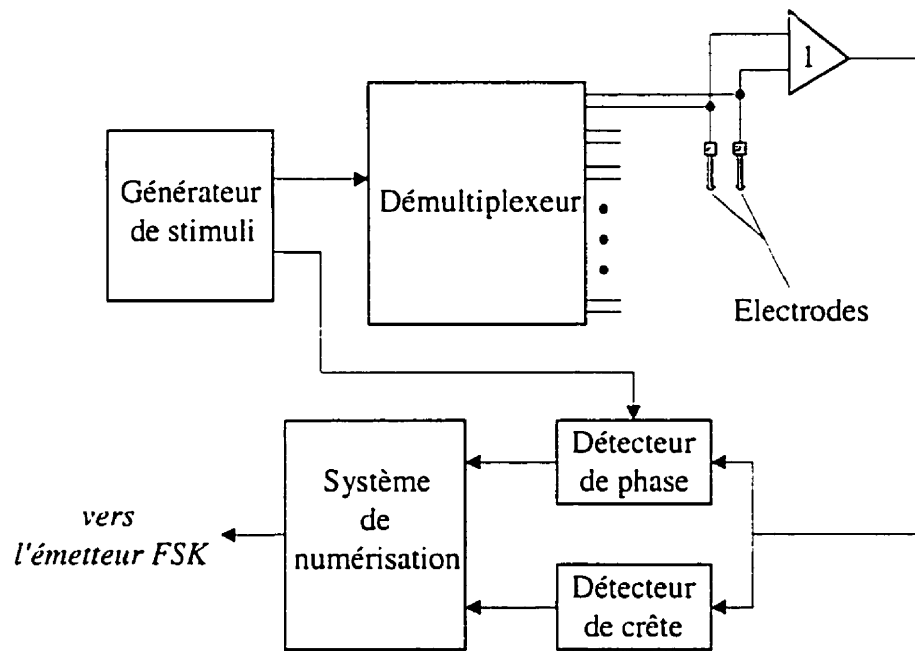


Figure 3.2 : Dispositif de mesure d'impédance proposé.

3.3 CONTRÔLE DE LA TENSION D'ÉLECTRODE

Les réactions électrochimiques qui se produisent suite à une injection de charges à travers les électrodes dépendent de la tension développée par ces dernières. Cette tension permet de comprendre les processus électrochimiques en cours, et peut servir à mieux prévenir les réactions nuisibles pour les électrodes ou pour les tissus [7,4,12,21]. Elle permet tout autant d'estimer l'état de corrosion d'une électrode ou sa surface active [13,48]. Nous nous permettons d'ailleurs d'émettre l'hypothèse selon laquelle, la hausse

du seuil d'excitation des neurones après plusieurs heures de stimulation constatée par McCreery et al. [14] s'explique par la hausse progressive de la tension d'électrode entre impulsions (tension de repos) due probablement à l'accumulation de charges. En effet, une impulsion de faible amplitude et de longue durée, placée avant l'impulsion de stimulation, annule l'effet de celle-ci [28]. L'impulsion de départ entraîne une légère hausse de la tension d'électrode. La deuxième impulsion intervient donc sous des conditions initiales modifiées. D'ailleurs, le fait que ce phénomène soit atténué à faible rapport cyclique n'est pas très surprenant, car la tension d'électrode a dans ce cas plus de temps pour revenir à sa valeur de départ.

3.3.1 La chronopotentiométrie

Très utilisée en électrochimie pour étudier les réactions d'électrodes, la chronopotentiométrie consiste à suivre l'évolution de la tension d'électrode lorsqu'elle est soumise à une certaine densité de courant. La mesure peut se faire entre deux électrodes de stimulation (Figure 3.2) ou par rapport à une électrode de référence (Figure 3.3).

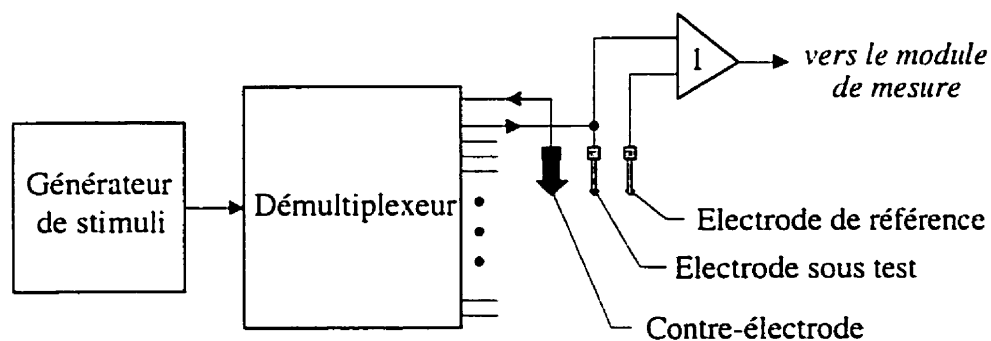


Figure 3.3 : Mesure de la tension d'électrode par rapport à une électrode de référence.

Dans le cas de la mesure entre deux électrodes, la boucle électrode-tissu-électrode est testée. Les électrodes ne peuvent donc être testées que par paire. Les électrodes étant identiques, l'ordre de grandeur des tensions recueillies en absence de tout courant de stimulation est supposé être assez faible, car les tensions de polarisation des électrodes se neutralisent. La probabilité qu'une anomalie affecte les deux électrodes de la même manière étant faible, cette technique peut être assez efficace. Dans le second cas, l'électrode de référence ne doit pas changer de propriétés avec le temps [5]. Puisque sans stimulation, un métal pur ne se corrode pas *in vivo*, une électrode non utilisée lors des stimulations peut servir d'électrode de référence [6,54]. Ce mode de mesure fait aussi intervenir une électrode supplémentaire appelée contre-électrode de faible impédance ou encore de très grande surface par rapport à l'électrode en cours de test. En laboratoire, une cellule à trois électrodes (*three-electrode cell*) est utilisée [6,31,48], mais d'un point de vue pratique, la contre-électrode peut être associée au stimulateur tout comme les électrodes de stimulation, et l'électrode de référence connectée aux circuits de mesure. Finalement, ce mode de mesure offre, en dehors des stimulations, la possibilité de mesure de la tension de repos, indicatrice de l'état de dissolution de l'électrode [4,31].

3.3.2 Difficultés liées à la mesure

Un oscilloscope connecté à une électrode donnerait toutes les informations nécessaires. Mais à cause de la taille de l'implant et de la télémétrie, un besoin d'échantillonnage s'impose. Si nous nous intéressons aux points stratégiques de la courbe de tension d'électrode, comme les débuts et fins des phases, ou comme la tension entre phases, les

valeurs échantillonnées peuvent être numérisées par un oscillateur et un compteur commandé. Cependant, si nous voulons avoir toute la courbe, il serait nécessaire d'avoir soit un convertisseur analogique numérique (CAN) assez rapide, soit un échantillonneur synchronisé sur l'impulsion de stimulation. La fréquence d'échantillonnage devrait tenir compte de la durée minimale des phases et non de la fréquence maximale de stimulation. La précision de la mesure est dépendante du nombre de bits du CAN, qui doit être conçu pour couvrir la plage de variation maximale de la tension d'électrode. Cette précision peut donc être sérieusement dégradée lors des stimulations à faibles amplitudes. L'augmentation de la fréquence d'échantillonnage et du nombre de bits du CAN améliore la précision, mais le produit de ces deux grandeurs est limité par le débit du système de transmission. La seconde difficulté, plus particulière aux micro-électrodes, est la composante ohmique de la tension d'électrode (tension d'accès) variable. Cette tension peut rendre difficile l'interprétation de la tension d'électrode, à moins de l'annuler à l'aide d'un filtre passe-haut [21,30].

3.4 MÉTHODES IMPULSIONNELLES

Utilisées en électrochimie pour obtenir les paramètres de la cinétique d'activation des réactions [16,87], les méthodes impulsionnelles peuvent permettre de quantifier le modèle électrode-tissus proposé au chapitre 2. Il existe deux méthodes impulsionnelles : les méthodes impulsionnelles simples et les méthodes de double impulsions. Le principe dans chaque cas consiste à imposer à l'électrode une impulsion potentiostatique (ou une impulsion intensiostatique) et à suivre l'évolution du courant traversant l'électrode (ou la

tension de l'électrode respectivement). Pour des raisons de contrôle de charge, nous préconisons l'impulsion intensiostatique. Par ailleurs, chaque impulsion intensiostatique devra être systématiquement suivie d'une impulsion identique et être inversée pour éviter la polarisation des électrodes.

3.4.1 Impulsion intensiostatique simple

Lorsqu'une impulsion de courant est injectée à travers un contact électrode-électrolyte, la tension d'électrode passe par trois phases au cours desquelles elle croît, se stabilise et décroît. La tension de régime permanent de la seconde phase peut être utilisée pour estimer la résistance faradique, comme l'ont fait Mayer et al [37]. Etant donné que les deux premières phases se chevauchent, la seconde phase n'apparaît vraiment que si l'impulsion est d'une durée suffisamment grande (de l'ordre des secondes), ce qui viole forcément la condition relative à la quantité de charge par phase limite. Toutefois, une simple impulsion intensiostatique peut être utilisée pour observer la décharge de la double couche électrochimique comme l'illustre la figure 3.4. L'impulsion étant assez brève (inférieure à 10 μ s), la réactance de la capacité de Warburg C_w (figure 2.5 (h)) est négligeable, et les équations de charge et décharge de la capacité C_{dl} sont les suivantes :

$$C_{dl}[e(t) - e_{i=0}] = It \quad (3.1)$$

$$e(t) - e_{i=0} = [e(t_{imp}) - e_{i=0}] \exp\left(-\frac{t - t_{imp}}{R_f C_{dl}}\right) \quad (3.2)$$

où t_{imp} est la durée de l'impulsion ; $e_{i=0}$ la tension d'abandon (tension de repos) de l'électrode. L'équation 3.1 à l'instant t_{imp} permet de trouver la capacité C_{dl} , alors qu'avec

l'équation 3.2 à l'instant $t_{imp} + R_f C_{dl}$, il est possible d'obtenir R_f comme l'illustre la figure 3.4.

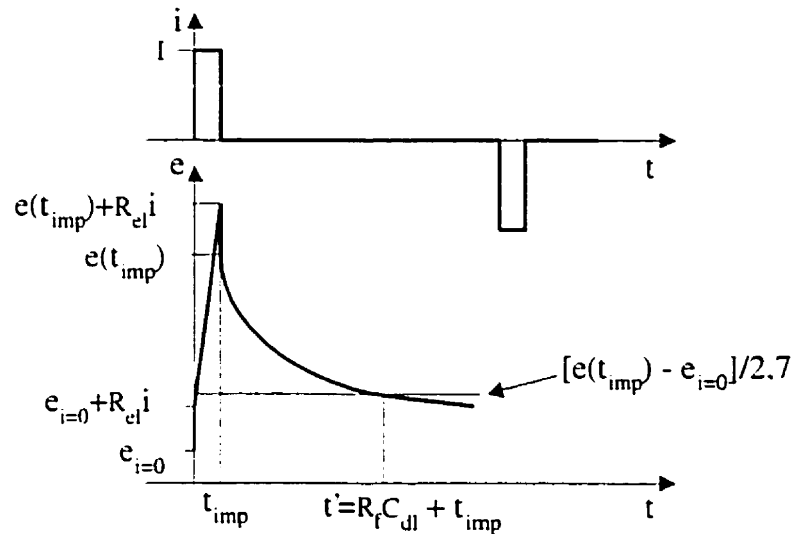


Figure 3.4 : Décharge de la double couche par impulsion intensiostatique simple.

La chute ohmique due à l'électrolyte, ou tension d'accès, s'obtient par la mesure du saut de la courbe à la fin de l'impulsion. Cette grandeur, proportionnelle à résistance R_{el} , est due en grande partie à l'électrolyte [7]. La principale faiblesse de cette méthode est le fait de supposer un courant purement capacitif. Ce problème est pris en compte par la méthode de double impulsions.

3.4.2 Double impulsion intensiostatique

Cette méthode, proposée en 1957 par Gerscher et Krause [88], permet de séparer dans le temps la charge de la double couche (qui se comporte comme un condensateur dans ce cas) de la réaction électrochimique. La pré-impulsion, d'une durée inférieure ou égale à

$i_{\mu s}$, est suivie d'une impulsion, dont la durée est dix fois plus grande, mais de faible amplitude, comme le montre la figure 3.5 (a). Cette méthode est avantageuse par rapport à la technique par impulsion intensiostatique simple, au points de vue technique et fiabilité. En effet, il est possible de produire un courant constant dans un délai de l'ordre des centaines de nanosecondes. De plus, l'adsorption interfaciale se fait plus rapidement avec une forte densité de courant [16]. En faisant abstraction de la résistance due à l'électrolyte, nous avons la courbe 1 de la figure 3.5 (b). L'amplitude de la pré-impulsion devra être réglée, de manière à ce que la courbe débute à l'instant $t_{pré}$ avec une tangente horizontale (courbe 2 de la figure 3.5 (b)).

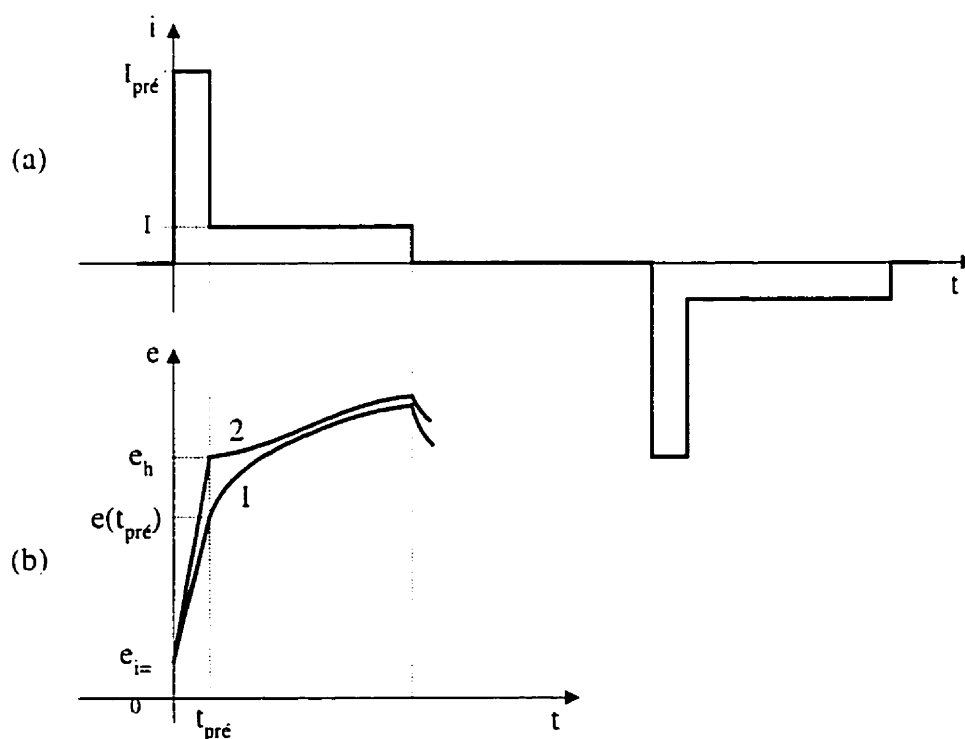


Figure 3.5 : Double impulsion intensiostatique [16] (a) programme d'intensité (b) évolution de la tension lorsque le courant faradique est non nul avant $t_{pré}$ (courbe 1) et lorsque que le courant faradique est nul avant $t_{pré}$ (courbe 2).

D'un point de vue pratique, il suffira, et ceci est valable aussi pour la méthode impulsionnelle simple, de générer les impulsions nécessaires, et d'enregistrer un nombre de points suffisant pour tracer la courbe de la tension d'électrode.

3.5 ESTIMATION DE LA DENSITÉ DE CHARGE PAR PHASE ET DU DÉSÉQUILIBRE DE CHARGE

Même avec des électrodes en métaux nobles, un déséquilibre de courant entre les phases anodique et cathodique peut entraîner à long terme des réactions irréversibles [7.8.13]. Par ailleurs, les circuits électroniques présentent des défauts, liés au processus de fabrication, qui peuvent entraîner des déviations importantes sur des blocs analogiques comme les sources de courant. L'estimation de la charge par phase durant la stimulation présente par conséquent un intérêt certain pour la protection des électrodes, et pour la sécurité des patients. Cette mesure peut s'effectuer directement à l'aide d'un circuit intégrateur, ce qui permettra de se rendre compte *de visu* si la condition sur la charge limite par phase est respectée. Seulement, il faudra associer à cet intégrateur un convertisseur analogique numérique assez précis et qui couvre une assez grande plage. Une autre manière de procéder serait d'associer à cet intégrateur un comparateur pour détecter les dépassements de limites. Mais jusqu'à présent, des limites standard ne sont pas encore disponibles. La synchronisation dans la nouvelle génération des stimulateurs étant assurée par une horloge assez précise, les durées des phases sont devenues plus facilement contrôlables. La véritable source de problèmes est la source de courant. Nous avons mis sur pied une technique de mesure qui consiste à utiliser le courant de

stimulation réel (et non le courant de stimulation prévu) pour alimenter un oscillateur commandé par courant. Les impulsions générées par l'oscillateur sont numérisées par un compteur, qui donne une sortie proportionnelle à la quantité de charge par phase.

3.6 AUTRES TECHNIQUES DE CARACTÉRISATION

3.6.1 Variation d'un paramètre de stimulation

De l'étude du contact électrode-tissus faite au chapitre 2, il ressort que l'impédance de ce dernier varie selon la fréquence du signal de test, et aussi selon son amplitude à partir d'un certain seuil. Ce qui revient à dire que la technique de caractérisation par mesure d'impédance proposée à la section 3.2, ne présente aucun intérêt si les paramètres du courant de test ne sont pas fixés à l'avance. D'autre part, il se trouve que la variation de cette impédance suivant chacun des paramètres décrit une courbe qui peut être prédéterminée dans des circonstances normales. Cette observation ouvre la voie sur la technique de caractérisation par variation de paramètres.

Le premier paramètre qui nous intéresse ici est la fréquence du courant de test. Deux approches sont envisageables pour extraire des informations de la courbe d'impédance. La première consiste à tracer cette courbe en fonction de la fréquence dans un repère logarithmique comme à la figure 2.7. Du tracé résultant, la pente de la courbe aux basses fréquences (de valeur β (équation (2.5)) caractérise l'électrode et l'état de sa surface en particulier [1,19,41]. Ensuite, la tangente à la courbe en hautes fréquences représente la

résistance due au tissu interelectrode [37,46]. Pour ce qui est de ce tissu, il est très souvent examiné après expérience au microscope. Or le sacrifice des animaux, de même que l'utilisation des anesthésistes rendent la méthode moins élégante, et viennent quelque peu corrompre les résultats, ceci d'autant plus que l'état du tissu change graduellement en fonction du temps suivant le sacrifice. Notons que la résistance du tissu interélectrode peut être également estimée en augmentant la distance entre les électrodes et en notant l'impédance additionnelle, ce qui est faisable si l'on est en présence d'une matrice d'électrodes.

La seconde approche consiste à représenter l'impédance du contact électrode-électrolyte dans un plan complexe [9,10,31,41,42,44,45,87,88]. Les courbes obtenues, plus connues sous le nom de courbes de Cole-Cole, se présentent sous forme de demi-cercles légèrement comprimés, dont l'origine et le rayon fournissent des informations utiles telles que la chute ohmique due à l'électrolyte, la résistance faradique, et la capacité de la double couche électrochimique. Quelle que soit l'approche adoptée, l'expérience se déroule à densité de courant constante. Toutefois, pour autant que la densité de courant reste supportable par l'électrode et les tissus, nous pouvons aussi fixer la fréquence et faire varier la densité de courant, comme l'ont d'ailleurs fait Geddes et al. avec des électrodes en acier inoxydable [43]. Même si cette technique de caractérisation par variation des paramètres des stimuli n'est pas récente, il faut souligner qu'elle n'a été utilisée, la plupart de temps, que dans les laboratoires d'électrochimie. Le dispositif proposé à la figure 3.2 est approprié pour la rendre complètement implantable. Eu égard

à l'analyse ci-dessus, une idée intéressante serait de systématiser la technique par la production des abaques d'impédance caractérisant chaque type d'électrode, en fonction des paramètres de test dans les conditions normales de stimulation, mais beaucoup de recherches restent à faire pour mieux apprivoiser l'interface électrode-tissus.

3.6.2 Enregistrement des potentiels nerveux

Le concept qui sous-tend cette technique de caractérisation est la corrélation entre l'état de fonctionnement d'une électrode et son aptitude à enregistrer des signaux nerveux. Effectivement, cette hypothèse a déjà été mise en évidence au cours de plusieurs expériences *in-vivo* [58,92,93]. D'une manière globale, l'enregistrement se fait avec un amplificateur et un échantillonneur suivi d'un convertisseur analogique numérique. Les signaux nerveux ayant des amplitudes dans l'ordre des centaines de microvolts avec des composantes fréquentielles allant de 100 Hz à 6000 Hz [55], l'amplificateur devra avoir un gain et une bande passante appropriés, un taux de rejet du mode commun d'au moins 70 dB, et une impédance d'entrée de plus de 20 M Ω . Jusqu'à présent, la réalisation d'un système d'enregistrement intégré ne souffre d'aucun problème, d'autant plus que les électrodes de stimulation peuvent également servir lors de l'enregistrement [96]. Cependant, le problème qui se pose est que les signaux enregistrés possèdent un niveau CC variable, qui est très souvent éliminé par un condensateur de couplage de capacité assez élevée pour être intégré. Le design d'un filtre R-C, Gm-C, ou MOS-C à très faible fréquence de coupure (de l'ordre des dizaines de hertz) conduit rapidement à des résistances, condensateurs et transistors assez gros et évidemment impossible à intégrer à

coût raisonnable. Nous pouvons toutefois recourir aux circuits d'annulation d'offset [97], même s'il faut faire face au bruit par la suite [98].

3.7 CONCLUSION

Les techniques de caractérisation *in-vivo* du contact électrode-tissus ont été élaborées et présentées tout au long de ce chapitre. Elles ont été regroupées à partir de l'analyse faite au chapitre 2 et de diverses expériences, puis retouchées pour les rendre complètement implantables. Le chapitre 2 a beaucoup contribué à définir les contraintes pour chacune des techniques. Ces techniques offrent un ensemble de moyens permettant de surveiller et tester les électrodes implantées. Des tests *in vitro* et *in vivo* devront permettre d'apprécier l'efficacité de chacune d'elles, mais pour l'instant, elles justifient l'interface qui sera conçue au chapitre 4. Nous y montrerons la faisabilité des techniques proposées avec des circuits de mesure réalisés en technologie CMOS 0.35 micron.

CHAPITRE 4

CONCEPTION D'UNE INTERFACE DÉDIÉE

4.1 INTRODUCTION

Les chapitres précédents nous ont permis de poser les jalons de la réalisation d'une interface de stimulation et de caractérisation des électrodes. L'architecture de cette interface se veut modulaire et autant que possible modulable. Son caractère modulaire facilite la conception et la rend assez reconfigurable. Une approche centralisée à deux niveaux hiérarchiques a été adoptée pour diminuer les redondances et assurer la synchronisation entre les modules secondaires. Quelle que soit la forme que prennent les modules, le design devra rencontrer un bon nombre de spécifications qui sont absolument nécessaires pour certaines et souhaitables pour d'autres. Parmi les spécifications absolument nécessaires, il y a la minimisation de l'énergie consommée, de même que la surface occupée. D'autres spécifications ne sont pourtant pas à oublier. En ligne de compte nous avons : la fiabilité, la flexibilité, l'efficacité, la simplicité, la testabilité, et dans une certaine mesure l'extensibilité.

Nous présentons dans la section suivante l'article qui a été soumis pour publication à la revue « IEEE Transactions on Biomedical Engineering ». Cet article s'attaque aux problèmes de fiabilité dans les stimulateurs implantables. Ensuite, les sections 4.3 et 4.4 fournissent des informations complémentaires sur certaines cellules de base mentionnées dans l'article. Il s'agit d'un amplificateur opérationnel et d'une cellule Gm.

L'article commence par une présentation de nombreuses dysfonctions liées au mauvais comportement des électrodes implantées. Les causes de ces dysfonctions sont d'origine mécaniques ou électrochimiques. Les conséquences qui en résultent sont généralement désastreuses pour les tissus avoisinants. Plusieurs approches proposées jusqu'à présent sont limitées, car elles ne prennent pas en considération les critères de fiabilité, de longévité et de viabilité. La deuxième partie de l'article reprend de manière assez synthétique les techniques de caractérisation décrites au chapitre 3 . Il s'agit de la mesure d'impédance, de la tension d'électrode, de la résistance faradique, de la capacité de la double couche électrochimique, de la quantité de charge par phase, des variations de l'impédance avec la fréquence et des potentiels nerveux.

Des circuits appropriés pour la mise en œuvre des techniques précédentes sont ensuite décrits dans la troisième partie de l'article. À l'aide de la de figure 4.2, nous montrons la compatibilité entre les circuits proposés et les modules d'un stimulateur typique. Certains de ces modules, comme la source de courant et l'étage de sortie, sont intégrés dans la puce réalisée. Cette source de courant est à 5 bits et peut être programmée sur 7 plages. Son courant de référence est fourni par un circuit de référence *bandgap*, insensible aux variations de température. Le courant que produit la source de courant passe par un circuit de génération de courant sinusoïdal, nécessaire pour la mesure de l'impédance AC du contact électrodes-tissus. La génération du courant sinusoïdal est basée sur le principe de sommation de courants provenant de 7 miroirs de courant. Ces miroirs de courant ont des sorties commandées et sont conçues pour produire des marches d'une sinusoïde. Cependant, ce circuit de génération de courant sinusoïdal peut devenir transparent, et

transmettre directement le courant de stimulation à l'étage de sortie. L'étage de sortie quant à lui, est fait d'un miroir de courant de type *wide swing cascode*, qui a une très grande impédance de sortie, et permet de disposer d'une assez bonne plage de tension de sortie. Il est aussi muni d'un système de mesure du courant de stimulation effectivement appliqué. Les circuits qui permettent la mesure de l'impédance du contact électrodes-tissus sont regroupés dans le bloc de mesure. Ce bloc comprend un filtre de premier ordre à cellules Gm, des détecteurs de crête et de phase qui assurent la mesure d'impédance, ainsi qu'un circuit échantillonneur qui permet la mesure des tensions provenant des électrodes. Les mesures effectuées sont converties en format numérique sur 8 bits, à l'aide d'un oscillateur et d'un évaluateur de fréquence et de phase.

Dans la section 4.2.5 de l'article, les résultats de simulation démontrent les performances de la puce, qui a été réalisée avec la technologie CMOS 0.35 microns. Aussi, les mesures effectuées sur une impédance connue à l'avance, nous permettent d'apprécier la précision de notre système de mesure d'impédance. Les principales caractéristiques de la puce sont enfin regroupées à la fin de l'article. Le choix porté sur la technologie CMOS 0.35 microns s'explique par sa faible consommation d'énergie, et aussi par le fait que les stimulateurs implantables pour lesquels nos circuits sont dédiés utilisent la même technologie.

4.2 “A VERSATILE ELECTRODES-TISSUES CONTACT CHARACTERIZATION METHOD FOR RELIABLE IMPLANTABLE STIMULATORS”

4.2.1 Abstract

Commercially available implantable stimulators generally satisfy specifications for which they have been designed. However, they do not always perform efficient, reliable, and safe stimulation. Major implantable stimulator failures are related either to their electrodes-tissues contact (ETC) or the deviation of the stimulation currents from their expected values. We propose in this paper new circuit techniques dedicated to the characterization of the ETC in order to build reliable implantable stimulators. These monitoring circuits are based on characterization techniques which are also presented. A demonstration chip intended to serve as an interface for stimulation and ETC characterization has been implemented in a 3.3V, 0.35 micron CMOS process. In addition to normal stimulation, the proposed chip allows to monitor the ETC voltage, measure accurately the effective stimulator current, and determine the AC impedance of the ETC. This impedance is derived from a new integrated ROM-less sine wave current generator. All measurements are converted in a digital format. Evaluation on an ETC electrical model has confirmed the expected functionality and performances.

Index terms — Implantable devices, electrodes-tissues contact, safe electrical stimulation, reliable stimulators, characterization techniques, impedance measurement, full custom design.

4.2.2 Introduction

Over the past 30 years, significant efforts have been dedicated to improve patient's life through implantable stimulators. New technologies make possible the realization of programmable multi-channel implants [1-3]. The need for percutaneous wires has been eliminated by the appearance of transcutaneously coupled systems [4,5]. In general, miniaturization of stimulators, as well as their flexibility, have been greatly improved. However, once the stimulator is implanted, as time goes by, requirements such as safety, reliability, efficiency, longevity, viability or patient comfort become more and more critical. These requirements are mainly related to the stimulus charge per phase, the electrodes and their contact with living tissues [6].

Due to significant tethering forces and different movements, electrode leads are a very common site for faults [7,8]. These mechanical effects can also cause cuff electrode breakage [4]. In absence of mechanical induced damage, electrodes material is another source of malfunctions. Even with biphasic stimulation and noble metal, electrodes are not totally free of corrosion and insulation failure [6,9,11], which result in tissue damage and crosstalk between adjacent electrodes [12]. Stimulation efficiency can also be affected by impedance variations of the electrodes-tissues contact (ETC), due to fibrous encapsulation or relative displacement of electrodes [4,13,14]. All these anomalies must be prevented and controlled.

The primary objective of implantable stimulators is to rehabilitate people suffering from various disabilities. Therefore, implantable devices should not bring other complications, imposing tradeoffs between benefits and side effects [15]. Inflammation, infection and patient discomfort are direct consequences of inadequate stimulation. Reliability in these cases is not optional, since organs targeted in electrical stimulation are often vital, such as the heart or brain. Moreover, when studying brain functions in acute or chronic animals for example, one should verify the ETC behavior prior to neural signal recording, otherwise it could induce erroneous conclusions or interpretation.

To increase the reliability of implantable electrical stimulators, several approaches have been identified. One of these approaches is dedicated to characterize the effects of stimulations in measuring intravesical and intraurethral pressures [16,17], or the force recruitment from muscle in functional electrical stimulation [10]. Another possibility is the postmortem autopsy and histology, which consists of electrodes and tissue examination [9]. However, in addition to possibly long and uncontrollable delays between the occurrence of problems and the postmortem analysis, tissue changes postmortem is a significant obstacle to this method. A more general approach is electrochemical evaluation involving electrodes material and stimuli waveforms [6]. Although the safety level during chronic stimulations has been greatly improved, novel investigation methods are needed. In spite of numerous research activities in the field of electrical stimulations [11,18-20], appropriate electrode materials, safe stimulation parameters, and electrodes-tissues interaction remain among the most important issues to be investigated. This is probably due to the fact that several aspects in stimulated tissue

constitution still remain to be explained. ETC impedance measurements with percutaneous wires and laboratory equipment are interesting alternatives in acute experiments [12], but are not adequate for chronic experiments and clinical neurostimulations.

Our approach to tackle the aforementioned difficulties combines back-telemetry [21] to implantable ETC characterization and effective stimulation current monitoring circuits. This method is recommended, since it allows to monitor the implantable stimulator during the whole period of operation and to anticipate its performance degradation. Our strategy relies on a slight modification of the stimulator architecture proposed by members of our team, and low-area integration of low-energy consumption measurement modules, and then to transmit monitored results outside the body using an electromagnetic feedback. This feedback is necessary for reliability purposes and could be beneficial for research experiments. Our previous works allowed us to measure the ETC impedance which confirmed and demonstrated the feasibility of that technique [16,22]. We propose in this paper new circuit techniques together with characterization methodologies to monitor the ETC status. The proposed device allows further improvements of the efficiency and quality of electrical stimulations, pinpoints the source of implantable stimulator dysfunctions, and facilitates long-term *in vivo* experiments, since results from short-term experiments do not include the chronic results which are very meaningful.

Although the proposed approach is dedicated to implantable stimulators in general, our research activities target two main applications: visual and bladder stimulators. The rest of the paper is organized as follows. In section 4.2.3, the proposed implantable ETC characterization techniques are presented, followed by a description of the various building blocks of a prototype chip in section 4.2.4. The performance of this chip are evaluated in section 4.2.5. Finally, a conclusion is presented in section 4.2.6.

4.2.3 Implantable electrodes-tissues contact characterization techniques

Six different techniques are proposed to characterize the ETC. These techniques are :

- 1) impedance measurement;
- 2) electrode potential monitoring;
- 3) faradic resistance and double layer capacitance measurement;
- 4) charge quantity per phase monitoring;
- 5) impedance vs. frequency variation;
- 6) neural signals recording.

4.2.3.1 Impedance measurement

Failure at ETC has an impact on its impedance. Measuring this impedance can therefore be used to confirm electrode connections to both sides: tissues and stimulator. The efficiency of this technique has already been proved through many *in vitro* and *in vivo* experiments [11,13,14]. Unfortunately, most of them involve discrete components and measurement equipments such as computer, scope, frequency analyzer, and function

generator, directly connected to electrodes through percutaneous wires. We propose, among other modules in this paper, a fully implantable impedance characterization module, where a sine current is generated by the stimulator current source (Fig. 4.1).

4.2.3.2 Electrode potential monitoring

Electrode potential is governed by coupling reactions at the electrode-tissue interface [20,23]. To our knowledge, there is no deterministic interpretation of this voltage. However, by keeping electrode potential excursions within certain limits, safe stimulation can be performed [6]. Accurate measurement of the electrode potential *in vivo* is not simple. In fact, initial jump in potential following a current pulse, called access voltage, due primarily to the resistance of electrolyte, has a variable value which must be subtracted from the measured voltage [19]. Nevertheless, useful information can be extracted from the measured voltage between electrodes. The proposed measurement is to sample the described voltage and to transmit it to the external controller for subsequent processing.

4.2.3.3 Faradic resistance and double layer capacitance measurement

ETC models comprise combinations of elements, including the faradic resistance and the double layer capacitance [23]. Briefly, the double layer capacitance results from the existence of charge distribution at an electrode-electrolyte interface, while the faradic resistance accounts for the passage of direct current through that interface [26]. The values of these components can be extracted by applying specific current (or voltage)

pulses at the aforementioned interface, and measuring the induced voltage (or current) [25]. For instance, a simple pulse method has been used by Mayer and Geddes to measure the faradic resistance of a single electrode-electrolyte interface [24]. Similarly, a double pulse technique, used in order to separate pure capacitive and faradic currents, allows a good estimation of the double layer capacitance [25]. These pulse techniques, commonly used in electrochemical experiences, can be helpful in ETC characterization. In fact, those measurements can be done using the stimulator current source to generate the pulses, and the sampling technique described earlier to collect the ETC voltage.

4.2.3.4 Charge quantity per phase monitoring

The charge quantity per phase (Q) is known as one of the most important factors for safe stimulation [1,6]. It was shown in bipolar stimulation that a small stimulation current imbalance, between the positive and negative pulses, generates small quantities of toxic products which results in long term tissues damage [18]. Electronic devices parametric drifts imply deviations of the stimulation current during long term implantation period. To make sure that this critical parameter lies within a specified safe range, it can be estimated by multiplying the measured stimulation effective current (i_{eff}) and the phase duration (t_ϕ).

$$Q = i_{eff} \cdot t_\phi \quad (4.1)$$

4.2.3.5 Impedance vs. frequency variation

Impedance variations of the electrode-electrolyte interface with respect to the parameters of the stimulation current, such as frequency or amplitude, present deterministic and predictable behaviors. Indeed, it has been experimentally demonstrated that the resistive and reactive components of the electrode-electrolyte interface decrease exponentially with frequency [26]. As long as stimuli do not cause tissue damage, varying stimuli parameters can be used for *in vivo* ETC characterization.

4.2.3.6 Neural signals recording

During their experiments, Schmidt et al. [11], Rousche and Normann [14] realized that electrodes functionality was tightly correlated with their ability to record neural signals. Since it has been shown that stimulating electrodes can also be used for recording [27], this technique allows to pinpoint functional and defective electrodes. However, measuring neural signals with integrated circuits is not a simple task, since we must cancel the electrodes DC voltage, without affecting the signal, which is more concentrated in the low-frequencies region.

4.2.4 Description of the global characterization system

A block diagram of the whole stimulation and characterization system is shown in Fig. 4.2. In this transcutaneously coupled system, energy and external control information can be sent to the implant through the skin. That information includes an operating clock and stimulation parameters, which are separated at the receiver block. From those

parameters, the main controller produces, with an appropriate sequence, the data required for the stimulation. Therefore, the stimuli generator, along with current sources, can create and direct stimulation currents to the electrodes via a demultiplexing network. In addition to conventional stimulator blocks, feedback circuitry and data path allow to transmit data from the implant to the external controller. However, an analog multiplexor is required, because only one measurement block is used. For AC impedance measurements of the ETC, a sine waveform current is needed. Monitored parameters can be transmitted to the external controller via a frequency shift keying (FSK) modulation technique [22]. To implement the feedback concept, the appropriate generated current is directly dispatched towards a pair of electrodes. As shown in Fig. 4.3, the main building blocks of the proposed system are: a bandgap reference block, which provides the reference current, a sine waveform generator, which can produce, upon request, a half-sine current waveform, the output stage which generates a complete sine current, and the measurement block which performs ETC voltage monitoring, ETC impedance and effective stimulation current measurements. Also, the measurement block converts into a digital format the measured information. However, it does not include neural signal recording at the moment. The details of circuit techniques used in these building blocks are the subject of the following sections.

4.2.4.1 Bandgap current reference

To perform safe stimulation and accurate impedance measurement, a high precision current reference is needed. However, the deviation of semiconductor devices

characteristics with temperature, VDD fluctuations and manufacturing process variations must be addressed to meet this requirement. Even though body temperature is higher than room temperature, its effects on implantable stimulators have always been neglected. Effects of process variations on the generated current can be reduced by increasing transistors dimensions. A way to produce a temperature independent reference voltage V_{ref} is shown in Fig. 4.4. From this figure, it can be demonstrated that [28]:

$$V_{ref} = V_{EB_1} + \frac{R_3}{R_2} \Delta V_{EB} \quad (4.2)$$

where ΔV_{EB} is the difference between the two BJT base-emitter voltages. With an appropriate resistance ratio, the negative temperature coefficient of the first term is cancelled by the temperature coefficient of the second, which is proportional to absolute temperature (PTAT). BJT transistors Q1 and Q2 have the same dimensions, and the ratio of the current densities J_1/J_2 of their collector current is fixed by the resistance R_1 :

$$\frac{J_1}{J_2} = \frac{R_3}{R_1} \quad (4.3)$$

Based on equations (4.2) and (4.3), a value of 7.5 k Ω has been given to R_1 and R_2 , while a value of 67.5 k Ω was chosen for R_3 , taking into account the matching requirements. Those resistors have been implemented with P+ diffusion, which has greater unit area resistivity and results in better isolated devices than N+ diffusion type. The two bipolar transistors Q1 and Q2 are CMOS well transistors. The bandgap voltage of the silicon extrapolated to 0 °K is approximately 1.206V. This implies, for a zero temperature coefficient at 300 °K, a reference voltage of 1.26V and an achievable dependence of 25

ppm/ $^{\circ}$ C [28], where ppm stands for parts per million. Once a reference of 1.26 V is created, obtaining a reference current is another challenge, since standard integrated fabrication processes does not allow the realization of accurate resistors.

Near its threshold voltage, the MOSFET transistor current increases with the temperature, while at higher gate-source voltage, the opposite phenomenon occurs. Somewhere between these two opposite variations, there is a gate-source voltage where the drain current of the MOSFET transistor remains constant with temperature [29]. This voltage was found to be approximately 1V with the technology used and has been generated from the 1.26 V reference voltage through a voltage divider (Fig. 4.4). Biased with the generated 1V, transistor N1 produces a reference current of 1 μ A.

4.2.4.2 Programmable current source

To efficiently determine the stimulation current threshold necessary to produce particular physiologic effects, such as phosphenes in visual stimulation [8], it is essential to have an accurate programmable current source (PCS) available. Binary weighted current source digital to analog converters (DAC) are commonly used in electrical stimulators. The main drawback for that type of architecture is its sensitivity to layout mismatch and process deviation. For example, in a N-bit DAC based PCS, when all the k^{th} least significant bits are changing, the resulting current must be increased just by one least significant bit (LSB). This requirement is difficult to meet, even with matched transistors, especially when k is approaching N. Differential accuracy and monotonicity

can therefore be seriously affected. Instead, converting the input value to a thermometer-code equivalent leads to a DAC with inherent monotonicity, reduced glitch disturbance and good differential non linearity (DNL) [28]. In order to simplify the decoding logic, a modified 5-bit thermometer-code based DAC has been used [33]. The PCS, driven by a reference current provided by the bandgap current reference block, can be programmed to deliver current over seven different ranges: 0-15.5 μ A, 0-31 μ A, 0-46.5 μ A, 0-62 μ A, 0-77.5 μ A, 0-93 μ A and 0-108.5 μ A. The proper range is selected by 3 additional bits.

4.2.4.3 New integrated sine waveform generator

An integrated sine current is necessary to measure AC impedance. The use of sine current is also reported in brainstem stimulation [30]. Most sine current generators are based on a direct digital synthesizer [31], which requires a read-only-memory (ROM) sine look-up-table and a current mode DAC. In these architectures, the accuracy in sine waveform generation is closely related to the ROM size and the DAC's resolution. An acceptable sine waveform can require up to 10-input bit DAC, which requires large integration area. On the other hand, delays associated with large ROM is susceptible to create distortions in the sine waveform. In addition, to generate the appropriate sequence of addresses for the ROM, a finite state machine or an adder is needed.

Fig. 4.5 shows the proposed generator of the sine current. An input current goes through several current mirrors to produce sine steps. After all flip-flops are initialized to 0, 1's are propagated at each SinClk front edge from V0 to V6. This successively turns on

switches S0, S1,....S6, and produces a quarter of a sine waveform. Next, 0's are propagated in the opposite direction to complete the half sine wave. The output current from this module is a rectified sine wave which is transformed to a real sine wave by the output stage. Sizes of individual current mirror transistors have been calculated according to sine values as presented in Table 4.1 $\Delta\sin(\alpha_i)$ represents the next sine increment value after $\sin(\alpha_{i-1})$, and is given by the following equation:

$$\begin{cases} \Delta\sin(\alpha_i) = \sin(\alpha_i) - \sin(\alpha_{i-1}) & \text{for } i \in \{1,2,3,4,5,6\} \\ \Delta\sin(\alpha_0) = \sin(\alpha_0) \end{cases} \quad (4.4)$$

First of all, $W/L=2/3$ was chosen as the smallest step to define every other current mirror transistor's size. All transistors have lengths of $3 \mu\text{m}$ and slightly different widths. However, the average of transistor's widths in each individual current mirror is close to the reference $2 \mu\text{m}$. This arrangement allows to closely approach accurate sine steps, while minimizing systematic errors due to mask alignment in the fabrication process. All transistors have been scattered in a common layout region to ensure proper matching. The proposed sine current generator presents many important features :

- it does not need a ROM, so it presents a reduced area;
- it does not need additional bits to produce the sine waveform;
- it offers easy to control sine waveform parameters;
- a more accurate sine waveform is obtained since sine steps are implemented with predetermined transistor's sizes;
- it can also work as a current switch. When every flip-flop is set to '1', the sine generator acts as a simple current mirror, copying the input current to the output;

- the flip-flops can be connected serially to ensure testability of the module.

4.2.4.4 Output stage

Because of its low supply voltage (3.3 V), the stimulator output swing needs to be maximized while ensuring accurate current copy. The output stage has been realized with a wide swing cascode current mirror as shown in Fig. 4.6. The stimulation current is copied in the first branch made of transistors N3 and N4, and is transformed to a balanced biphasic current flowing through the tissues by the switching network formed of $S_{1,1}$, $S_{1,2}$, $S_{2,1}$ and $S_{2,2}$. That current is copied with an accuracy around 1%, even when N3 drain voltage decreases as low as 0.5 V. In fact, transistors N3 and N4 are biased right at the edge of their triode region. Thus, for the current mirror to function properly, N3 and N4 must have their drain-source voltage greater than their effective gate-source voltage. Therefore, N3 drain voltage (V_{D3}) must satisfied the following condition:

$$V_{D3} = V_{DS3} + V_{DS4} > 2V_{eff} \quad (4.5)$$

where V_{eff} is the effective gate-source voltage of transistor N3 and N4, and have a typical value between 0.2 and 0.25V with currents around 25 μ A (Transistors N1-N6 have been designed with the same dimensions, $W/L=20/2$).

Since the pair of transistors (N5,N6) is biased with the same voltages as (N3,N4), the current I_{meas} should be equal to I_{sum} . This assumption holds as long as the condition of equation (4.5) is satisfied. However, due to an eventual ETC failure or an unforeseeable increase in ETC impedance, that condition cannot always be guaranteed. In such

circumstances, to ensure that the measured current still tracks the effective stimulation current, the output impedance of the measuring circuit has been enhanced by an operational amplifier, which virtually connects the drains of N3 and N5. When the signal S_{EII} is high, the stimulation channel of the designed chip is activated. Whatever N3 drain voltage, the current I_{meas} is a copy of the effective stimulation current I_{stim} . However, if the drain of N5 is pulled to VDD through switch P1, the output of the operational amplifier goes low and turns off N7. The current I_{meas} , which is also N7 drain-source current, is therefore cancelled. A remarkable feature of this switching mechanism is that it allows current multiplexing in a multichannel environment.

4.2.4.5 Various circuits of the measurement module

As shown in Fig. 4.3, the measurement module comprises a Gm-C filter, a peak detector, a voltage to current converter, a current controlled oscillator, a sample and hold, a phase detector, voltage to current and current to frequency converters, a frequency and phase estimator, and a parallel to serial converter. Those building blocks allow to monitor the amplitude and phase shift of the ETC impedance, and to convert into an 8-bit number any measured information. The measurement circuits are:

- *Peak detector*

The peak detector's schematic is shown in Fig. 4.7 (a). It is implemented with a differential pair and a current mirror, and designed in order to detect the minimum value of a signal. When V_{in} decreases, the current generated by the differential pair is copied

by the current mirror N10-N11 and charges capacitor C2. The charge continues until V_{out} reaches a value close to V_{in} , necessary to cancel the charging current. If V_{in} increases, no current is copied and V_{out} is maintained. The accuracy of the measurement is determined by the differential pair's offset. The RstPkD signal enabling the amplitude measurement is used as a reset signal, pulling the output to VDD. Despite the 3.3V power supply, this amplitude detector can process signals with minimum values between 0.3 and 3.2 V.

- *Gm-C first order filter*

The peak detector presented in the previous section has to be very sensitive in order to perform accurate amplitude measurement. However, when measuring ETC impedance, the monitored voltage may appear with some glitches due either to electrodes movement or to the switching network formed of $S_{1,1}$, $S_{1,2}$, $S_{2,1}$ and $S_{2,2}$ (Fig. 4.6). For these reasons, a filter must be inserted between electrodes and the peak detector. A first order Gm-C filter is used for this purpose (Fig. 4.7(b)). This type of filter offers several advantages for this application. In fact, Gm cells replace resistors which results in low area, low power and more accurate integrated filters. Also, the transconductance of the cell depends on a bias current which can be used to control the filter cutoff frequency. It is then possible to select a proper cutoff frequency depending on the sine waveform frequency. In our design, cutoff frequencies of 10 kHz and 60 kHz can be selected. The 10 kHz cutoff frequency is used when ETC impedance measurement is performed at 1 kHz, while the 60 kHz cutoff frequency was planned for higher ETC measurement frequencies.

- *Sample and hold circuit*

As shown on Fig. 4.7 (c), the sample and hold circuit is composed of a buffer which separates the sampled signal from the ETC voltage. However, the value of the sampled voltage is slightly modified by transistor P4 channel charge injection. Indeed, the variation in the output voltage is given by [28]:

$$\Delta V = \frac{\Delta Q_{C3}}{C3} = -\frac{(C_{ox} W \cdot L \cdot V_{eff})_{P4}}{2C3} \quad (4.6)$$

where V_{eff} is the P4 effective gate-source voltage, and C_{ox} is the gate capacitance per unit area. From this equation, in order to minimize the hold step, we can reduce the dimensions of P4 or increase C3. Increasing C3 is a tradeoff between circuit area and accuracy. Other limitations such as aperture jitter and -3 dB bandwidth reduction have minor consequences here, since stimulation frequencies are relatively low. It might also be mentioned that switches pulling electrodes to VDD with a maximum resistance of 100 ohms induce only negligible voltage drop on the sampled signal. Note that a dummy transistor for feedthrough compensation could be added to reduce further the error induced by the sample and hold.

- *Phase detector*

When a sine waveform current is used, the voltage across electrodes and interelectrode tissues presents a phase shift which is the time shift of the zero crossing. Fig. 4.7 (d) shows the phase detector used to detect that crossing. It consists of a differential pair and a comparator. This comparator comprises a differential input stage, a gain stage and two

inverters. Input V_2 is set to VDD while V_1 is connected to I01 (Fig. 4.3). The comparator output is at zero when the switch $S_{2,1}$ is closed (Fig. 4.6). That output goes high as soon as $S_{2,1}$ is opened and $S_{1,1}$ closed, since V_1 then surges over VDD due to ETC capacitive effect. The comparator maintains its output high until I01 voltage falls under VDD. The duration of the pulse produced by the comparator is proportional to the phase angle of the ETC impedance.

- *Voltage to current converter*

The voltage to current converter (transconductor or G_m) has been implemented based on a differential pair with floating voltage source [32]. This type of transconductor has been selected due to its remarkable linearity, which is the main design consideration for the conversion. However, it has not been possible to extend the linear input range over 1V, due to transistors threshold voltage. The transconductor output current is multiplied by 10 in order to satisfy the current controlled oscillator input range, resulting in an approximate transconductance value of $15 \mu A/V$.

- *Current to frequency converter*

A CMOS grounded-capacitor current-controlled oscillator shown in Fig. 4.8 has been used to realize the current to frequency converter. It includes two current mirrors and a Schmitt trigger. The input current is mirrored to transistors N2 and N3. Transistors N4 and P3 are used as switches, and act such that the timing capacitor C is alternately

connected to the charge transistor P2 and the discharge transistor N3. To analyze the circuit's functionality, let us first assume that capacitor C is initially charging and F_{osc} is low. When the upper threshold V_h of the Schmitt trigger is reached, its output toggles and forces the capacitor to discharge. Once the lower threshold V_l of the schmitt trigger is reached, it acts on transistors P3 and N4 to initiate the charge of capacitor C and the process starts over again. The current-frequency relation is given by:

$$F_{osc} = \frac{I_{in}}{2C(V_h - V_l)} = K \cdot I_{in} \quad (4.7)$$

The output frequency is thus proportional to the input current I_{in} . The proportionality factor (K), based on equation (4.7) and values of C, V_h and V_l is 66 kHz/ μ A.

- ***Frequency and phase estimator***

Fig. 4.9 depicts the block diagram of the frequency and phase estimator, along with its state diagram. This block diagram includes a finite state machine (FSM), a counter module, and a parallel to serial converter. The state diagram comprises four states: RST, WAIT, EVAL and IDLE. The FSM starts at RST when the signal POR is low. That signal is also used to enable the counter module. When POR goes high, test_Z is required to be high for the FSM to transfer to the next state. That new state is WAIT or EVAL depending on signal Mesph.

If Mesph is 0', the next state is WAIT. Also, F_{osc} is selected and used as the counter module clock. The function of that state is to ensure that the oscillator is properly

toggling in a steady state. The time duration of that WAIT state is determined by a FSM internal counter. During that state, if the counter module detects three consecutive transitions of F_{osc} , the Ack flag is raised to confirm that F_{osc} is valid. If test_Z is still high after the WAIT state period, the FSM goes to EVAL state where the frequency estimation is performed. The principle of frequency estimation, presented in our previous work [16], consists of counting the number of clock cycles of F_{osc} during a fixed period of time. The counter module is enabled by the signal Start provided by the FSM. However, before activating that signal, the FSM first verifies that the Ack flag is raised. At the end of the estimation, the counter module output is an 8-bit number proportional to the frequency of F_{osc} . The Done flag is raised and the FSM goes to IDLE state. Note that the signal test_Z can be used to start another measurement. The frequency to binary number conversion and the accuracy of the estimator can be expressed as follows [16]:

$$n = f_{osc} \cdot \frac{2^k}{f_{clk}} \quad (4.8)$$

$$\frac{df_{osc}}{f_{osc}} = \frac{1}{1 + \left(\frac{2^k}{f_{clk}} \right) \cdot f_{osc}} \quad (4.9)$$

where f_{osc} and f_{clk} are respectively the frequency to be converted and the clock frequency; n is the digital output; and k is the size of the counter used ($k = 8$ in this case).

On the other hand, if Mesph is '1', the signal Clk is selected and connected to the counter module. The next state after RAZ is EVAL, where the signal Start is directly activated. In this case, the WAIT state and the Ack flag are not necessary. Phase estimation is

possible by counting the Clk periods during a pulse of the signal Ph. The following equation relates n' , the number of clock periods during a pulse, and T_p , the duration of the pulse, according to the clock frequency:

$$n' = T_p \cdot f_{clk} \quad (4.10)$$

The absolute error committed on the estimated duration T_p is the clock period. Hence the accuracy of the estimation is :

$$\frac{\Delta T_p}{T_p} = \frac{1}{T_p \cdot f_{clk}} = \frac{1}{n'} \quad (4.11)$$

Again, the Done flag indicates the end of each process and the validity of 8-bit number at the output of the counter module. This number is sent to the parallel to serial converter, which consists of an 8-bit shift register with parallel load inputs.

4.2.5 Performance evaluation

In this section, some test strategies are presented along with the main simulation results. Also, simulation based validation of the AC impedance measurement method is performed on a parallel R-C model of the ETC. Finally, this section summarizes some important features of the designed chip.

4.2.5.1 Device test strategies

To test the bandgap reference module, an additional current sinking transistor (not represented in Fig.4.4) matched with the reference current transistor N1 is used. The current provided by that additional transistor allows an indirect measurement of the

reference current from off chip. Simulation results in Fig. 4.10 show the variation of this current with temperature and VDD variations.

Each input of the 8-bit DAC is connected to a scan chain flip-flop. This arrangement is useful to reduce the number of pads since, after the input sampling, all 8 pads are available for other control signals. Moreover, a common sampling signal allows to bypass synchronization glitches. Since the sine wave current generator and the parallel to serial converter are made with similar flop-flops, they can be linked together with the current source to form a scan chain as illustrated in Fig. 4.11. The scan_in input can be generated by the main controller in a complete stimulation system, while the scan chain output S is simply transmitted through the same data path as regular data. The frequency estimator receives the oscillator output signal through the isolation module shown in Fig. 4.8. This structure makes it possible to observe the oscillator output signal during frequency estimation, and supply the frequency estimator with an external signal in test mode. In addition, the full scan technique applied to the frequency and phase estimator with CAD tools has raised its fault coverage to 100%.

4.2.5.2 Simulation based validation

In vitro experiments have demonstrated that the resistive and reactive components of an electrode in an electrolyte are similar over a wide frequency range [39]. In other words, for a series R_s-C_s model, we have:

$$C_s \omega = \frac{1}{R_s} \quad (4.12)$$

where $\omega = 2\pi f$, and f is the frequency at which the impedance is measured. However, the series R_s - C_s model is not accurate, since it does not explain the passage of direct current through the ETC. By contrast, a parallel R_p - C_p model presents a purely resistive impedance at very low frequencies. That parallel R_p - C_p model was used to validate the measurement process. Let us assume that Z is the AC impedance of the ETC. Z_s and Z_p are the impedances of serial and parallel models respectively. By solving the following equation:

$$\begin{cases} Z_s = R_s - \frac{j}{C_s \omega} \\ Z_p = \frac{1}{\frac{1}{R_p} + jC_p \omega} \quad ; \quad j^2 = -1 \\ Z_s = Z_p = Z \end{cases} \quad (4.13)$$

It can be shown that :

$$\begin{cases} R_s = \frac{R_p}{1 + (R_p C_p \omega)^2} \\ C_s \omega = \frac{1 + (R_p C_p \omega)^2}{R_p^2 C_p \omega} \end{cases} \quad (4.14)$$

Combining equations (4.12) and (4.14), we obtain the following relations:

$$C_p \omega = \frac{1}{R_p} \quad (4.15)$$

$$R_p = 2R_s \quad (4.16)$$

From equations (4.12), (4.13) and (4.16), we conclude that our parallel R_p - C_p ETC model

will have an AC impedance Z expressed as:

$$Z = \frac{R_p}{2}(1 - j) \quad (4.17)$$

An arbitrary value of $10\text{k}\Omega$ has been selected for R_p , which results in an expected module and phase :

$$|Z| = \frac{10\sqrt{2}}{2} \cong 7.07\text{k}\Omega ; \quad \phi = \frac{\pi}{4} \text{rad} \quad (4.18)$$

A sine waveform current with an amplitude of $81\mu\text{A}$ corresponding to a DAC input of 11011011 was used and simulation results were collected (Fig. 4.12). The signal F_{osc} is the oscillator output in the current measurement mode. Its frequency is proportional to the generated sine waveform Sine. Signals Sign and Slope are used to control the sine waveform generation. Voltages at each electrode are represented by signals I01 and I02. It was not necessary to filter the sine waveform since the ETC impedance acts like a low-pass filter, as it can be seen from the ETC voltage (I01-I02). Also, from Fig. 4.12, the signal Phase shows the detection of the time shift brought about by the ETC voltage. Finally, signals Vgm-C, Vpkdetect and VS/H are respectively the outputs of the Gm-C filter, the peak detector and the sample and hold circuit. The impedance value (8-bit output) extracted from the frequency and phase estimator follows a number of steps illustrated in Fig. 4.13. In fact, in order to verify the accuracy of the realized AC impedance measurement system, a known impedance value (given by equation (4.18)) has been measured. Based on simulation, we obtained estimated impedance module and phase of $7.53\text{ k}\Omega$ and 0.244π rad respectively, which are very close to the expected

values. From equations (4.9) and (4.11), it is obvious that the accuracy of the measurements could be improved by varying the clock frequency.

The conversion to digital format allows to avoid data corruption by noise during transmission to the external controller. The oscillator, along with the frequency and phase estimator blocks, form a low area analog to digital conversion block (ADC). Moreover, the accuracy of that ADC can be controlled. However, it may not be possible for our ADC to follow the sampling rate required during ETC voltage monitoring. Since the sampled waveform is periodic, it can be reconstructed over many periods from the sample and hold output. This is possible if the sampling signal has a frequency slightly lower than the input signal frequency and is synchronized on the first stimulation front edge pulse. The guaranteed ETC voltage range is 0.1V to 1V. Since we can decrease the sine current amplitude down to 500nA (in passing the reference current of 1 μ A through a 2:1 current mirror), the system is thus able to measure impedance values up to 2M Ω without producing electrode voltages larger than 1V. This represents an important feature for microelectrodes which exhibit very high impedance values.

4.2.5.3 Designed chip features

The layout of the designed chip, implemented with a 3.3 V, 0.35 micron CMOS technology is shown in Fig. 4.14. The core area of the proposed mixed-signal (analog/digital) integrated circuit is 0.6 mm² (pads and metal filling are excluded). This area is very small compared to the area of a complete stimulator, which could typically

reach 10 mm² in the same technology, depending on the application. The chip maximum power consumption is 4.5 mW and it offers several operating modes summarized in Table 4.2. It should be noted that this power is consumed only during measurements. The charge per phase can be derived from the measured stimulation current, since the phase duration is controlled by the stimulator main controller. Also, the chip enables double layer capacitance and faradic resistance measurements. All the processed information is sent in digital format which is less sensitive to noise corruption. The system is also suitable for measurements in biomedical implantable applications, since it allows to analyze the behavior of different electrode materials. Also, proper stimulation decision can be made according to measurements to avoid tissue damage during *in vivo* experiments with animals.

4.2.6 Conclusion

ETC characterization techniques and circuits to improve the reliability and safety of implantable stimulators have been presented. To thoroughly test the theoretical concepts, a chip has been implemented on a 0.35 micron CMOS technology. The chip processes information to be transmitted through the skin. It allows *in vivo* and *in vitro* ETC characterization during the implant lifetime. It provides, upon request, ETC voltage and AC impedance measurement, effective stimulation current. ETC impedance evaluation is not limited to simple voltage measurement after stimulating pulses, but is derived from a sine waveform current generated on-chip. The design is flexible, can be adapted to different stimulation devices and could be helpful both in preventing and diagnosing

common implantable stimulator dysfunctions. Efficient bidirectional RF link and a versatile multiplexing/demultiplexing technique for double accesses (stimulation and monitoring) to electrodes are the subject of our upcoming research.

4.2.7 Acknowledgments

The authors would like to thank J. C. Voghell for his contribution in the realization of the current source, J. Coulombe for his input to improve the paper, the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), and the Canadian International Development Agency (CIDA) for their financial support.

4.2.8 References

- [1] L. J. Seligman, "Physiological stimulators: from electric fish to programmable implants," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 29, no 4, pp. 270-284, 1982.

- [2] M. Ilic, D. Vasiljevic and D. Popovic, "A programmable stimulator for FES systems." *IEEE Trans. Rehab. Eng.*, vol. 2, no. 4, pp. 234-239, 1994.

- [3] K. Arabi and M. Sawan, "Electronic design of a multichannel programmable implant for neuromuscular electrical stimulation." *IEEE Trans. Rehab. Eng.*, vol. 7, no. 2, pp. 204-214, 1999.

- [4] M. Sawan, F. Duval, M. Magdy, M. Hassouna, J. S. Li, M. M. Elhilali, J. Lachance, M. Leclair, S. Pourmehdi and J. Mouïne, "Computerized transcutaneous control of a multichannel implantable urinary prostheses." *IEEE Trans. Biom. Eng.*, vol. 39, no. 6, pp. 600-609, 1992.

- [5] B. Smith, Z. Tang, M. W. Johnson, S. Pourmehdi, M. M. Gazdik, J. R. Buckett and P. H. Peckham, "An externally powered, multichannel, implantable stimulator-telemeter for control of paralysed muscle." *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 45, no. 4, pp. 463-475, 1998.

- [6] L.S. Robblee and T.L. Rose, "Electrochemical guidelines for selection of protocols." in *Neural prostheses: fundamental studies*, W. F. Agnew, D. B. McCreery, Eds., Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1990, pp. 25-66.
- [7] J. F. Hetke, J. L. Lund, K. Najafi, K. D. Wise, D. J. Anderson. "Silicon ribbon cable for chronically implantable microelectrode arrays," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 41, no 4, pp. 314-321, 1994.
- [8] M. Schmidt, M. Bak, F. T. Hambrecht, C. V. Kufta, D. K. O'rourke, P. Vallabhanath, "Feasibility of visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex," *Brain*, vol. 28 , pp. 257-259, 1996.
- [9] H. Friedman, B. S. Nashold, P. Senechal. "Spinal cord stimulation and bladder function in normal and paraplegic animals," *J. Neurosurg.*, vol. 36, pp. 430-437, 1972.
- [10] W. D. Memberg, P. H. Peckham and M. W. Keith. "A surgically-implanted intramuscular electrode for an implantable neuromuscular stimulation system." *IEEE Trans. Rehab. Eng.* vol. 2, no 2, pp. 80-90, 1994.
- [11] E. M. Schmidt, J. S. McIntosh and M. J. Bak, "Long-term parylene-C coated microelectrodes," *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, vol. 26, pp. 96-101, 1988.

- [12] T. Akin, B. Ziaie, and K. Najafi, "A modular micromachined high-density connector system for biomedical applications," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 46, no 4, pp. 471-480, 1999.
- [13] R. R. Carter and J. C. Houk, "Multiple single-unit recordings from the CNS using thin-film electrode array," *IEEE Trans. Rehab. Eng.* vol. 1, no 3, pp. 175-184, 1993.
- [14] P. J. Roushe and R. A. Normann, "Chronic intracortical microstimulation (ICMS) of cat sensory cortex using the Utah intracortical electrode array," *IEEE Trans. Rehab. Eng.* vol. 7, no 1, pp. 56-68, 1999.
- [15] G.S. Brindley, "The first 500 patients with sacral anterior root stimulator implants: general description." *Paraplegia*, vol. 32, pp. 795-805, 1994.
- [16] C. Donfack, M. Sawan, and Y. Savaria, "An implantable measurement technique dedicated to the monitoring of electrodes-nerve contact in bladder stimulators." *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, submitted for publication.
- [17] M. Sawan, M.M. Hassouna, J.-S. Li, F. Duval, and M.M Elhilali. "Stimulator design and subsequent optimization for controlling micturition and reducing urethral resistance," *IEEE Trans. Rehab. Eng.*, vol. 4, pp. 36-46, 1996.

- [18] S. B. Brummer and J. McHardy, "Current problems in electrode development," in *Functional electrical stimulation*, T. Hambrecht and J. Reswick, Eds. New York: Marcel Dekker, inc., 1977, pp. 499-514.
- [19] D. B. McCreery, W. F. Agnew and J. McHardy, "Electrical characteristics of chronically implanted platinum-Iridium electrodes." *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 34, no 9, pp. 664-668, 1987.
- [20] B. J. Piersma and W. Greatbatch. "Coupling reactions at the metal-tissue interface in electrical stimulation with cardiac pacemaker electrodes." *J. Electrochem. Soc.*, vol. 134, no 10, pp. 2458-2464, 1987.
- [21] C. M. Zierhofer, I. J. Hochmer-Desoyer and E. S. Hochmair, "Electronic design of a cochlear implant for multichannel high-rate pulsatile stimulation strategie." *IEEE Trans. Rehab. Eng.*, vol. 7, no. 2, pp. 204-214, 1999.
- [22] M. Sawan, C. Donfack, E. Schneider, S. Boyer and M. Roy, "Externally-powered implantable device dedicated to monitor functional electrical events and parameters," in *3th Ann. Conf. Int. Functional Electrical Stimulation Society and INS - International Neuromodulation Society*, Lucerne, Switzerland, Aug. 1998.

- [23] A. M. Dymond, "Characteristics of metal-tissue interface of stimulation electrodes," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 23, no 4, pp. 274-280, 1976.
- [24] S. Mayer, L. A Geddes, "A new method for measuring the faradic resistance of a single electrode-electrolyte interface," *Australasian Physical & Eng. Science in Medicine*, vol. 15, No 1, pp. 38-41, 1992.
- [25] B. B. Damaskin, *The principles of current methods for the study of electrochemical reactions*. NY: McGraw-Hill, 1967.
- [26] L. A. Geddes, L.E. Baker, "Principles of applied biomedical instrumentation," 3rd ed., NY: Wiley-interscience, 1989, ch. 9.
- [27] C. Kim and K. D. Wise, "A 64-site multishank cmos low-profile neural stimulating probe," *IEEE J. of Solid-State Circuits*, vol. 31, no 9, pp. 1230-1238, 1996.
- [28] D. A. John and K. Martin, *Analog integrated circuit Design*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997, chs. 8 and 12.
- [29] R. J. Baker, W. L. Harry and D. E. Boyce, *CMOS : circuits design, layout, and simulation*. New York: IEEE press, 1998, ch. 9.

- [30] R. V. Shannon, J. K. Moore, D. B. McCreery and F. Portillo, "Threshold-distance measure from electrical stimulation of human brainstem," *IEEE Trans. Biom. Eng.*, vol. 5, no. 1, pp. 70-74, 1997.
- [31] J. Vankka, M. Waltari, M. Kosunen and K. A. I. Halonen, "A direct digital synthesizer with an on-chip D/A-converter," *IEEE J. of Solid-State Circuits*, vol. 33, no 2, pp. 218-227, 1998.
- [32] E. Seevinck and R. F. Wassenaar, "A versatile CMOS linear transconductor/square-law function circuit," *IEEE J. of Solid-State Circuits*, vol. 22, no 3, pp. 366-377, 1987.
- [33] J-C. Voghell, M. Sawan, M. Roy and S. Bourret, "Programmable current source dedicated to implantable microstimulators," in *Proc. 10th Int. Conf. on Microelectronic*, Monastir, Tunisia, Dec. 1998.

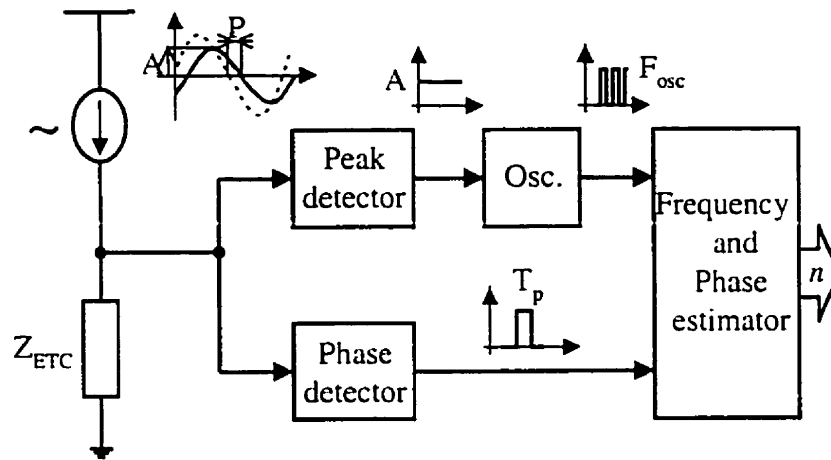


Fig. 4.1 : Schematic of an integrated AC impedance measurement system. The sinusoidal current is provided by the stimulator current source. This schematic is a part of the block diagram presented in Fig. 4.2.

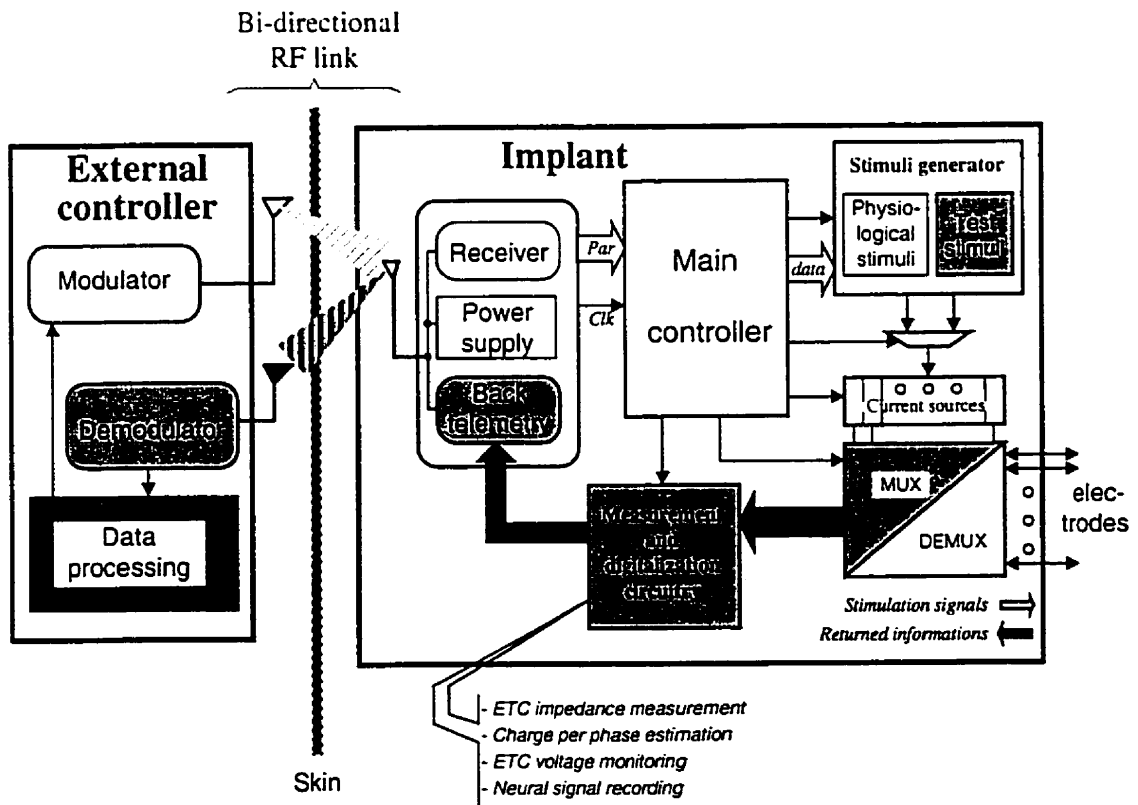


Fig. 4.2 : Simplified block diagram of a reliable stimulation system. Wide black arrows indicate the feedback path.

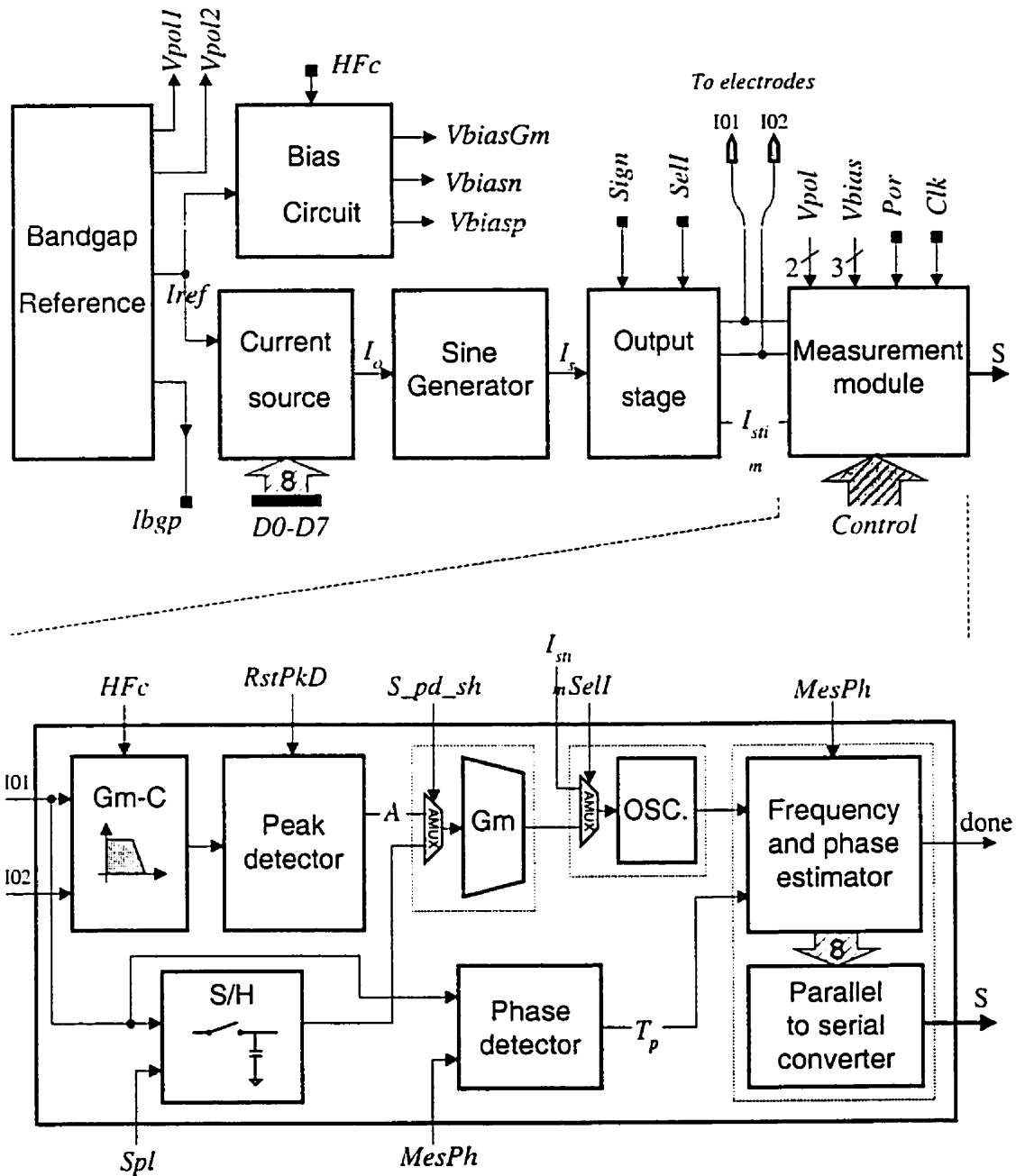


Fig. 4.3 : Block diagram of the implemented circuit. A stimulation or sine waveform current is sent to the output stage block connected to a pair of electrodes. Electrode voltages are processed by measurement circuits at the bottom side; (OSC.: oscillator). The Sine generator block acts as a simple current mirror in normal stimulation mode.

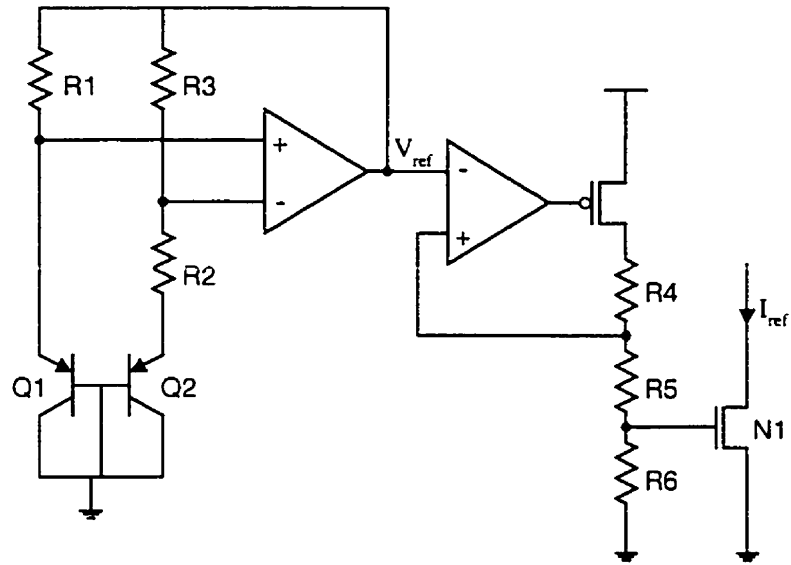


Fig. 4.4 : The CMOS bandgap reference circuit. Q1 and Q2 are CMOS well transistors. V_{ref} has an approximate value of 1.26V, and is used to generate the reference current I_{ref} .

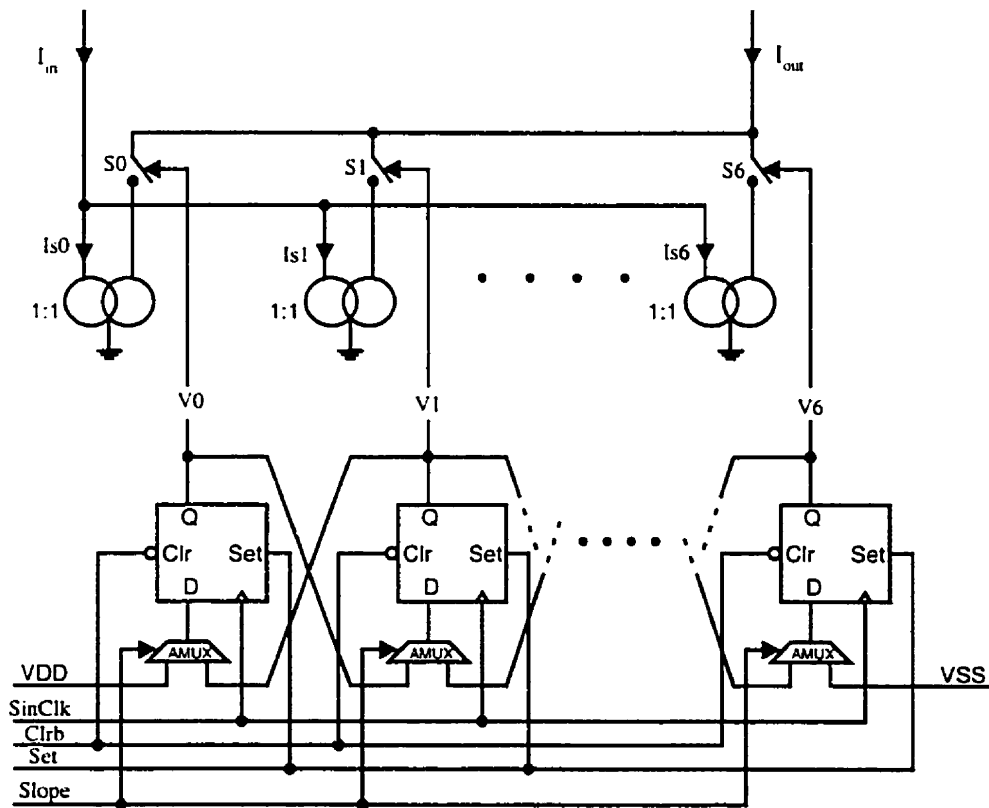


Fig. 4.5 : Block diagram of the sine wave current generator. The current mirrors are designed according to sine values.

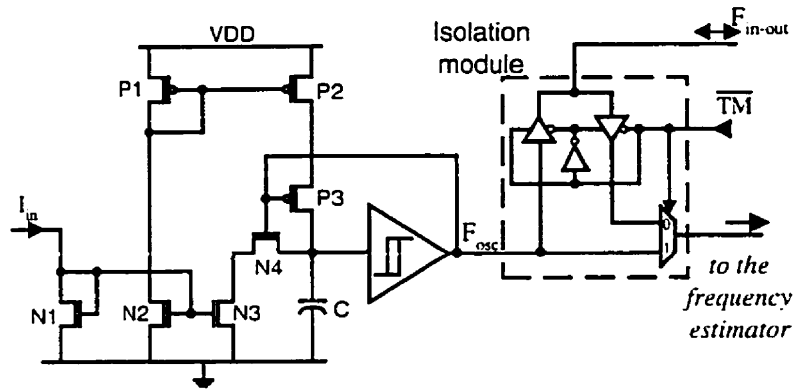
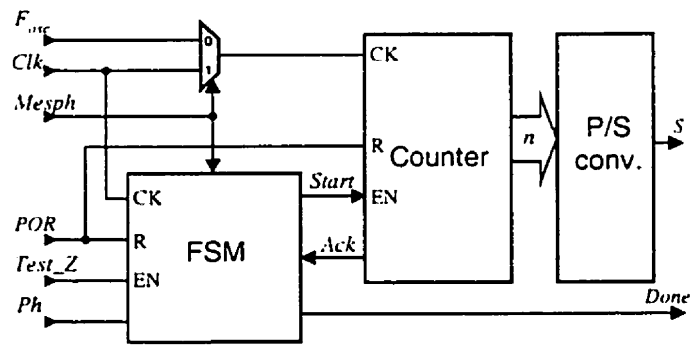
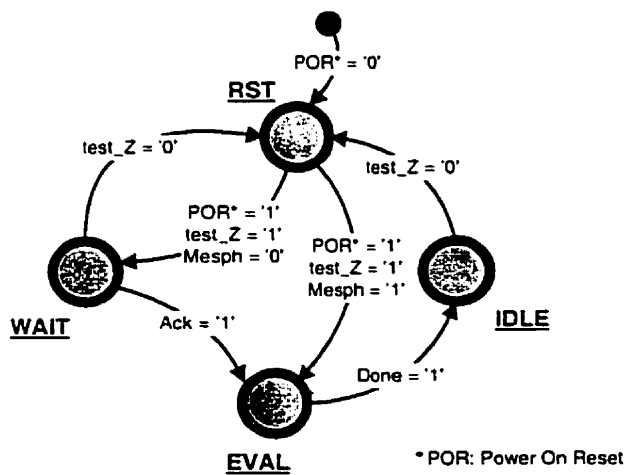


Fig. 4.8 : The current controlled oscillator with isolation module. F_{in-out} signal allows to observe the signal F_{osc} . It is also used as the input for the frequency estimator block in the test mode (when TM is activated).



(a)



(b)

Fig. 4.9 : Frequency and phase estimator. (a) Block diagram; FSM : finite state machine; P/S conv: parallel to serial converter. (b) State diagram.

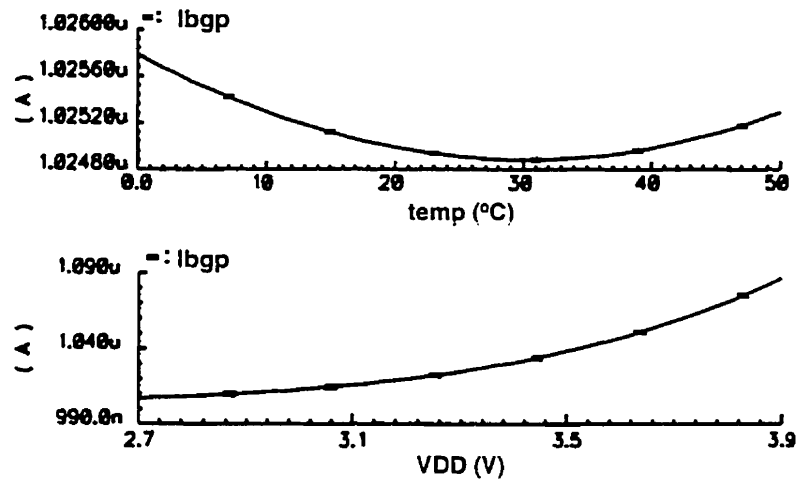


Fig. 4.10 : Bandgap reference current variation with temperature and VDD.

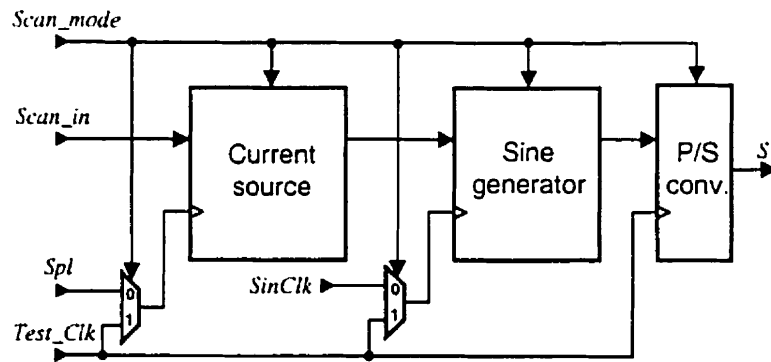


Fig. 4.11 : Some modules of the design in a scan chain configuration.

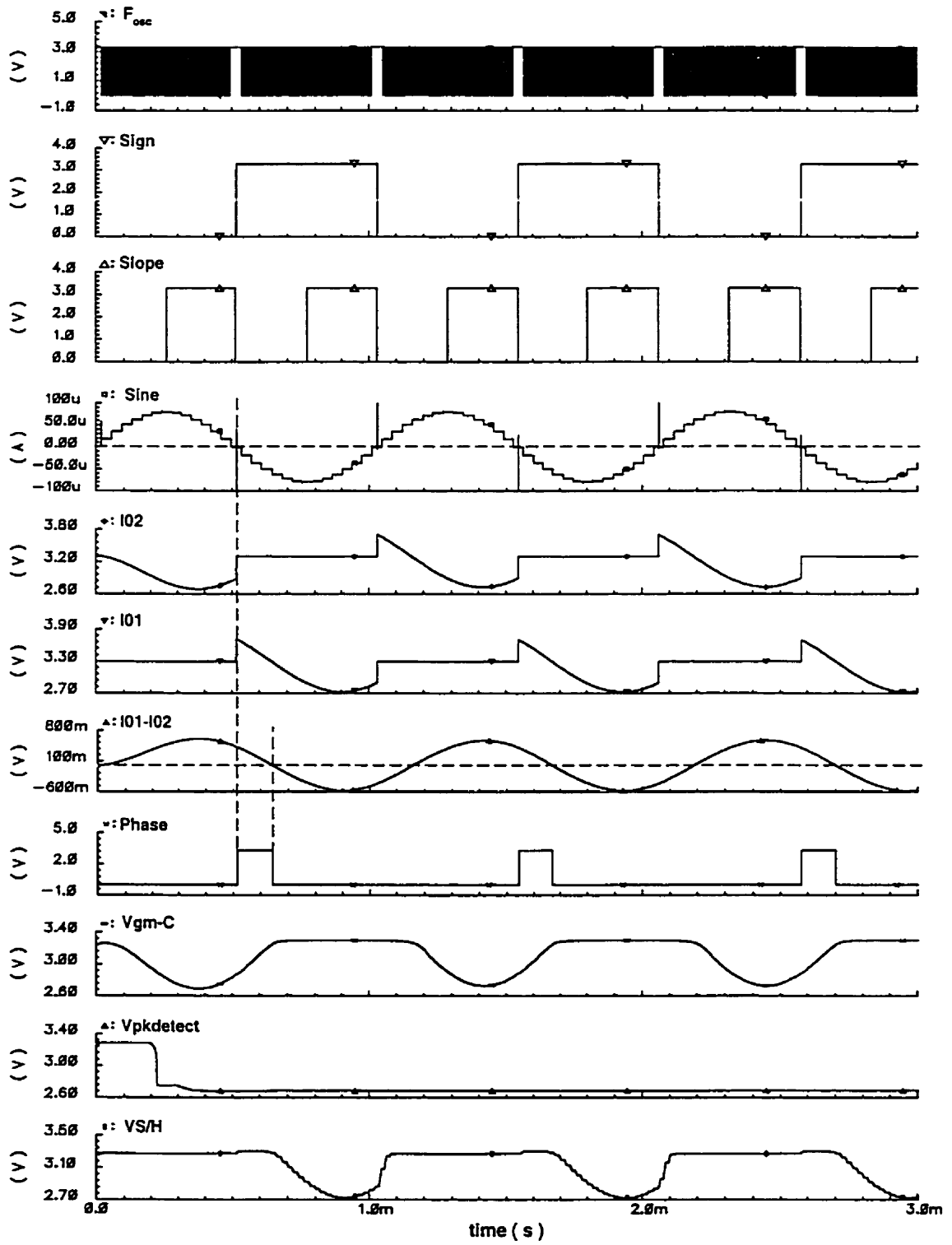


Fig. 4.12 : Some simulation results of the of the chip. Signals are described in the text.

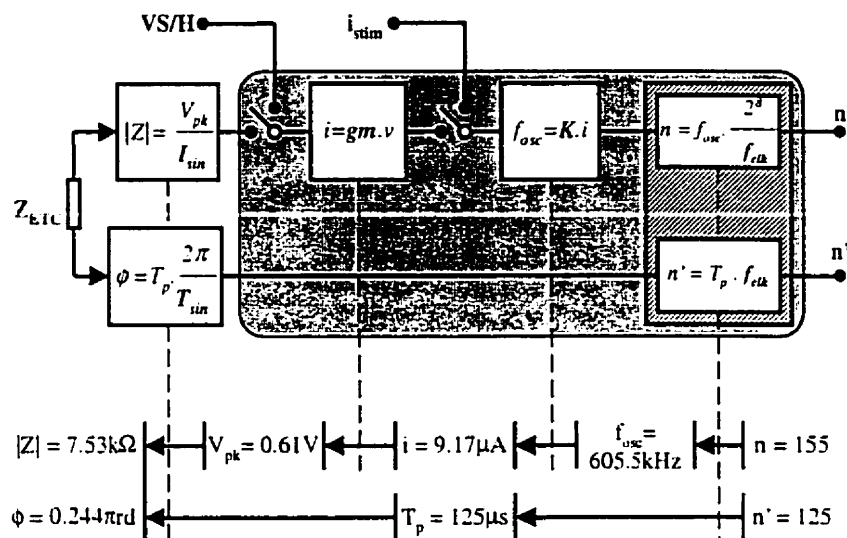


Fig. 4.13 : Synoptic diagram of the measurement process with an example of impedance extraction from measurements ($T_{stim} = 1024\mu s$; $K = 66kHz/\mu A$; $gm = 15\mu A/V$; $f_{clk} = 1MHz$).

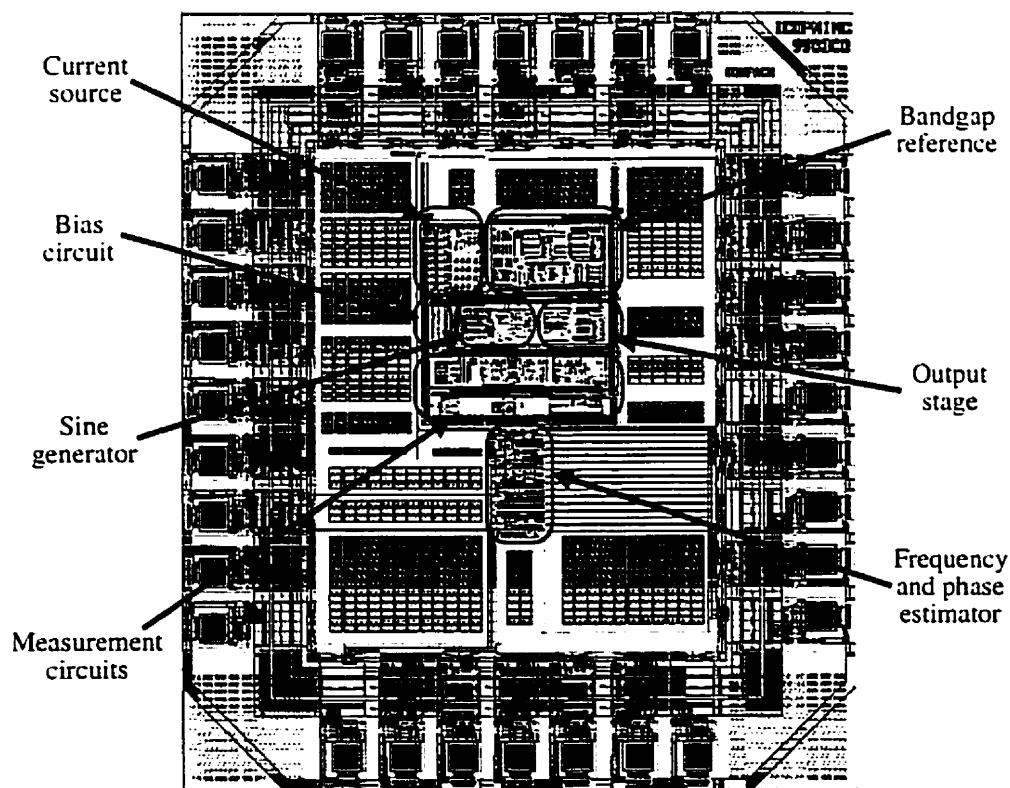


Fig. 4.14 : Layout of the implemented chip. Total active area is 0.6 mm^2 . Between pads and circuits, there are metal filling required by the used technology.

Table 4.1 : Dimensions of individual current-mirror transistors ($L=3\mu\text{m}$ for all transistors).

i	α_i * (degree)	$\sin(\alpha_i)$	$\Delta\sin(\alpha_i)$	Required W_{Total} (μm)	$W_{\text{Transistor}}$ (μm)**
0	90/7	.22	.22	17.75	2 (6); 1.95 (3)
1	2x(90/7)	.43	.21	16.81	2.1 (6); 2.15 (2)
2	3x(90/7)	.62	.19	15.12	1.9 (8)
3	4x(90/7)	.78	.16	12.63	2.1 (5); 2.15
4	5x(90/7)	.90	.12	9.50	1.9 (5)
5	6x(90/7)	.97	.074	5.90	2 (2); 1.95
6	90	1	.025	2	2

* Each line of the table represent transistor dimension calculations for one current mirror. Seven current mirrors are used to produce a quarter of a complete sine period (360 degrees). That is the reason why each angle is a multiple of (90/7) degrees.

** To obtain W_{Total} , several transistors in parallel, with approximate width, are used for matching purpose. For instance, the first current mirror is made of six transistors of $2\mu\text{m}$ wide and three transistors of $1.95\mu\text{m}$ wide.

Table 4.2 : Supported modes of operation.

Measurement	ETC impedance module
	ETC impedance phase
	Effective stimulation current
Monitoring	ETC voltage
Stimulation	Seven current ranges
Test	Scan, mux, and ad hoc techniques

4.3 COMPLÉMENTS SUR L'AMPLIFICATEUR OPERATIONNEL

L'amplificateur de la figure 4.15 a été utilisé pour réaliser certains modules, notamment le circuit de référence bandgap ainsi que l'étage de sortie.

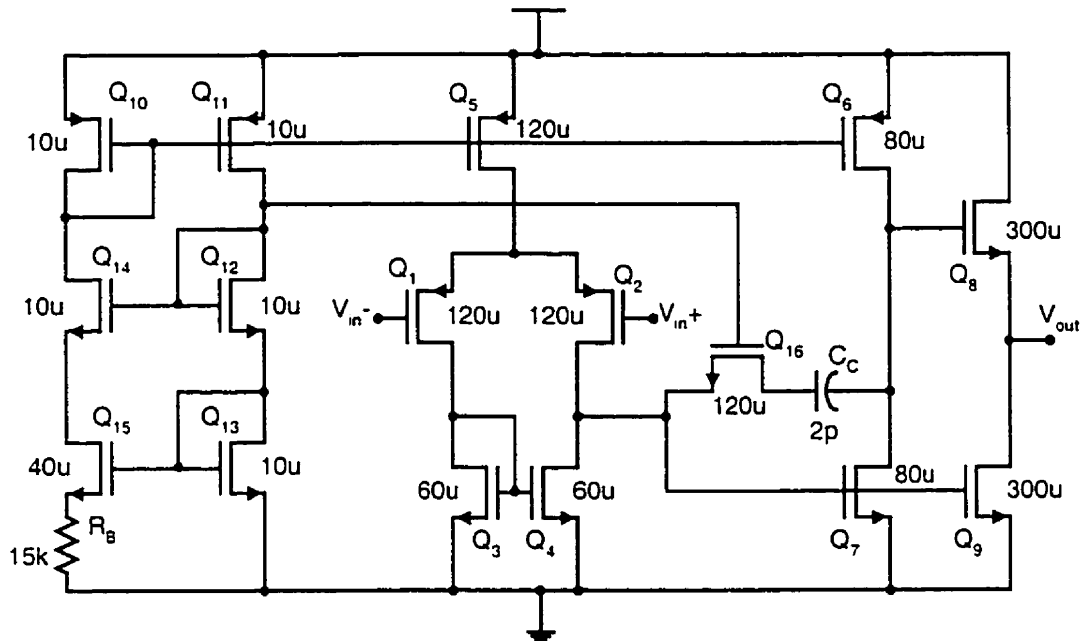


Figure 4.15 : Schéma de l'amplificateur opérationnel utilisé; tous les transistors sont de longueur $1\mu\text{m}$.

C'est un amplificateur compensé à deux étages comportant un tampon de sortie [99]. Le circuit de polarisation sur le coté gauche de la figure est le même pour tous les amplificateurs utilisés. Grâce à ce circuit de polarisation, la transconductance de tous les transistors de polarisation dépend uniquement de la résistance R_B . Ainsi, la compensation devient indépendante de la tension d'alimentation et des variations de température. Dans le cas où la charge est purement capacitive, le tampon a été omis. L'étage différentiel a des transistors d'entrée PMOS, ce qui donne de meilleures

performances en terme de pente maximale, fréquence unitaire et du bruit $1/f$. Le gain, la fréquence unitaire et la marge de phase de l'amplificateur réalisé sont respectivement de 73 dB, 20 MHz et 73° , ce qui assure un assez bon comportement en boucle fermée. Enfin, nous avons minimisé l'offset en veillant à ce que le courant drain-source du transistor Q7 soit égal au courant de polarisation lorsque les entrées sont à zéro.

4.4 COMPLÉMENTS SUR LA CELLULE GM

La cellule Gm de la figure 4.16 constitue un bloc de base pour le filtre et le convertisseur tension-courant. Cette cellule a été réalisée à partir d'une paire différentielle linéaire à sources de tension flottantes [100]. Sa plage de linéarité a été optimisée. Ensuite, pour répondre à la contrainte de la tension d'alimentation réduite de 3.3 V, sa sortie a été modifiée à l'aide des miroirs de courant de type *wide swing cascode*. À partir de la figure 4.16, la tension différentielle V_m peut se mettre sous la forme:

$$V_m = (V_{GS1} + V_{GS3}) - (V_{GS8} + V_{GS7}) \quad (4.19)$$

La paire de transistors Q_1 - Q_3 traversée par un courant I_1 se comporte comme un "super" transistor dont la tension grille-source V_{GS1-3} et la tension de seuil V_{th} sont données par :

$$V_{GS1-3} = V_{G1} - V_{G3} = V_{GS1} + V_{GS3} = V_{th} + \sqrt{\frac{2I_1}{\beta_{1-3}}} \quad (4.20)$$

$$V_{th} = V_{thn} + V_{thp} \quad (4.21)$$

$$\text{où } \beta_{1-3} = \frac{\beta_1 \beta_3}{\beta_1 + \beta_3} ; \beta_1 = \mu_n C_{ox} \left(\frac{W}{L} \right)_1 ; \beta_3 = \mu_p C_{ox} \left(\frac{W}{L} \right)_3 \quad (4.22)$$

Il est à noter que pour un transistor MOSFET, β est une constante qui dépend de la géométrie particulière du composant comme le montre l'équation (4.22).

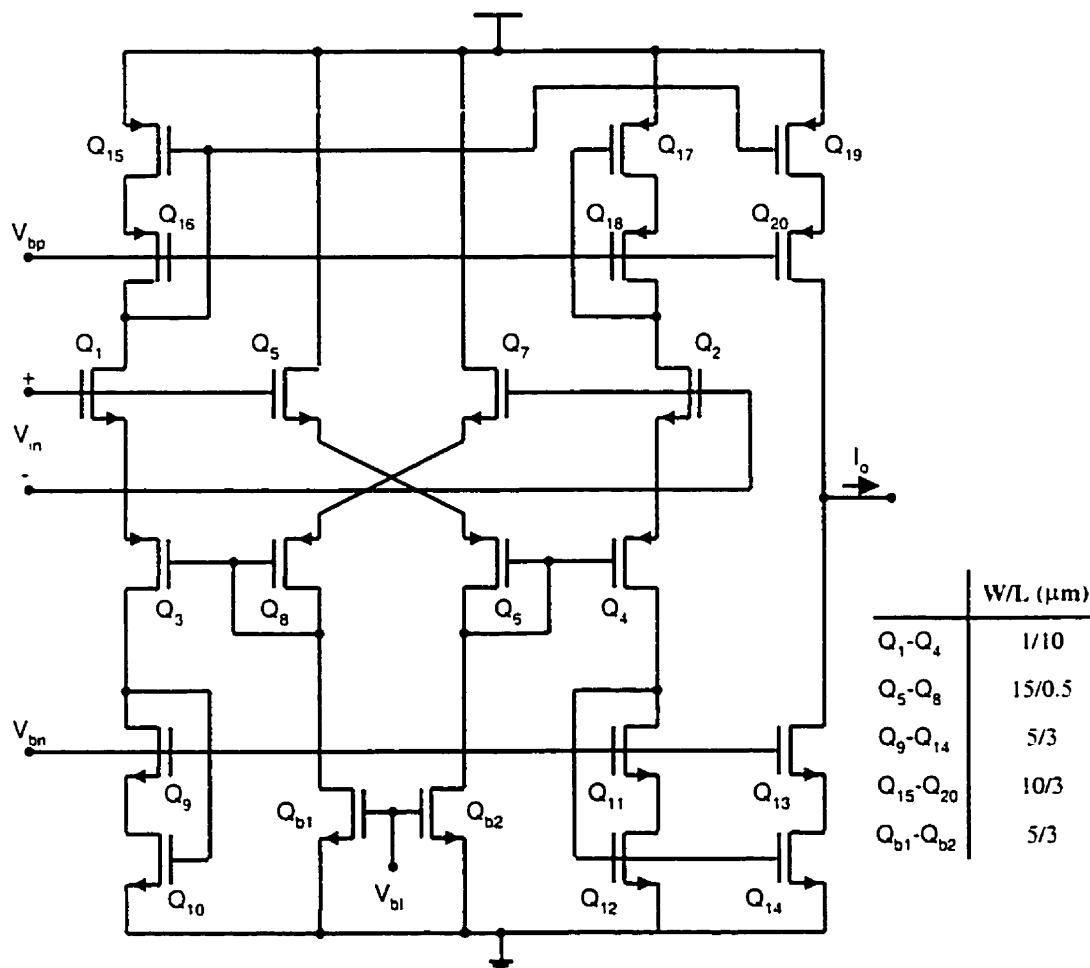


Figure 4.16 : Cellule de transconductance linéaire à entrée différentielle.

La paire Q_7 - Q_8 représente une source de tension flottante dont les équations sont similaires aux précédentes, à la différence qu'elle est traversée par un courant I_b fourni par le transistor Q_{b1} , agissant en source de courant. Nous pouvons donc écrire :

$$V_{GS8} + V_{GS7} = V_{th} + V_b = V_{th} + \sqrt{\frac{2I_b}{\beta_{7-8}}} \quad (4.23)$$

En reportant les expressions des équations (4.20) et (4.23) dans l'équation (4.19), nous avons :

$$V_{in} = \sqrt{\frac{2I_1}{\beta_{1-3}}} - V_b \quad (4.24)$$

ce qui implique:

$$I_1 = \frac{\beta_{1-3}}{2} (V_b + V_{in})^2 \quad (4.25)$$

De la même manière, le courant I_2 traversant la paire Q_2 - Q_4 peut s'exprimer :

$$I_2 = \frac{\beta_{2-4}}{2} (V_b - V_{in})^2 = \frac{\beta_{1-3}}{2} (V_b - V_{in})^2 \quad (4.26)$$

Les miroirs de courant formés par les transistors Q_{11} - Q_{14} d'une part et les transistors Q_{15} , Q_{16} , Q_{19} et Q_{20} d'autre part permettent d'obtenir un courant de sortie I_{out} donné par :

$$I_{out} = I_1 - I_2 = 2\beta_{1-3} \cdot V_b \cdot V_{in} \quad (4.27)$$

d'où une transconductance G_m égale à :

$$G_m = 2\beta_{1-3} \sqrt{\frac{2I_b}{\beta_{7-8}}} \quad (4.28)$$

La plage de linéarité qui est la zone dans laquelle aucun des courants I_1 et I_2 n'est nul, va de $-V_b$ à V_b , et peut donc être commandée par le courant I_b (équation (4.23)). Ce courant permet également de contrôler la valeur de G_m comme le montre l'équation (4.28).

CHAPITRE 5

BILAN DES TRAVAUX EFFECTUÉS

5.1 PROTOTYPE RÉALISÉ AVEC DES COMPOSANTS DISCRETS

Cette première étape de nos travaux a été effectuée en collaboration avec Éric Schneider, étudiant en maîtrise qui travaille au sein de l'équipe de recherche Polystim. Le prototype réalisé visait à vérifier assez rapidement et à faible coût notre technique de test de la boucle électrode-nerf, ainsi que l'acheminement des mesures vers l'extérieur de l'implant. La source de courant a été obtenue à partir d'un convertisseur numérique-analogique commercial suivi d'un convertisseur tension-courant à amplificateur opérationnel. La tension mesurée aux bornes des électrodes est convertie en fréquence par un oscillateur commandé par tension fabriqué avec des composants discrets. Il en est de même du transmetteur. Le système de numérisation quant à lui a été incorporé avec le contrôleur principal de l'implant dans des composants programmables FPGA (*Field Programmable Gate Array*). Des tests ont montré une transmission des bits reflétant le contact électrodes-nerf à travers des obstacles tels que les mains. Ce qui était assez encourageant pour entamer la réalisation d'un circuit de vérification du contact électrodes-tissus entièrement intégré.

5.2 INTERFACE DÉDIÉE À UN STIMULATEUR URINAIRE : PUCE ICDPMTEL

Par une stimulation appropriée de la vessie, il est possible de venir en aide aux patients souffrant des problèmes de miction et de rétention. Afin de s'assurer du bon fonctionnement des électrodes et de leur contact avec le nerf au cours de la stimulation, nous avons conçu, fabriqué et testé la puce ICDPMTEL. Elle a été réalisée avec la technologie CMOS 0.35 microns, 3.3V pour minimiser la surface de silicium requise, la consommation d'énergie et aussi parce que le stimulateur urinaire développé au sein de l'équipe de recherche Polystim utilise la même technologie. Le travail accompli a été présenté dans l'article "An implantable measurement technique dedicated to the monitoring of electrodes-nerve contact in bladder stimulators" [101], que nous avons soumis pour publication à la revue « Medical & Biological Engineering & Computing ». Les sections 5.2.1 et 5.2.2 décrivent brièvement la puce fabriquée (ICDPMTEL), ainsi que les résultats obtenus.

5.2.1 Description et fonctionnement

La figure 5.1 présente le schéma simplifié de la puce. Le but de cette puce est d'effectuer une estimation de l'impédance du contact électrodes-nerf. D'une manière générale, la tension aux bornes des électrodes en contact avec le nerf est convertie en fréquence par un VCO (Voltage Controlled Oscillator), ensuite en un nombre binaire de 8 bits par le module numérique. Sur la figure 5.1, nous notons la présence de deux circuits de commutation dont l'un est prévu pour la stimulation (SSC), et l'autre pour l'étalonnage (CSC). Le premier a pour but de commander le courant qui traverse les électrodes 1 et 2,

alors que le second utilise deux transistors dans leur région triode pour simuler des résistances. Les transistors commandés par les signaux (PS1,PS2) d'une part, et (PSR1, PSR2) d'autre part (signaux interne à la puce), fonctionnent de façon mutuellement exclusive. Les premiers sont utilisés au cours de stimulations normales, alors que les deux autres sont activés lors du test du contact électrodes-nerf. La différence entre ces deux couples de transistors est que le premier est beaucoup moins résistif que le second.

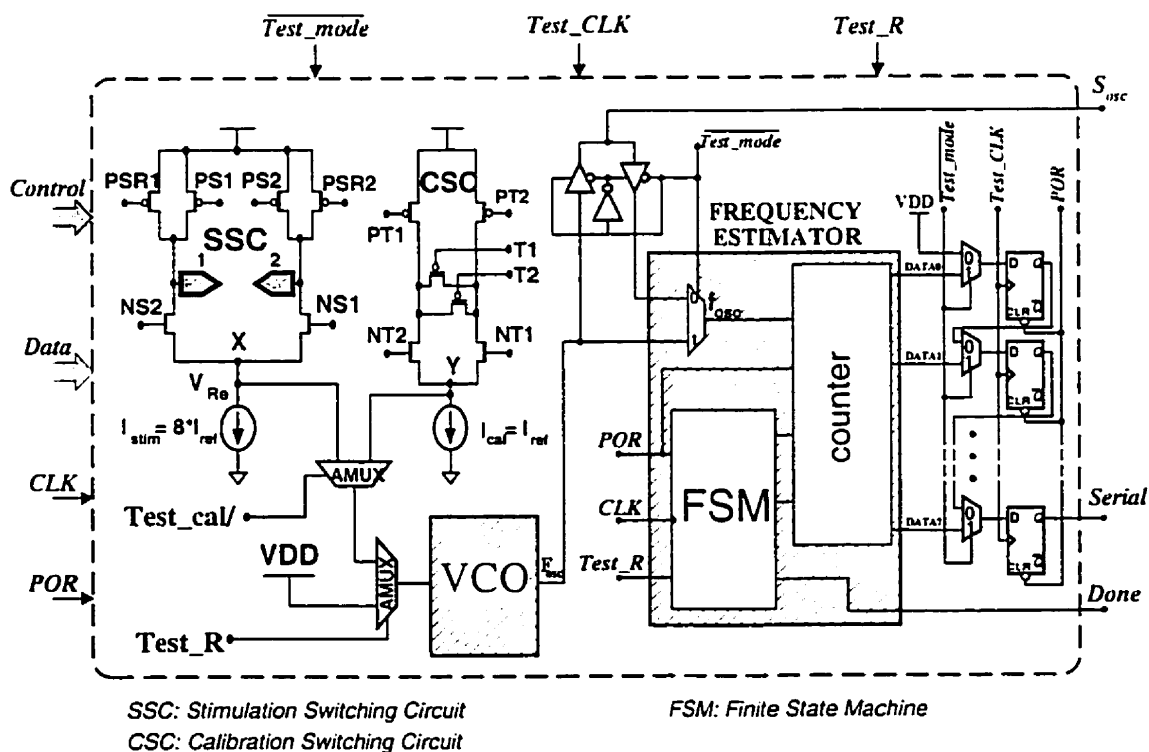


Figure 5.1 : Schéma simplifié de la puce ICDPMTEL.

En effet, pour que la tension V_{Re} reflète l'impédance du contact électrodes-nerf, il est nécessaire que les tensions de drain des transistors commandé par les signaux NS1 et NS2 soient ramenées à un niveau suffisamment bas pour que leur tension drain-source soit négligeable par rapport à la tension mesurée. Le module numérique est fait d'un

compteur, d'une machine à états, et d'un convertisseur parallèle-série. Les impulsions du signal provenant du VCO sont comptées pendant une durée fixée par la machine à états.

5.2.2 Résultats de Test

Après fabrication, la puce ICDPMTEL a été testée et les principaux résultats sont regroupés à la figure 5.2. et au tableau 5.1.

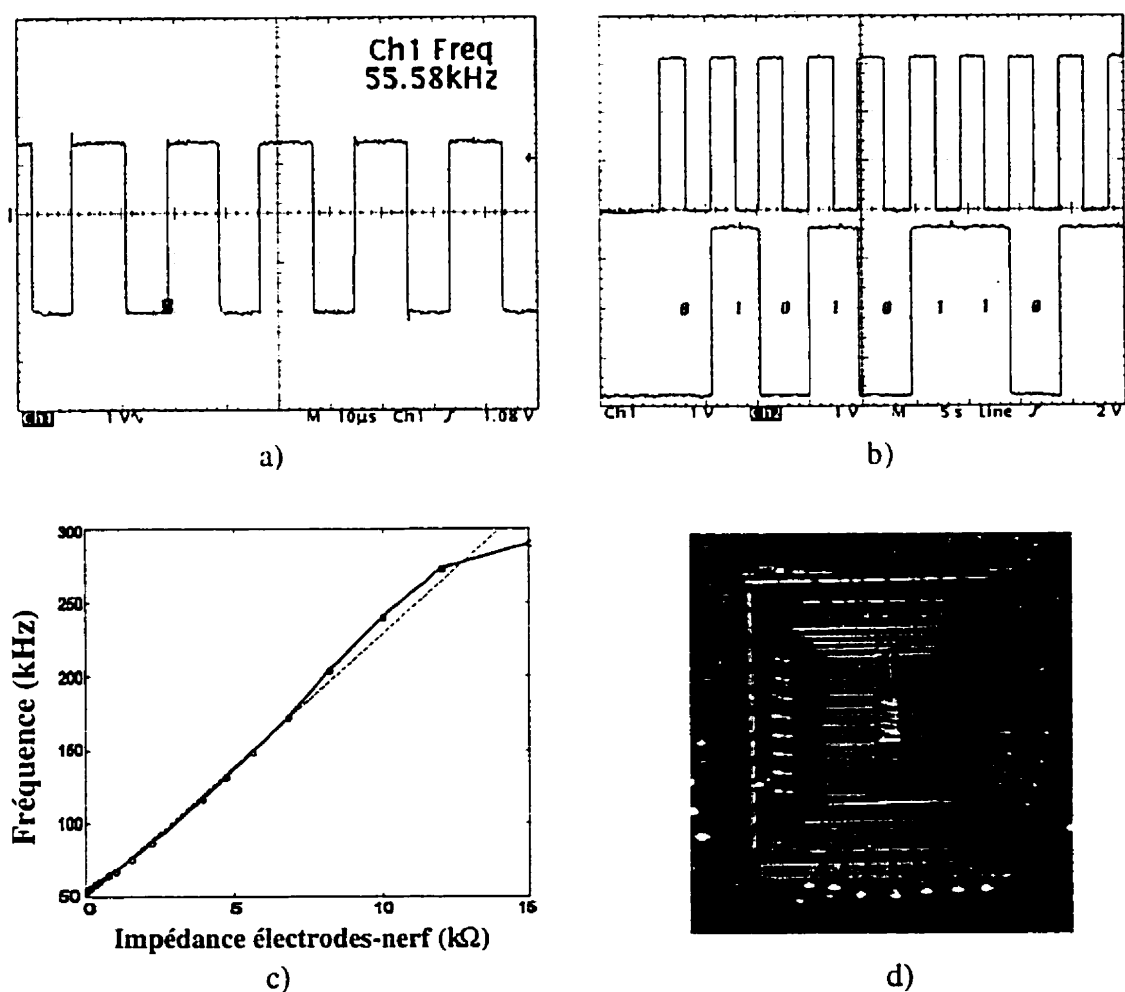


Figure 5.2 : Résultats de test : a) Signal F_{osc} (mesure d'une faible impédance) ; b) Signaux test_CLK (en haut) et Serial (en bas) (transmission sérielle des données); c) courbe impédance-fréquence expérimentale; d) microphotographie de la puce fabriquée.

Les tests ont été effectués sur le modèle RC parallèle du contact électrodes-nerf. Selon les valeurs des composants utilisés, nous avons identifié trois plages de fréquences comme l'indique le tableau 5.1. Ces plages correspondent aux situations de court-circuit, de conditions normales et de circuit ouvert au niveau du contact électrodes-nerf.

Tableau 5.1 : Plages de fréquences prévues et valeurs des composants du modèle électrode-nerf utilisé.

		Plage de fréquence	Composants du modèle	
			R	C
1/	Court-circuit	50 – 60 kHz	47 Ω	-
2/	Nominal	60 – 150 kHz	1k Ω	20nF
3/	Circuit ouvert	300 kHz	24k Ω	4.7pF

La figure 5.2 a) présente la sortie de l'oscillateur dans le cas de la mesure d'une faible impédance. La transmission sérielle de la sortie de l'évaluateur de fréquence pour une impédance d'environ 3 k Ω est présentée à la figure 5.2.b). La figure 5.2 c) montre la courbe impédance-fréquence obtenue à partir des points expérimentaux et tracée avec le logiciel Matlab. Enfin, nous avons à la figure 5.2.d), une microphotographie de la puce fabriquée, qui a une surface de 0,1 mm² (surface des circuits actifs).

5.3 INTERFACE DÉDIÉE À UN STIMULATEUR INTRACORTICAL : PUCE ICDPMIMC

La puce décrite à la section précédente présente d'intéressantes caractéristiques, telles qu'une faible surface, une faible consommation d'énergie, un système d'étalonnage intégré, une assez bonne linéarité, mais elle ne donne qu'une estimation de l'impédance

électrodes-nerf. Nous avons donc entrepris le design d'une nouvelle puce (ICDPMIMC), dédiée à un stimulateur intracortical, qui permet la mesure d'une impédance complexe, l'estimation du courant de stimulation effectif et le monitoring de la tension d'électrode. Cette puce soumise pour fabrication, a été amplement détaillée au chapitre 4. Cependant, pour parvenir à un produit fini, nous avons suivi une méthode et des techniques de design assez rigoureuses.

Lors du dessin des masques, en plus des règles standard de design, plusieurs contacts sont nécessaires à la connexion des couches. Ces contacts, disposés de façon régulière, permettent d'assurer l'uniformité du potentiel sur les larges couches. Pour éviter un impact de la dispersion des propriétés du substrat sur le comportement du circuit, certains composants doivent être disposés d'une façon assez spécifique pour assurer un appariement adéquat. De même, de faux composants (*dummy cells*) doivent apparaître aux extrémités de certaines structures. La partie analogique doit être protégée du bruit provenant de la partie numérique. Ces deux parties ne doivent d'ailleurs pas utiliser les mêmes alimentations. Après le dessin des masques, il est important de faire, soit une extraction des composants créés suivie d'une simulation, soit une comparaison des vues schématiques et masques du circuit à l'aide de l'outil LVS de Cadence.

Chaque bloc de la partie analogique a été simulé, dessiné et resimulé après extraction. Ensuite, les différents blocs ont été assemblés pour former un module analogique, qui a été par la suite testé. Pour ce qui est des fils d'interconnexion, nous avons choisi le métal 1 pour les lignes d'alimentation, le métal 2 pour les connexions verticales le métal 3 pour

les connexions horizontales. La partie numérique a quant à elle été codée en VHDL, simulée, et synthétisée. Ensuite, nous avons procédé au placement de tous les blocs. Bien que le placement et routage s'est fait de manière automatique, nous avons disposé les cellules, les plots et les entrées/sorties de la partie analogique, de telle sorte que leurs liaisons deviennent presque naturelles. Cette façon de faire est bénéfique pour l'optimisation de la surface et permet d'éviter des fils trop longs. Pour finir, l'aspect testabilité doit être gardé à l'esprit au cours de toutes les phases de conception. Si la testabilité des modules numériques devient de plus en plus standardisée, il n'en est pas de même pour les blocs analogiques.

5.4 TECHNIQUES D'INTERCONNEXION D'UN IMPLANT À MULTI-ÉLECTRODES

Nous avons jusqu'à présent présenté des systèmes de mesure pour un seul contact électrodes-tissus. Le nombre d'électrodes des implants augmente au fil du temps. C'est ainsi qu'un implant visuel devra gérer un nombre aussi élevé que 625 électrodes. Nous ferons ici une étude préliminaire pour interconnecter plusieurs électrodes aussi bien au stimulateur qu'aux circuits de mesure.

Les architectures classiques des démultiplexeurs sont présentées aux figures 5.3 a) et 5.3 b). Pour un nombre d'électrodes égale à 625, la solution de la figure 5.3 a) exigerait 2046 portes de transmission et dix niveaux de sélecteurs, alors que celle de la figure 5.3 b) nécessiterait un décodeur de 10 vers 1024. Mais l'obstacle principal avec ces deux architectures est que la stimulation ne peut se faire qu'à un seul site à la fois. Ce dernier

problème est résolu avec l'architecture de la figure 5.3 c) proposée par Kelly et Normann [102]. Dans leur système, des temporisateurs sont intégrés pour contrôler la durée des phases. Cependant, dix bits sont nécessaires pour sélectionner un site de stimulation sûr dans le cas où le nombre d'électrodes est de 625.

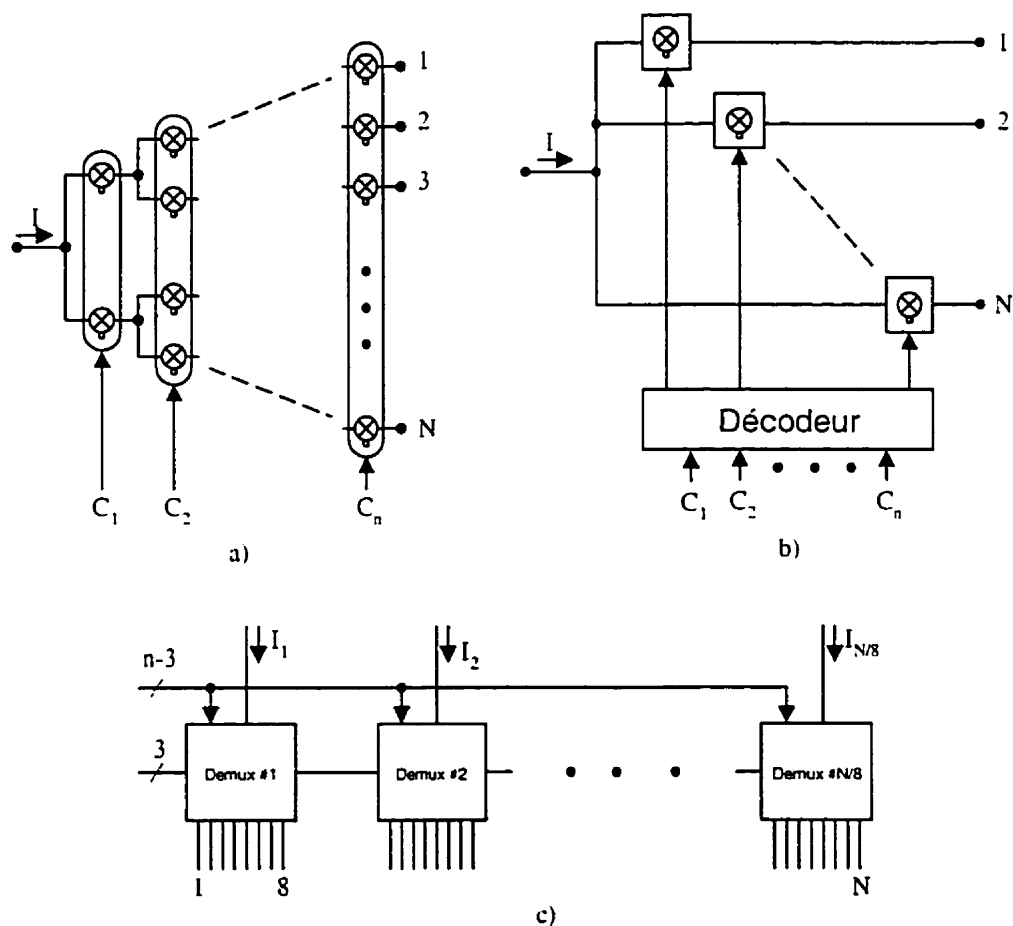


Figure 5.3 : Quelques architectures de démultiplexeurs. $N=2^n$ est le nombre total d'électrodes. a) à portes de transmission; b) avec décodeur; c) segmentée en plusieurs canaux de 8 électrodes chacun.

Nous proposons la structure de la figure 5.4 avec un nombre de canaux m tel que $m*m$ soit égal au nombre d'électrodes N . Chaque carreau sur la grille représente une électrode avec son système de connexion. Le décodage est remplacé par une phase de programmation des registres. Une fois les registres chargés de façon sérielle, ils sont connectés en boucle, et peuvent ainsi permettre une sélection séquentielle. A tout moment, un seul site doit être actif sur un canal. Les schémas détaillés correspondant à une matrice de $8*8$ électrodes sont présentés à l'annexe E. Cette approche, assez simple en termes d'occupation de surface, offre de nombreux avantages: il existe un seul interrupteur entre le signal et chacune des électrodes; aucun décodeur n'est nécessaire, il en est de même pour les bits de sélection; il est possible de sélectionner une électrode ou un groupe d'électrodes précis.

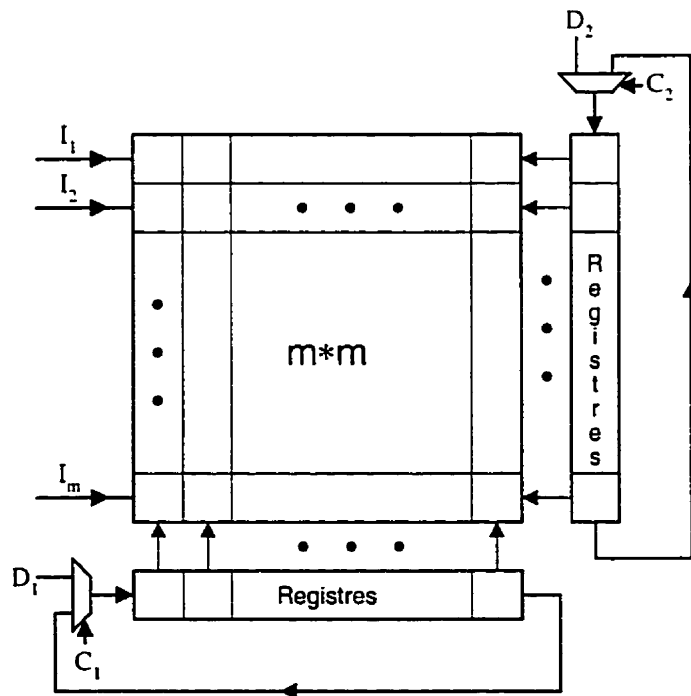


Figure 5.4 : Schéma de principe du système de démultiplexage proposé.

CONCLUSION

Au cours de ce projet de maîtrise, nous avons fait l'étude du contact électrodes-tissus, nous avons proposé des circuits de caractérisation de ce contact en vue d'améliorer la sécurité et la fiabilité des stimulateurs neuromusculaires implantables. Ce travail qui touche des domaines aussi variés que l'anatomie, la physiologie, l'électrochimie et la micro-électronique nous a permis de comprendre le système nerveux et l'interaction entre les matériaux et les tissus nerveux. La revue de littérature nous a édifié d'une part sur l'importance du contact électrodes-tissus dans le processus de stimulation et d'autre part sur la pénurie des travaux dédiés à la caractérisation de ce dernier, surtout en ce qui concerne les stimulateurs implantables. De plus, la disparité observée dans les protocoles expérimentaux et par conséquent sur les résultats a été un obstacle majeur à notre effort de synthèse. Une revue des modèles électriques de l'interface électrodes-tissus proposées depuis le début du vingtième siècle a été effectuée, afin de mieux appréhender son comportement face aux stimulations et d'identifier les paramètres qui ont une influence sur son impédance.

En nous basant sur les expériences d'électrochimie, les recherches biomédicales, et sur nos propres analyses, un certain nombre de techniques de caractérisation a été recensé. Parmi les techniques identifiées on retrouve: la mesure d'impédance du contact électrodes-tissus, la mesure de la tension d'électrode, les mesures par impulsions, la mesure de la quantité de charge par phase et du déséquilibre de charge dans le cas des impulsions de stimulation bipolaires, la caractérisation par variation d'un paramètre de

stimulation et la caractérisation par mesure des potentiels nerveux. Même si ces méthodes, pour la plupart, ne sont pas nouvelles, notre travail a consisté à proposer des techniques d'intégration, à les adapter aux stimulateurs et à les rendre entièrement implantables. Nous avons ensuite entrepris la mise en œuvre pratique de ces techniques avec des circuits électroniques.

Un prototype avec des composants discrets et programmables a été réalisé et testé en laboratoire. Il visait à vérifier la technique de mesure d'impédance ainsi que la transmission de l'information vers l'extérieur. Les résultats obtenus n'ont laissé aucun doute sur l'efficacité de la technique quant à l'évaluation de l'état du contact électrodes-tissus. Cependant, la réalisation d'une version entièrement intégrée du circuit n'a pas été une sinécure. En effet, les circuits proposés devaient s'intégrer de façon harmonieuse à l'architecture existante du stimulateur. Ensuite, une tension d'alimentation réduite de 0 à 3.3V, nécessaire pour la minimisation de la puissance consommée, ne facilite pas la tâche dans la conception des modules analogiques avec la technologie CMOS utilisée. La très grande impédance des micro-électrodes nous a donné matière à réflexion quant à ce qui est de sa mesure. Afin de minimiser l'influence du bruit lors de la transmission par lien transcutané, toute information mesurée devait être numérisée. Les architectures adoptées devaient enfin être de faible complexité tout en restant performantes. Toutes ces difficultés et bien d'autres ont été surmontées. Nous avons réalisé une première puce (ICDPMTEL), dédiée à un implant urinaire, qui a été fabriquée et testée avec succès. Ensuite, une seconde puce (ICDPMIMC), plus performante que la première, a été

complétée. Elle est dédiée à un stimulateur intracortical, et est présentement en cours de fabrication.

La puce ICDPMTEL est dotée d'un système de calibrage intégré. Son architecture est compatible avec celle du stimulateur existant. Elle permet d'estimer, entre deux stimulations, l'impédance de la boucle électrodes-nerf et la convertit en nombre binaire avec une assez bonne linéarité. Cette puce occupe une très faible surface, elle est sans danger pour les tissus, entièrement testable et ne consomme pas d'énergie pendant la stimulation normale. La puce ICDPMIMC, quant à elle, mesure avec précision l'impédance complexe du contact électrodes-tissus, possède un circuit de référence de courant et un nouveau générateur de courant sinusoïdal. Elle permet en plus de mesurer le courant de stimulation effectif ainsi que la tension d'électrode. Bien qu'une bonne étape soit ainsi franchie, de nombreux travaux restent à faire pour parvenir un stimulateur complètement intégré, notamment la finalisation du système de sélection des électrodes, la mise au point d'un système de transmission bidirectionnel, l'intégration du système d'enregistrement des signaux, leur adaptation au contrôleur principal, et finalement les tests *in vivo*.

Une amélioration à la technique de mesure d'impédance serait de retourner une impédance absolue, c'est à dire indépendante du courant utilisé. Des améliorations peuvent également être apportées dans le but de rendre le bloc de mesure autonome. Il serait ainsi intéressant d'expérimenter de nouvelles techniques de test comme la technique du built-in self test (BIST). Ce qui pourra réduire la quantité d'informations à

transmettre. Le travail accompli reste cependant une porte ouverte sur le retour d'informations des systèmes entièrement implantables. Cette rétroaction est gage de fiabilité, mais aussi de sécurité dans la stimulation.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DYMOND, A. M. (1976). "Characteristics of metal-tissue interface of stimulation electrodes", *IEEE Transactions. on Biomedical Engineering*, vol. BME-23, no. 4, pp. 274-280.

- [2] TAYLOR, S.R. et GILEADI E. (1994). "Physical interpretation of the Warburg impedance". *Corrosion Science*, vol. 51, no 9, pp. 664-671.

- [3] TACKER, W.A. et GEDDES, L.A. (1996). "The laws of electrical stimulation of cardiac tissue", *Proceedings of the IEEE*, vol. 84, no. 3, pp. 335-365.

- [4] PIERSMA, B.J. et GREATBATCH W. (1987). "Coupling reactions at the metal-tissue interface in electrical stimulation with cardiac pacemaker electrodes". *J. Electrochem. Electrochemical Science and Technology*, vol. 134, no. 10, pp. 2458-2464.

- [5] COBBOLD, R.S.C. (1974). "*Transducers for biomedical measurements: principles and applications*", A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & sons, 486 pages.

- [6] RIEDY, L.W. et WALTERS, J.S. (1996). "Effets of low charge injection densities on corrosion responses of pulsed 316LVM stainless steel electrodes", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 43, no. 6, pp. 660-663.
- [7] ROBBLEE, L.S. et ROSE, T.L. (1990). "Electrochemical guidelines for selection of protocols", dans AGNEW, W.F., McCREERY D.B. "*Neural prostheses: fundamental studies*", Prentice Hall, Biophysics and Bioengineering Series, Englewood Cliffs, New Jersey, pp. 25-66.
- [8] PLONSEY, R. et BARR, R.C. (1988). "*Bioelectricity: a quantitative approach*", Plenum press, New York, 305 pages.
- [9] McADAMS, E.T. et JOSSINET, J. (1994). "The detection of the onset of electrode -electrolyte interface impedance nonlinearity: A theoretical study", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 41, no. 5, pp. 498-500.
- [10] McADAMS, E.T. et JOSSINET, J. (1994). "Electrode-electrolyte interface impedance: The limit current of linearity", *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 13, no. 4, pp 1728-1729.

- [11] SUESSERMAN, M.F., SPELMAN, F.A. et JAY, T. (1991). "In vitro measurement and characterization of current density profiles produced by nonrecessed, simple recessed, and radially varying recessed electrodes", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 38, no. 5, pp. 401-408.
- [12] WAGNER, B.K. (1993). "Electrodes, leads, and biocompatibility", dans WEBSTER, J.G. "*Design of cardiac pacemaker*", IEEE press, pp. 133-160.
- [13] HAMBRECHT, T. et RESWICK, J. (1977). "*Functional electrical stimulation*". Biomedical Engineering and Instrumentation, Marcel Dekker . inc., New york, 543 pages.
- [14] McCREERY, D. B., YUEN, T.G.H., AGNEW, W.F. et BULLARA, L.A. (1997). "A characterization of the effects on neuronal excitability due to prolonged microstimulation with chronically implanted microelectrodes", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, no. 10, pp. 931-939.
- [15] BRUMMER, S.B. (1977). "Current problems in electrode development", dans HAMBRECHT T., et RESWICK J. "*Functional electrical stimulation*", Biomedical Engineering and Instrumentation, Marcel Dekker, inc, New york. pp. 499-514.

- [16] BESSON, J. et GUITTON, J. (1972). "*Manipulations d'électrochimie, introduction à la théorie et à la pratique de la cinétique électrochimique*", Masson et Cie, Paris, 260 pages.
- [17] TURNER, A.P.F., KARUBE, I. et WILSON, G. (1987). "*Biosensors*". Oxford science publications, 770 pages.
- [18] THIÉBAUD, P., ROOIJ, N.F., KOUDEDELKA-HEP, M. et STOPPINI L. (1997). "Microelectrode arrays for electrophysiological monitoring of hippocampal organotypic slice cultures", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, no. 11, pp. 440-443.
- [19] HUTCHINGS, M.J. et BLAKE-COLEMAN, B.C. (1994). "A transimpedance converter for low frequency, high-impedance measurements", *Meas. Sci. Technol.*, vol. 5, pp. 310-313.
- [20] GEDDES, L.A., FOSTER, K.S., REILLY, J., VOORHEES, W.D., BOURLAND J.D., RAGHEB, T. et FEARNOT N.E. (1987). "The rectification properties of an electrode-electrolyte interface operate at high sinusoidal current density", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-34, no. 9, pp. 669-671.

- [21] BRUMMER S.B. et TURNER, M.J. (1977). "Electrical stimulation with Pt electrodes : II - Estimation of maximum surface redox (theoretical non gassing) limits", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-24, no. 5, pp. 440-443.
- [22] HAMBRECHT, F.T., BAK, M., KUFMA, C.V., O'ROURKE, D.K., SCHMIDT, E.M. et VALLABHANATH, P. (1992). "Feasibility of a visual prosthesis for the blind utilising intracortical microstimulation", *4th Vienna Int. Workshop on Functional Electrostimulation*, pp. 1-8.
- [23] ROBBLEE, L.S., LEFKO, J.L. et BRUMMER S.B. (1983). "Activated Ir: An electrode suitable for reversible charge injection in saline solutions", *J. Electrochem. Soc.*, vol. 130, pp. 731-733.
- [24] BEEBE X. et ROSE T.L. (1988). "Charge injection limits of Activated Iridium Oxide Electrodes with 0.2ms pulse in bicarbonate buffered saline", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 35, no. 6, , pp. 494-495.
- [25] McCREERY, D. B., BULLARA, L.A. et AGNEW, W.F. (1986). "Neuronal activity evoked by chronically implanted intracortical microelectrodes", *Exp. Neurol*, vol. 92 , pp. 147-161.

- [26] AGNEW, W.F., YUEN, T.G., McCREERY D.B. et BULLARA, L.A. (1986). "Histopatologic evaluation of prolonged intracortical electrical stimulation", *Exp. Neurol.*, vol. 92, pp. 162-185.
- [27] AGNEW, W.F et McCREERY, D.B. (1990). "*Neural prostheses: fundamental studies*". Prentice Hall Biophysics and Bioengineering Series, Englewood Cliffs, New Jersey, 322 pages.
- [28] GRILL, W.M. et MORTIMER, J.T. (1997). "Inversion of current-distance relationship by transient depolarization", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, no. 1, pp. 1-9.
- [29] MOSSKALENKO, Y.E... VOROBYEV, M.V. et WEINSTEIN G.B. (1991). "Electrical impedance technique for the monitoring of water balance in brain", *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* , vol. 13, no. 4, pp. 1549-1550
- [30] McCREERY, D.B., AGNEW, W.F. et McHARDY, J. (1987). "Electrical characteristics of chronically implanted platinum-Iridium electrodes", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-34, no. 9, pp. 664-668.

- [31] HUBRECHT, J. et VEREECKEN, J. (1985). "Corrosion monitoring of iron, protected by organic coating, with aid of impedance measurement", *J. Electrochem. Electrochemical Science and Technology*, vol. 131, no. 9, pp. 2458-2464.
- [32] CAMPBELL, P.K., KELLY, E.J., HUBER, R.J., HORCH, K.W. et NORMANN, R.A. (1991). "A silicon-based, three-dimensional neural interface : manufacturing processes for an intracortical electrode array", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 38, no. 8, pp. 758-768.
- [33] AKIN, T., NAJAFI, K., SMOKE, R.H. et BRADLEY, R.M. (1994). "A micromachined silicon sieve electrode for nerve regeneration application", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 41, no. 4, pp. 305-313.
- [34] WANG, M.H. et KURT, R.H. (1996). "An electrical model for the cathodically charged Aluminum electrode", *J. Electrochemistry. Soc.*, vol. 143, no. 9, pp. 2827-2834.
- [35] HETKE, J.F., LUND J.L, NAJAFI, K., WISE, K.D. et ANDERSON, D.J. (1994). "Silicon ribbon cable for chronically implantable microelectrode arrays", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 41, no. 4, pp. 314-321.

- [36] HO, J.C.K. et PIRON, D.L. (1995). "Real active surface area determination by adsorption/desorption of overpotential deposited hydrogen", *J. Electrochemistry Soc.*, vol. 142, no. 4, pp. 1144-1149.
- [37] MAYER, S et GEDDES, L.A. (1992). "A new method for measuring the faradic resistance of a single electrode-electrolyte interface", *Australasian Physical & Engineering Science in Medicine*, vol. 15, no. 1, pp. 38-41.
- [38] LING, Y., ELKENBRACHT, J.C., FLANAGAN, W.F. et LICHTER, D. (1997). "The electrochemical oxidation of gold in 0.6M NaCl and 0.3M Na₂SO₄ solutions", *J. Electrochemistry Soc.*, vol. 144, no. 8, pp. 2689-2695.
- [39] VETTER, K.J. (1966). "*Electrochemical kinetics : Theoretical and experimental aspects*". Academic Press, New-york, 789 pages.
- [40] ROCCHINI, G. (1996). "The influence of the potential sweep rate on the computation of the polarisation resistance", *Corrosion Science*, vol. 38, no. 12, pp. 2095-2109.
- [41] McNAUGHTAN, A, ANSELL, R.O. et PUGH, J.R. (1994). "The measurement of microelectrode sensor characteristics using impedance spectroscopy", *Meas. Sci. Technol.*, vol. 5, pp. 789-792.

- [42] RUSTGI, A.K. (1994). "Modelling of the glass microelectrode tip", *IEEE Proc.-Sci. meas. Technol.*, vol. 141, no. 5, pp. 391-394.
- [43] GEDDES, L.A., DA COSTA, C.P., et WISE, G. (1971). "The impedance of stainless-steel electrodes", *Med. Biol. Eng.*, vol. 9, pp. 511-521.
- [44] McCAFFERTY, E. (1997). "On the determination of distributed double-layer capacitances from Cole-Cole plots", *Corrosion Science*, vol. 39, non 2, ppn 243-254.
- [45] CAO, C. (1997). "On electrochemical techniques for interface inhibitor research", *Corrosion Science*, vol. 38, no. 12, pp. 2073-2082.
- [46] GABRIELLI, C., HUET, F. et KEDDAM, M. (1991). "Real-time measurement of electrolyte resistance fluctuations", *J. Electrochemistry Soc.*, vol. 138, no. 12, pp. L82-L84.
- [47] BOYER, A. (1995). "*Développement d'un stimulateur miniaturisé dédié à un implant visuel*", Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal, Canada.

- [48] BRUMMER, S.B. et TURNER, M.J. (1977). "Electrical stimulation with Pt electrodes : I - A method for determination of "real" electrode areas", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-24, no. 5, pp. 436-439.
- [49] HAMBRECHT, F.T. (1995). "Visual prostheses based on direct interfaces with the visual system", *Baillière's Clinical Neurology* , vol. 4 , no. 1, pp. 148-165.
- [50] BAK, M., GIRVIN, J.P., HAMBRECHT, F.T., KUFTA, C.V., LOEB, G.E. et SCHMIDT, E.M. (1990). "Visual sensations produced by intracortical microstimulation of the human occipital cortex", *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 28 , pp. 257-259.
- [51] SAWAN, M. (1990). "*Conception, réalisation et tests in vivo des stimulateurs neuromusculaires destinés aux patients souffrant de dysfonctions urinaires*", Thèse de doctorat. Université de Sherbrooke, Canada.
- [52] SUESSERMAN, M.F., SPELMAN, F.A et JAY, T. (1993). "In vivo measurement of inner ear tissue resistivities: I. In vitro characterization", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 40, no. 10, pp. 1032-1047.

- [53] PALLAS-ARENY, R., WEBSTER J.G. (1993). "AC instrumentation amplifier for bioimpedance measurements", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 40, no. 10, pp. 1032-1047.
- [54] KOVACS, G.T.A., STORMENT, C.W., HALKS-MILLER, M., BELCZYNSKI C.R., SANTINA, C.C.D., LEWIN, E.R. et MALUF, N.I. (1994). "Silicon-substrate microelectrode arrays for parallel recording of neural activity in peripheral and cranial nerves", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 41, no. 6, pp. 506-577.
- [55] JI, J. et WISE, K.D. (1992). "An implantable CMOS circuit interface for multiplexed microelectrodes recording arrays", *IEEE Journal of Solid-state Circuits*, vol. 27, no. 3, pp. 433-443.
- [56] KALINOWSKI, S. et FIGASZEWSKI, Z. (1995). "A four-electrodes system for measurement of bilayer lipid membrane capacitance", *Meas. Sci. Technol.*, vol. 6, pp. 1043-1049.
- [57] BEY, P., YONCE, D.J. and FARE, T.L. (1994). "Stability analysis of an autonulling bridge for use with silicon-based sensors", *IEEE Transactions on Circuit and systems I : Fundamental theory and application*, vol. 41, no. 3 pp. 210-219.

- [58] SCHMIDT, E.M., McINTOSH, J.S. et BAK, M.J. (1988). "Long-term parylene-C coated microelectrodes", *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 26, pp. 96-101.
- [59] SALOMON, E.P. et DAVIS, P.W. (adaptation française de CHOLETTE C.) (1981). "*Anatomie et physiologie humaines*", McGraw-Hill, 668 pages.
- [60] SPENCE, A.P. et MASSON, E.B. (1979). "*Human Anatomy and physiology*", The Benjamin / Cummings Publishing Company, Inc., 820 pages.
- [61] THOMPSON, R.F. (1985). "*The brain: an introduction to neuroscience*", W. H. Freeman and Company, New York, 363 pages.
- [62] HUBEL, D.H. (1988). "*Eye, brain, and vision*", Scientific American Library, New York, 240 pages.
- [63] GEDDES, L.A. et BAKER, L.E. (1989). "*Principles of applied biomedical instrumentation; third edition*", A Wiley-interscience Publication, John Wiley & Sons, 961 pages.
- [64] WEBSTER, J.G. (1978). "*Medical instrumentation: Applications and design*", Houghton Mifflin Company, Boston, 729 pages.

- [65] ROBINSON, C.J. (1996). "What is "rehabilitation engineering" ", *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 1, no. 1, p. 1.
- [66] REBSCHER, S.J, HEILMANN, M., BRUSZEWSKI, W., TALBOT, N.M., SNYDER, R.L. et MERZENICH, M.M. (1994). "Strategies to improve electrode positioning and safety in cochlear implants", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46, no. 3, pp. 506-577.
- [67] ZIERHOFER, C.M., HOCHMAIR-DESOYER I.J. et HOCHMAIR E.S. (1995). "Electronic design of a cochlear implant for multichannel high rate pulsatile stimulation strategies", *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 3, no. 1, pp. 112 -116.
- [68] BRINDLEY, G.S. et LEWIN, W. (1968). "The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex". *J. Physiol.*, vol 196 , pp. 479-493.
- [69] SCHMIDT, M., BAK, M., HAMBRECHT, F.T., KUFTA, C.V., O'ROURKE, D.K. et VALLABHANATH, P. (1996). "Feasibility of visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex", *Brain*, vol. 28, pp. 257-259.

- [70] GLEEN, W.W.L., PHELPS, M.L. (1985). "Diagram pacing by electrical stimulation of the phrenic nerve", *Neurosurg.*, vol. 28, pp. 257-259.
- [71] MARSOLAIS, E.B. et KOBETIC, R. (1987). "Functional electrical stimulation for walking in paraplegia", *J. Bone Joint Surg.*, vol. 69-A, pp. 728-733.
- [72] PECKHAM, P.H., KEITH, M.W et FREEHAFER A.A. (1987). "Restoration of functional control by electrical stimulation in the upper extremity of the quadriplegic patient", *J. Bone Joint Surg.*, vol. 70-A, no. 1, pp. 144-148.
- [73] WATERS, R.L., McNEAL, D.R., FALON, W. et CLIFFORD, B. (1985). "Functional electrical stimulation of the peroneal nerve for hemiplegia: Long term clinical follow-up", *J. Bone Joint Surg.*, vol. 67-A, pp. 792-793.
- [74] ZIAIE B., NARDIN, M.D., COGHLAN, A.R. et NAJAFI, K. (1997). "A single-channel implantable microstimulator for functional neuromuscular stimulator". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, no. 10, pp. 909-920.
- [75] CAMERON, T., LOEB, G.E., PECK, R.A., SCHULMAN, J.H., STROJNIK, P. et TROYK, P.R. (1997). "Micromodular implants to provides electrical stimulation of paralyzed muscles and limbs", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, no. 9, pp. 781-790.

- [76] FRIEDMAN, H., NASHOLD, B.S. et SENECHAL, P. (1972). "Spinal cord stimulation and bladder function in normal and paraplegic animals", *J. Neurosurg.*, vol. 36, pp. 430-437.
- [77] RIJKHOFF, N.J.M., WIJKSTRA, H., Van KERREBROECK, P.E.V. et DUBRUYNE, F.M.J. (1997). "Urinary bladder control by electrical stimulation: Review of electrical stimulation techniques in spinal cord injury", *Neurology and Urodynamics*, vol. 16, pp. 39-53.
- [78] SAWAN, M., HASSOUNA, M., JIN-SHENG, M., LI, J.S., DUVAL, F. et ELHILALI, M.M. (1996). "Stimulator design and subsequent optimization for controlling micturition and reducing urethral resistance", *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 4, no. 1, pp. 36-46.
- [79] BOYER, S., ABDEL-GAWAD, M., ABDEL-BAKI, T.M., SAWAN, M., ELHILALI, M.M (1998). "Selective neural stimulation to improve bladder voiding", *Proceedings of the 4th International Congress of the International Neuromodulation Society*, Lucerne, Swizerland.
- [80] DONFACK, C., SAWAN, M., SAVARIA, Y. (1999).. "Efficient Monitoring of Electrodes-Nerve contacts during FNS of the Bladder", *Proceedings of the 4th International Functional Electrical Stimulation Society*, Sendai, Japan.

- [81] SAWAN, M., DONFACK, C., SCHNEIDER, E., BOYER, S. et ROY, M. (1998). "Externally-powered implantable device dedicated to monitor functional electrical events and parameters", *Proceedings of the 4th International Congress of the International Neuromodulation Society*. Lucerne, Switzerland.
- [82] HOOGERWERF, A.C. et WISE, K.D. (1994). "A three-dimensional microelectrode array for chronic neural recording", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 41, no. 12, pp. 1136-1145.
- [83] KELLY, E.J., CAMBELL, P.K. et NORMANN, R.A. (1992). "A glass/silicon composite intracortical electrode array". *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 20, no. 4, pp. 423-437.
- [84] CRAMPON M-A., SAWAN, M., BRAILOVSKI, V. et TROCHU, F. (1998). "New easy to install nerve cuff electrode using shape memory alloy armature", *Artificial Organs*, vol. 23, no. 5, pp. 392-395.
- [85] EDEL, D.J., TOI V.V., McNEIL, V.M. et CLARK, L.D. (1992). "Factors influencing the biocompatibility of insertable silicon microshafts in cerebral cortex", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 39, no. 6, pp. 635-643.

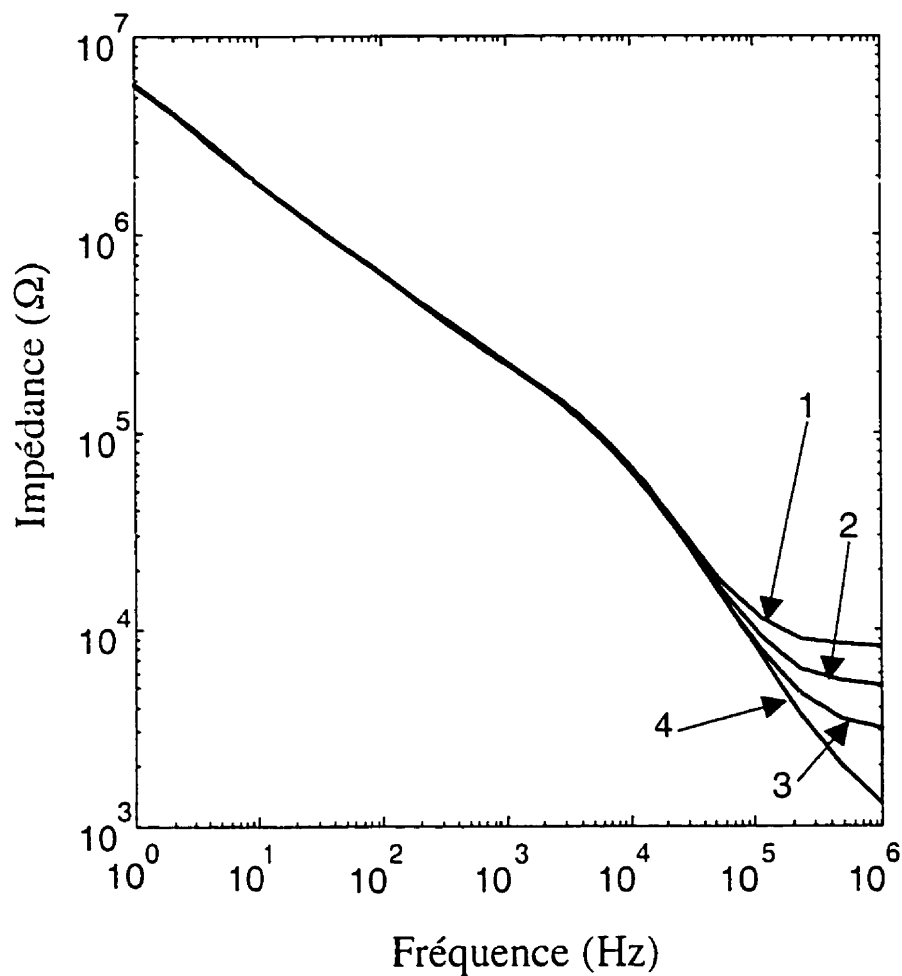
- [86] GUYTON, D.L. et HAMBRECHT, F.T. (1974). "Theory and design of capacitor electrode for chronic stimulation", *Medical and Biological Engineering*, vol. 7, pp. 613-619.
- [87] KORYTA, J. et DVORAK, J. (1987). "*Principles of electrochemistry*", John Wiley & Sons, 447 pages.
- [88] DAMASKIN, B.B. (1967). "*The principles of current methods for the study of electrochemical reactions*", McGraw-Hill Book Company, 112 pages.
- [89] ZHENG, X. et RAPP, R.A (1993). "Electrochemical impedance of a platinum electrode in fused Na_2SO_4 melt in $\text{SO}_2\text{-O}_2$ environment", *J. Electrochemistry Soc.*, vol. 140, no. 10, pp. 2857-2862.
- [90] MEMBERG, W.D., PECKHAM, P.H. et KEITH, M.W. (1994). "A surgically-implanted intramuscular electrode for an implantable neuromuscular stimulation system", *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 2, no. 2, pp. 80-90.
- [91] MEMBERG, W.D., PECKHAM, P.H., THROPE, G.B., KEITH, M.W. et KICHER, T.P. (1993). "An analysis of the reliability of percutaneous

- intramuscular electrodes in upper extremity FNS applications”, *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 1, no. 2, pp. 126-132.
- [92] ROUSCHE, P.J., et NORMANN, R.A. (1999). “Chronic intracortical microstimulation (ICMS) of cat sensory cortex using the Utah intracortical electrode array”, *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 7, no. 1, pp. 56-68.
- [93] CARTER, R.R. et HOUK, J.C. (1993). “Multiple single-unit recordings from the CNS using thin-film electrode array”, *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 1, no. 3, pp. 175-184.
- [94] POLLAK, V. (1974). “Impedance measurements on metal needle electrodes”, *Medical and Biological Engineering*, vol. 7, pp. 606-612.
- [95] ARABI, K. et KAMINSKA, B. (1996). “A new technique to monitor the electrode and leads failures in implantable microstimulators and sensors”, *Int'l Conf. of IEEE EMBS*, Amsterdam.
- [96] KIM, C. et WISE, K.D. (1996). “A 64-site multishank cmos low-profile neural stimulating probe”, *IEEE Journal of Solid-state Circuits*, vol. 31, no 9, pp. 1230-1238.

- [97] WIEGERINK, R.J. et SEEVINK, E. (1989). "Offset cancelling circuit", *IEEE Journal of Solid-state Circuits*, vol. 24, no 3, pp. 651-658.
- [98] OLGAARD, C. et NIELSEN, I.R. (1996). "Noise improvement beyond the "kT/C limit" in low frequency C-T filters" *IEEE Transactions on Circuits and Systems-II Analog and Digital Signal Processing*, vol. 43, no. 8, pp. 560-569.
- [99] JOHN, D. A. et KEN, M. (1997). "*Analog Integrated circuit Design*", John Wiley & Sons, Inc., Toronto, chap. 8,12.
- [100] SEEVINCK, E. and WASSENAAR, R.F. (1987). "A versatile CMOS linear transconductor/ square-law function circuit", *IEEE Journal of Solid-state Circuits*, vol. SC-22, no. 3, pp. 366-377.
- [101] DONFACK, C., SAWAN, M., et SAVARIA, Y. (1999). "An implantable measurement technique dedicated to the monitoring of electrodes-nerve contact in bladder stimulators", submitted to *Med. & Biol. Eng. & Comput.*
- [102] KELLY, E.J. et NORMANN, R.A. (1997). "An advanced demultiplexing system for physiological stimulation", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, no. 12, pp. 1210-1220.

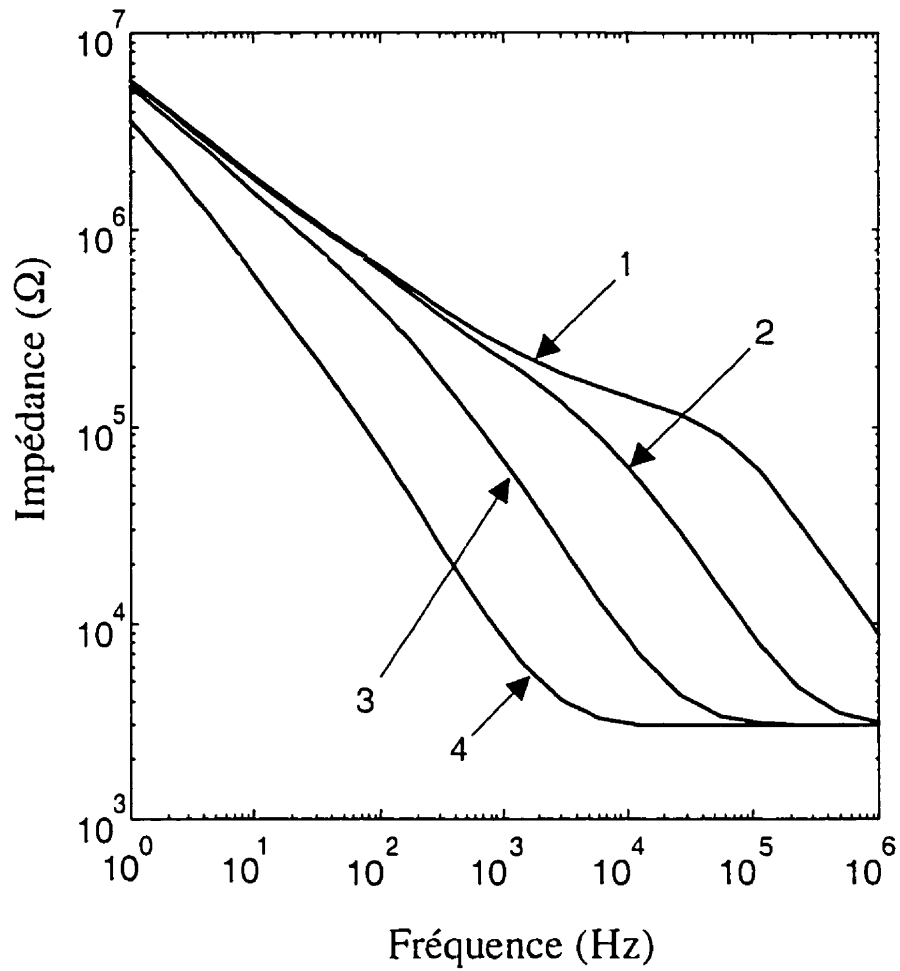
ANNEXE A

SIMULATIONS DU MODÈLE ÉLECTRIQUE DE L'INTERFACE ÉLECTRODE-TISSUS



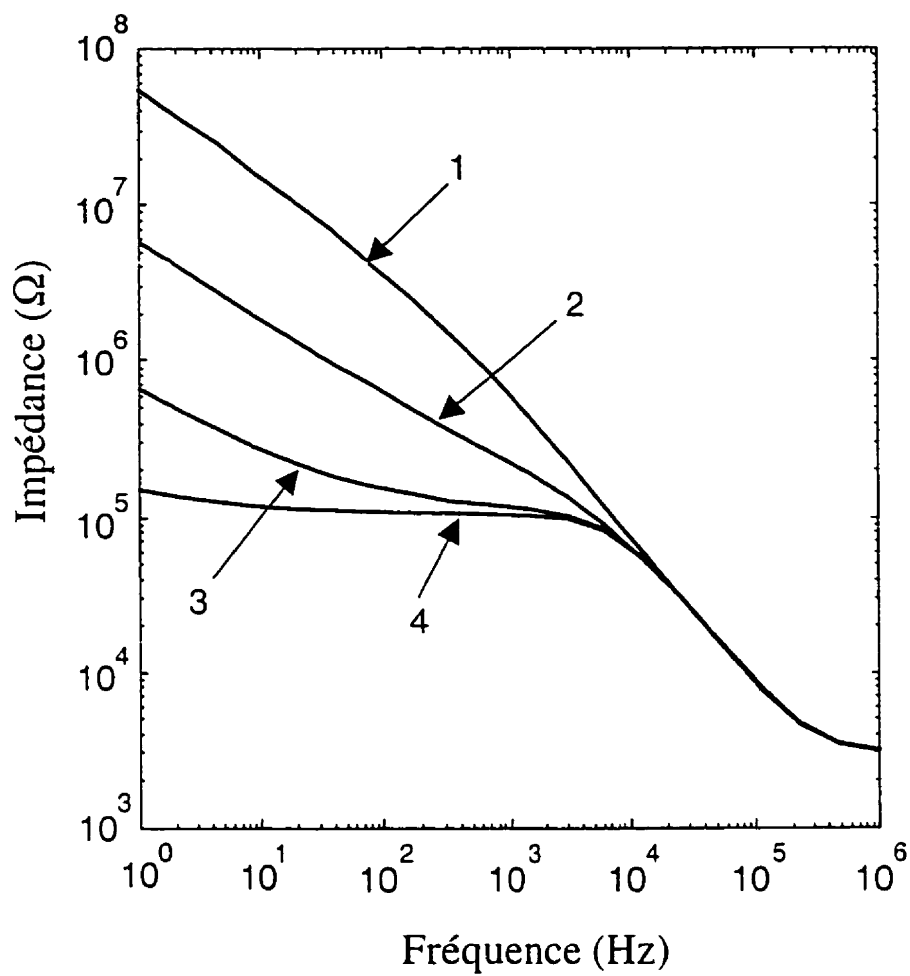
Courbe	R_{ei} (K Ω)	C_{dl} (pF)	σ ($\Omega/s^{1/2}$)	R_t (K Ω)
1	8	200	10^7	100
2	5			
3	3			
4	1			

Figure A-1 : Effet de la résistance due aux tissus sur l'impédance de l'interface.



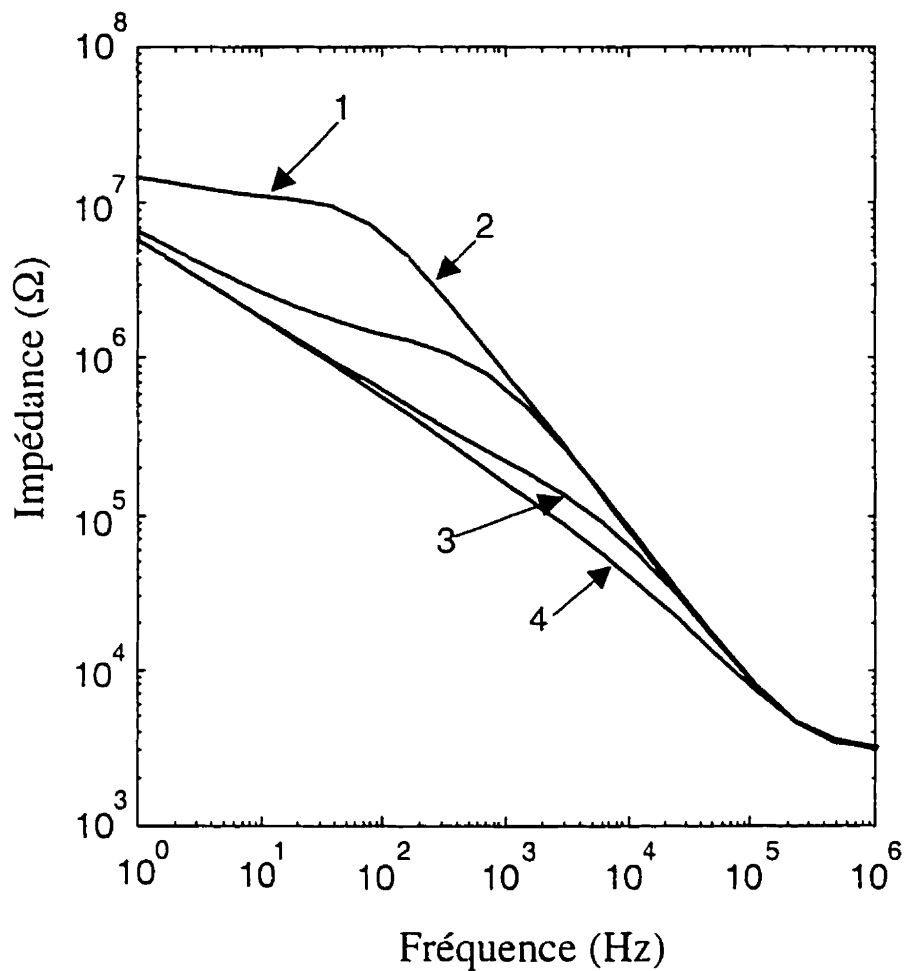
Courbe	C_{dl} (pF)	R_{el} (KΩ)	σ ($\Omega/s^{1/2}$)	R_r (KΩ)
1	20	3	10^7	100
2	200			
3	2 000			
4	20 000			

Figure A-2 : Effet de la capacité de la double couche électrochimique sur l'impédance de l'interface.



Courbe	σ ($\Omega/s^{1/2}$)	R_{el} (K Ω)	C_{dl} (pF)	R_f (K Ω)
1	10^8	3	200	100
2	10^7			
3	10^6			
4	10^5			

Figure A-3 : Effet du coefficient de Warburg sur l'impédance de l'interface.

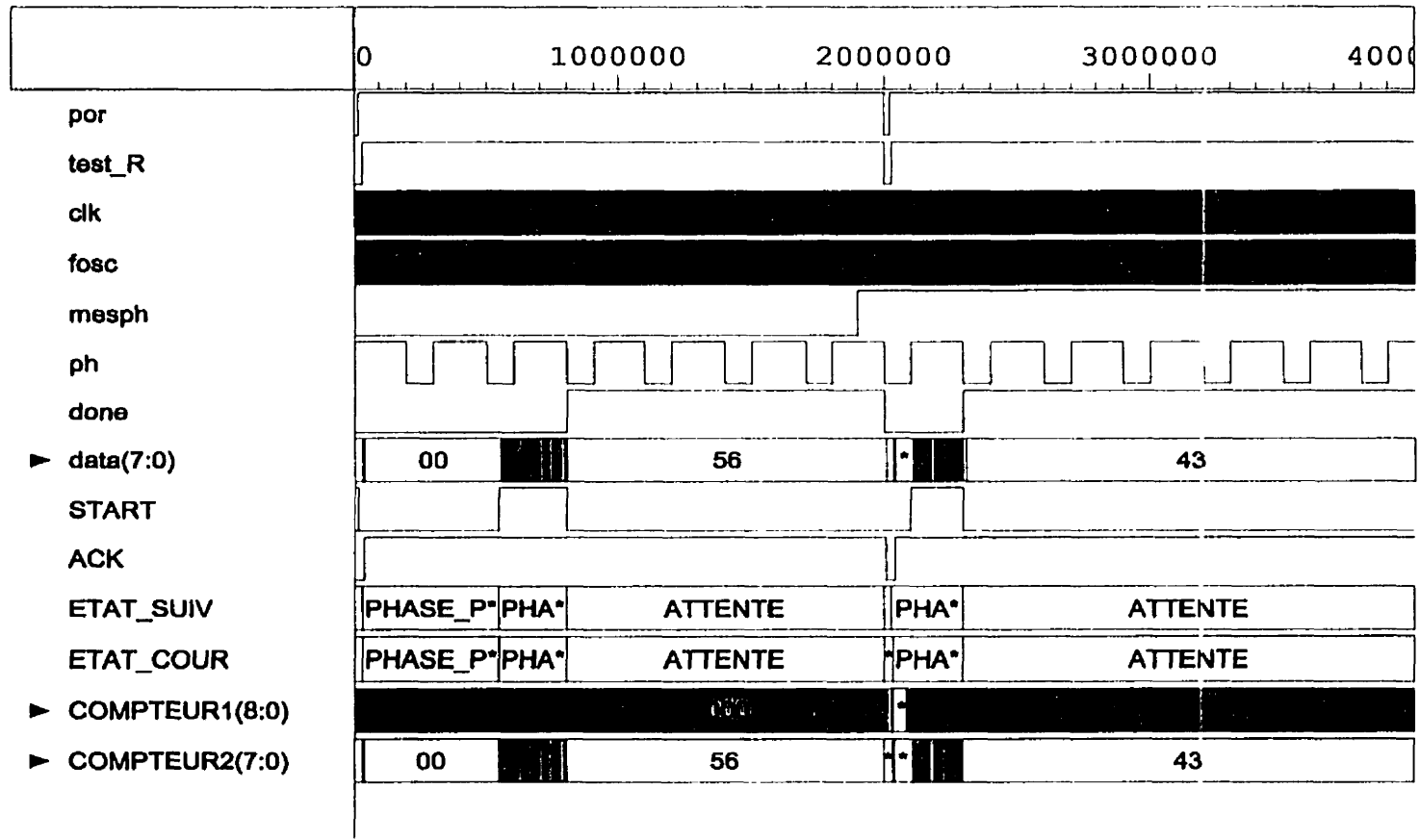


Courbe	R_f (K Ω)	R_{el} (K Ω)	C_{dl} (pF)	σ ($\Omega/s^{1/2}$)
1	10 000	3	200	10^7
2	1 000			
3	100			
4	10			

Figure A-4 : Effet de la résistance faradique sur l'impédance de l'interface.

ANNEXE B**RESULTATS DE SIMULATIONS DE L'EVALUATEUR DE FRÉQUENCE ET
DE PHASE**

Figure B-1 : Simulation de l'évaluation de fréquence et de la phase.



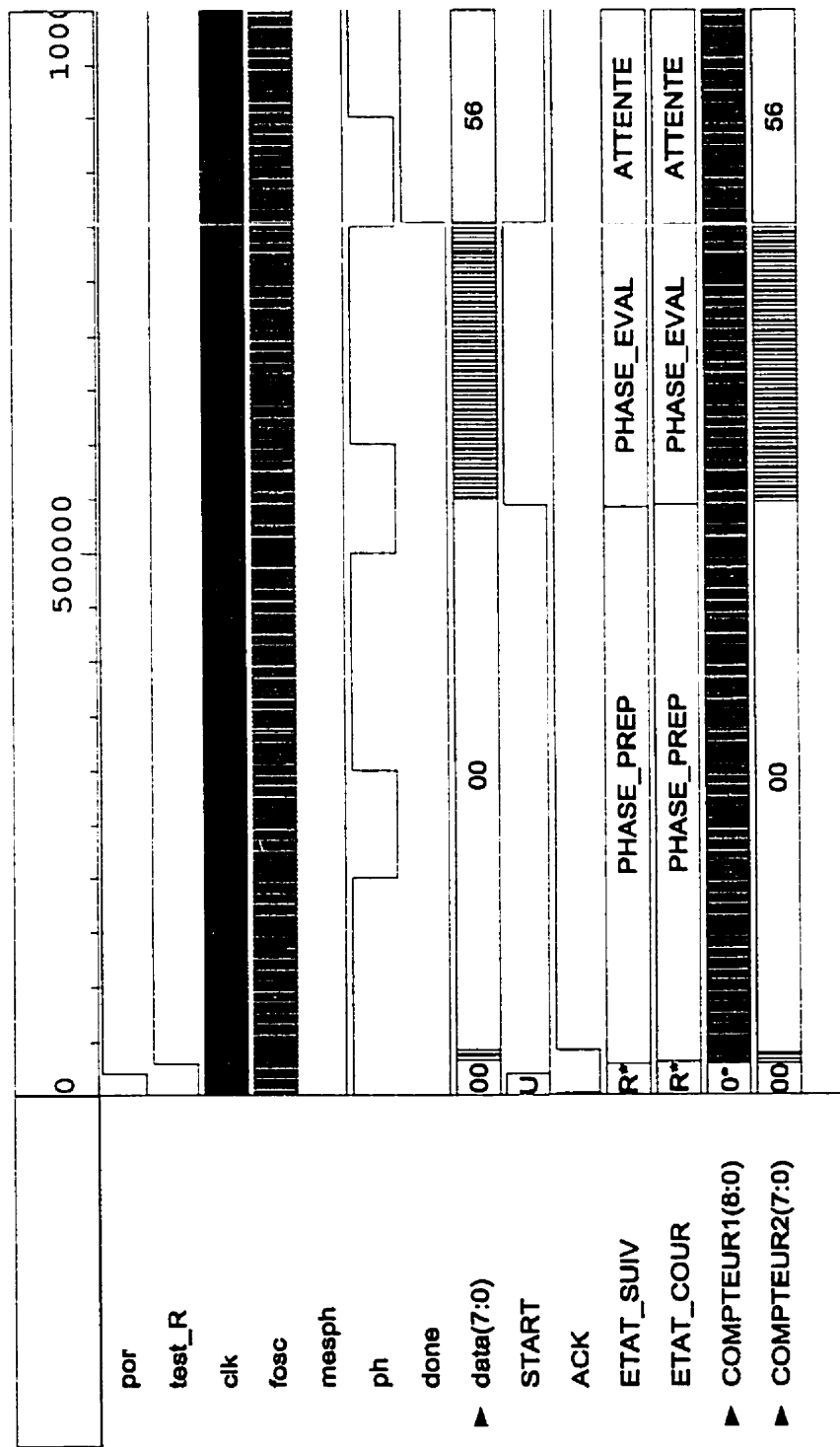


Figure B-2 : Simulation de l'évaluation de fréquence (1/4).

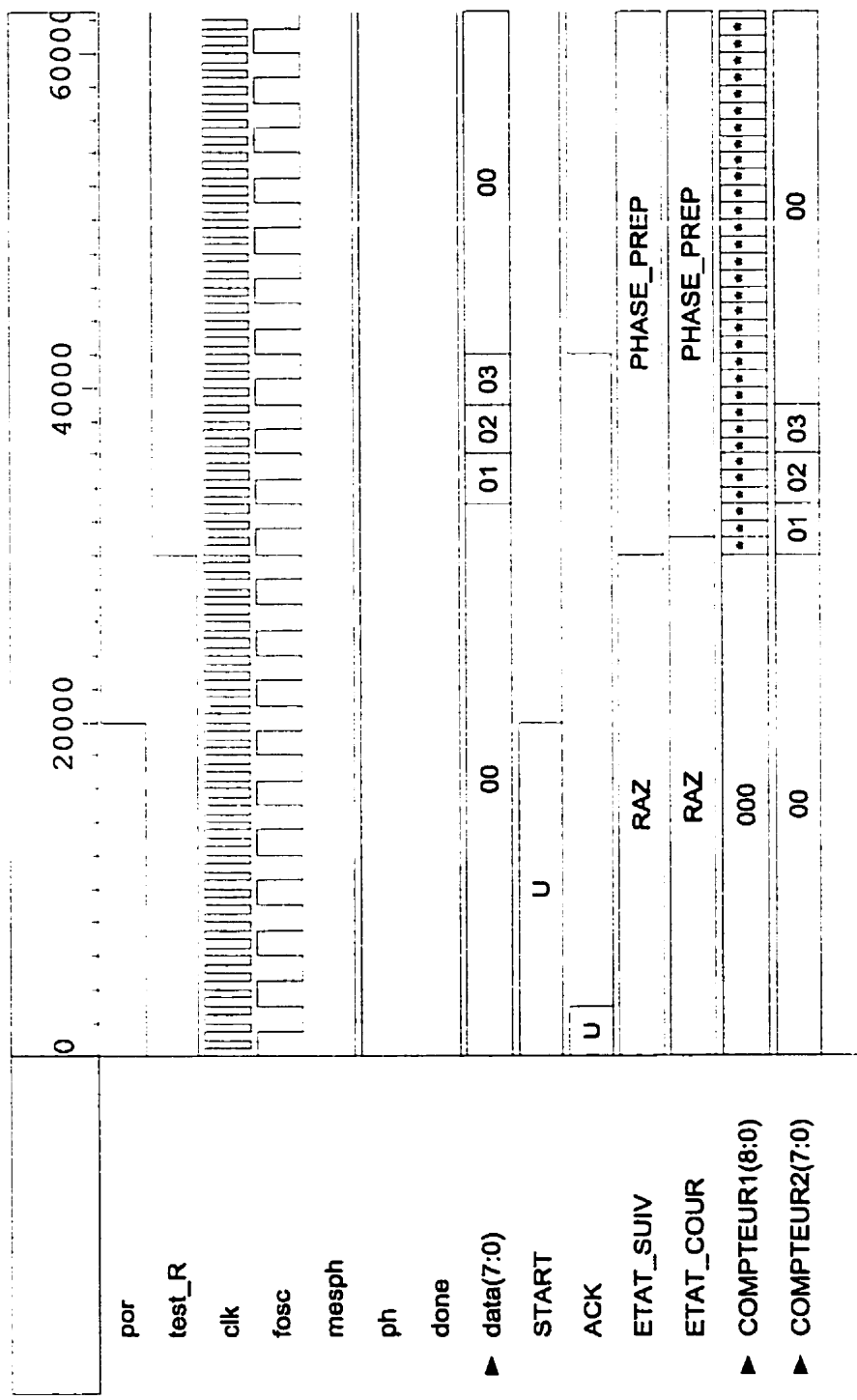


Figure B-3 : Simulation de l'évaluation de fréquence (2/4).

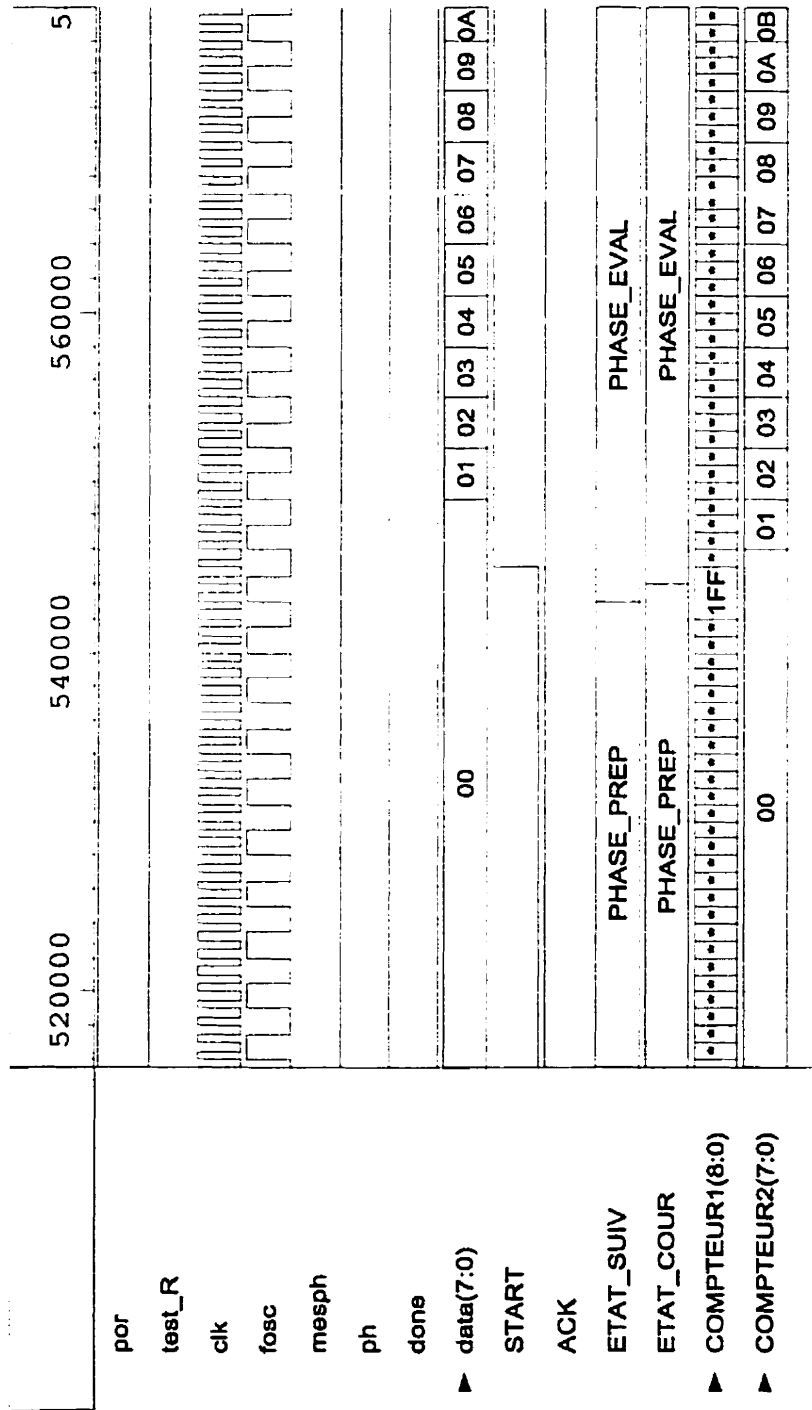


Figure B-4 : Simulation de l'évaluation de fréquence (3/4).

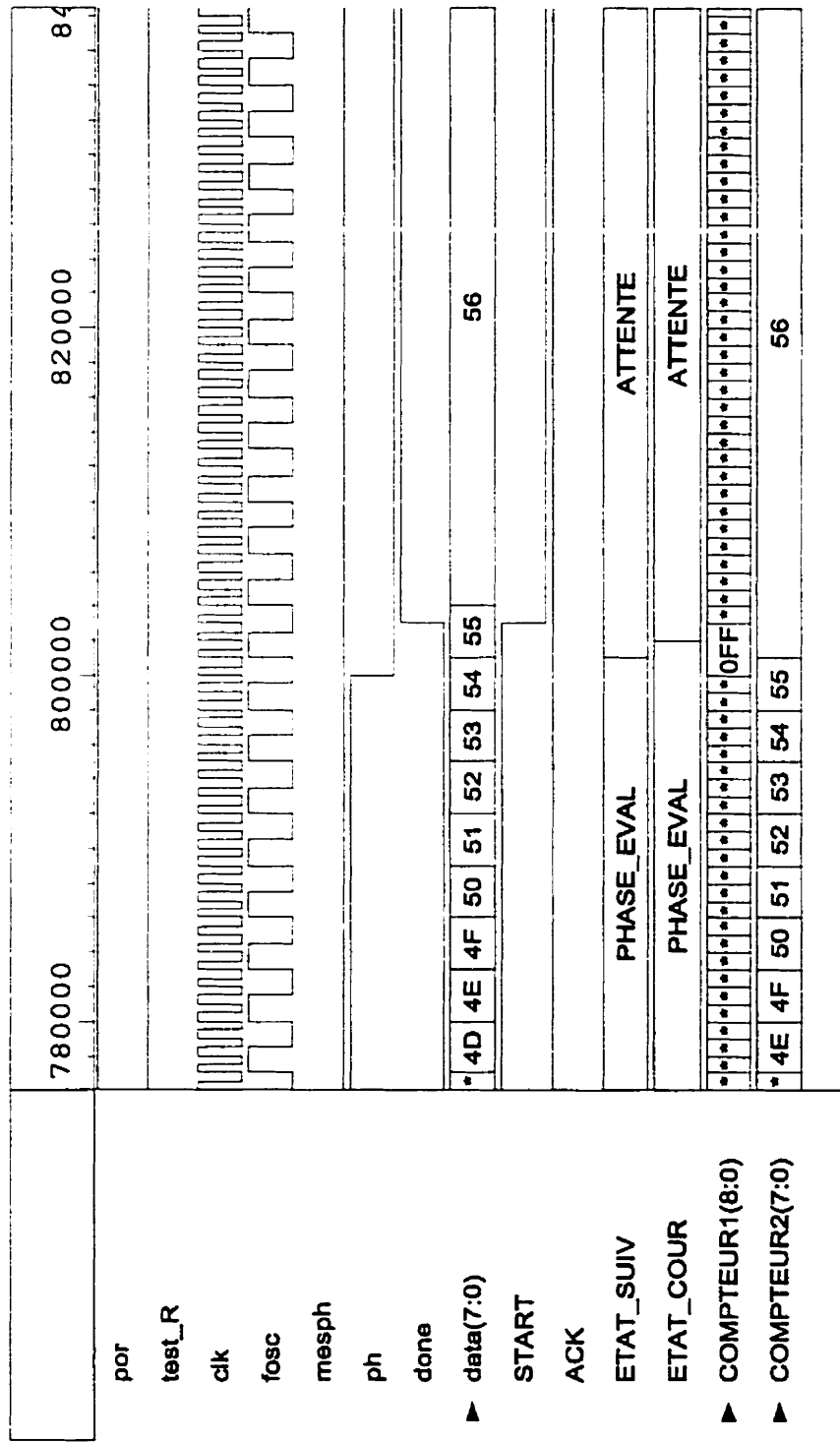


Figure B-5 : Simulation de l'évaluation de fréquence (4/4).

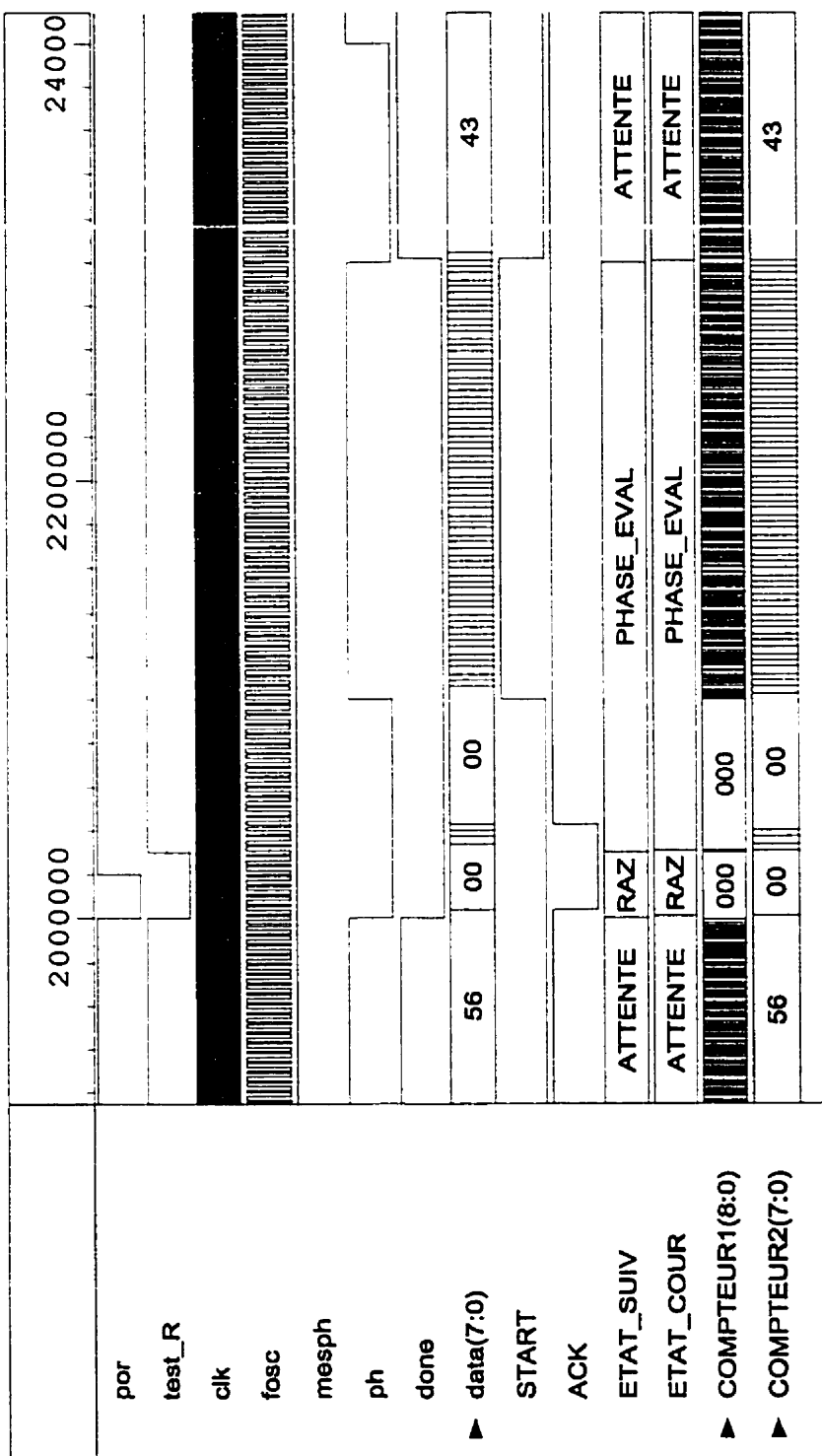


Figure B-6 : Simulation de l'évaluation de phase (1/3).

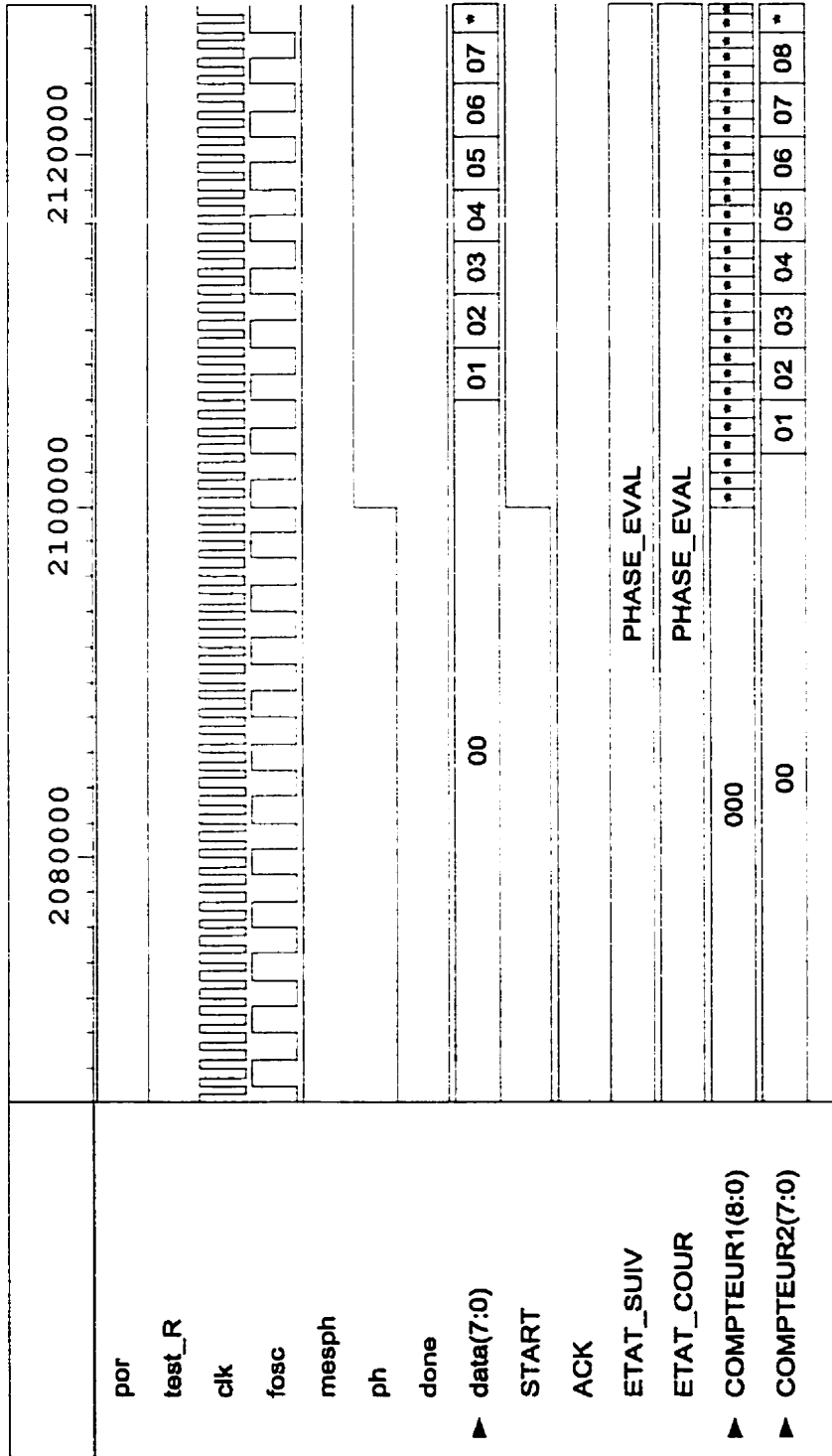
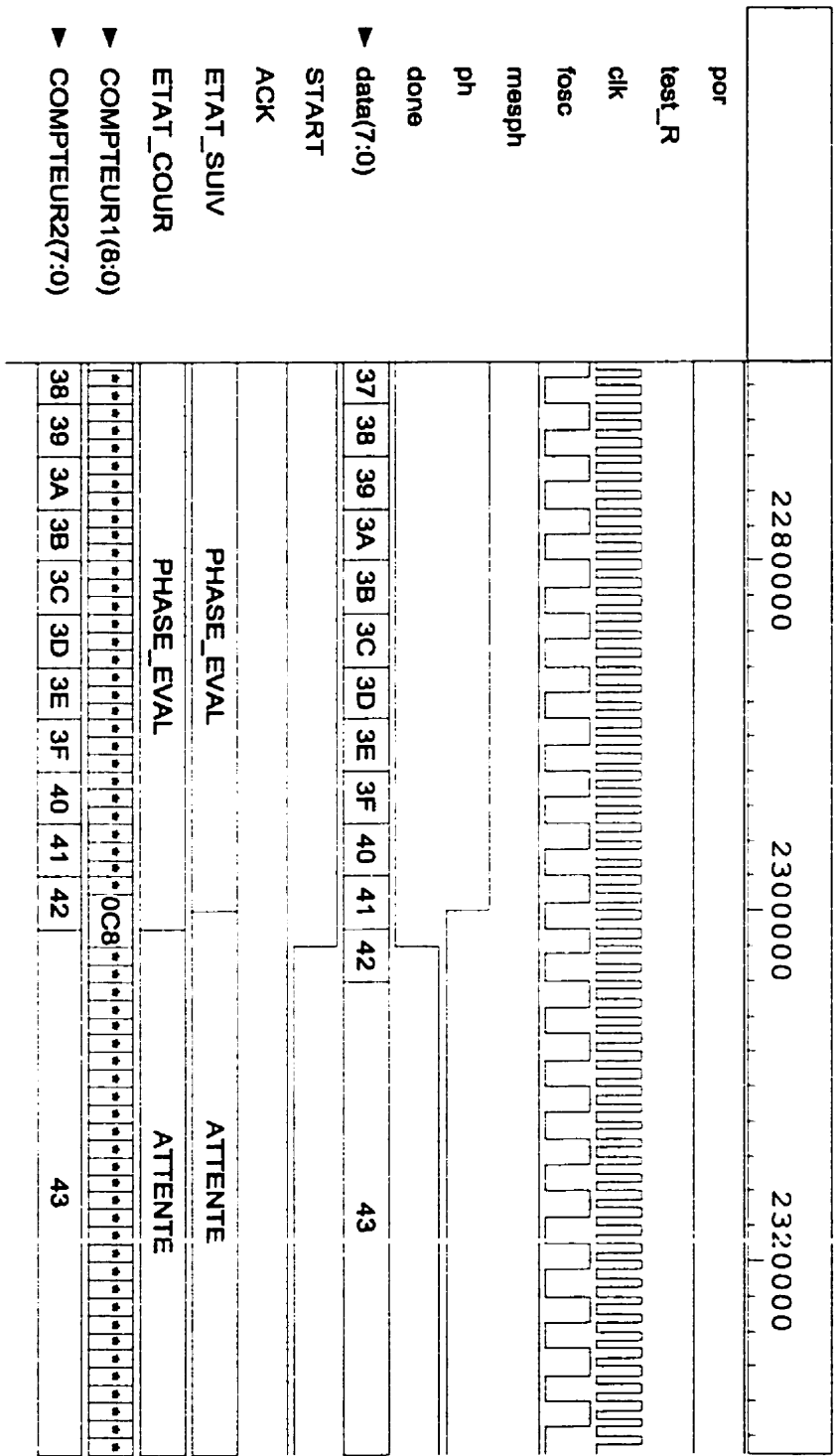


Figure B-7 : Simulation de l'évaluation de phase (2/3).

Figure B-8 : Simulation de l'évaluation de phase (3/3).



ANNEXE C

SCHÉMAS ET MASQUES DE LA PUCE ICDPMTEL

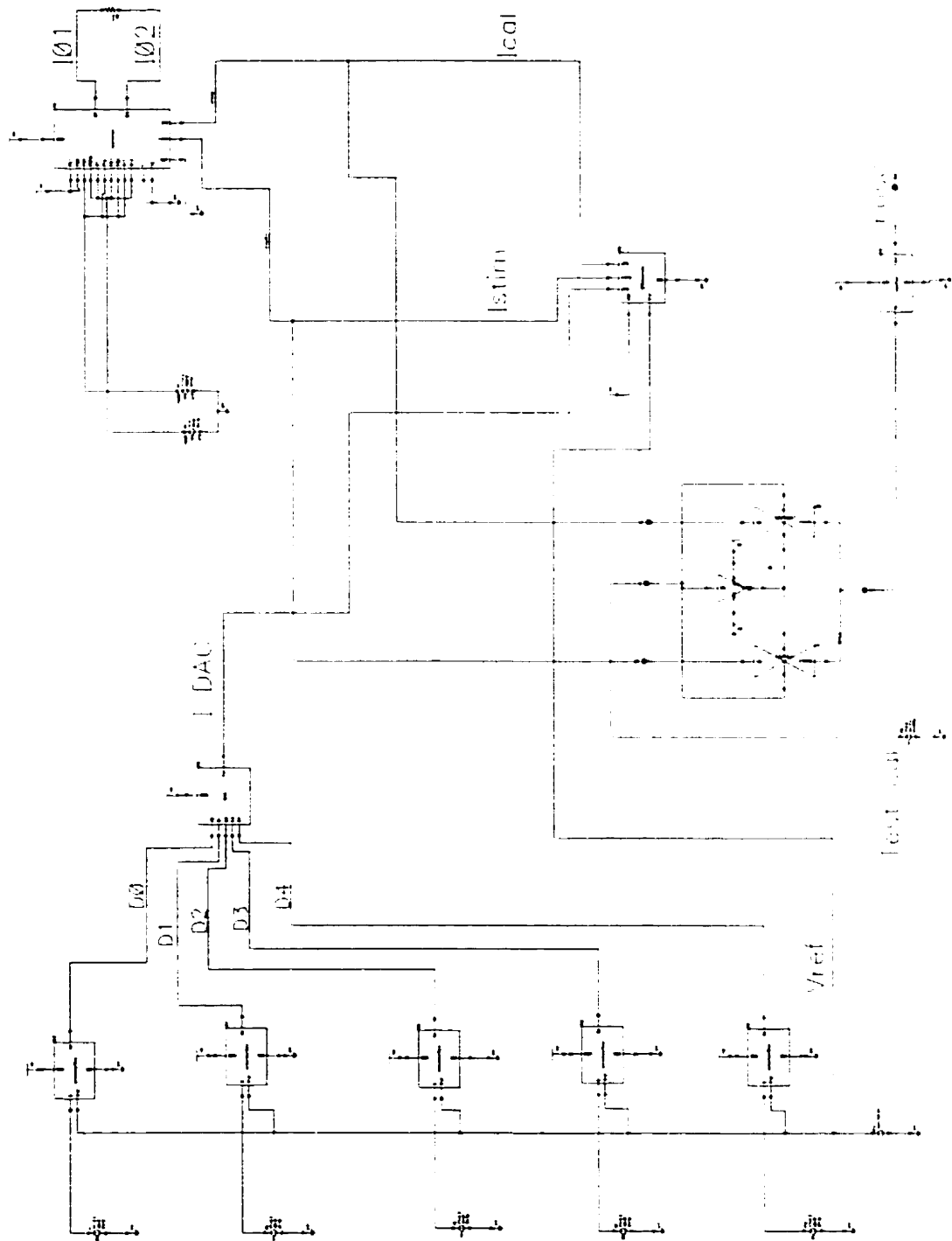


Figure C-1 : Schéma bloc de la partie analogique.

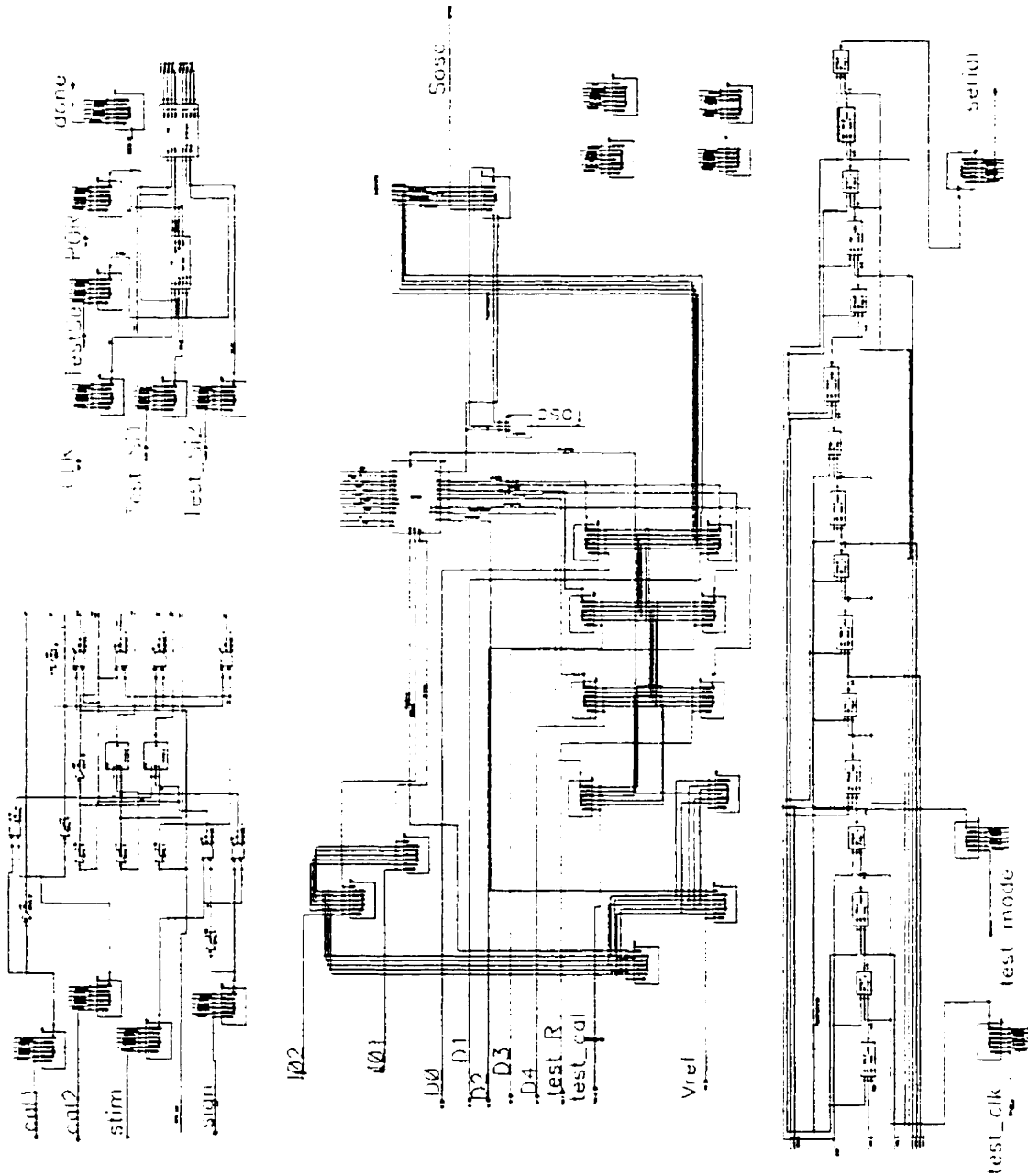


Figure C-2 : Schéma logique globale de la puce (ICDPMTEL).

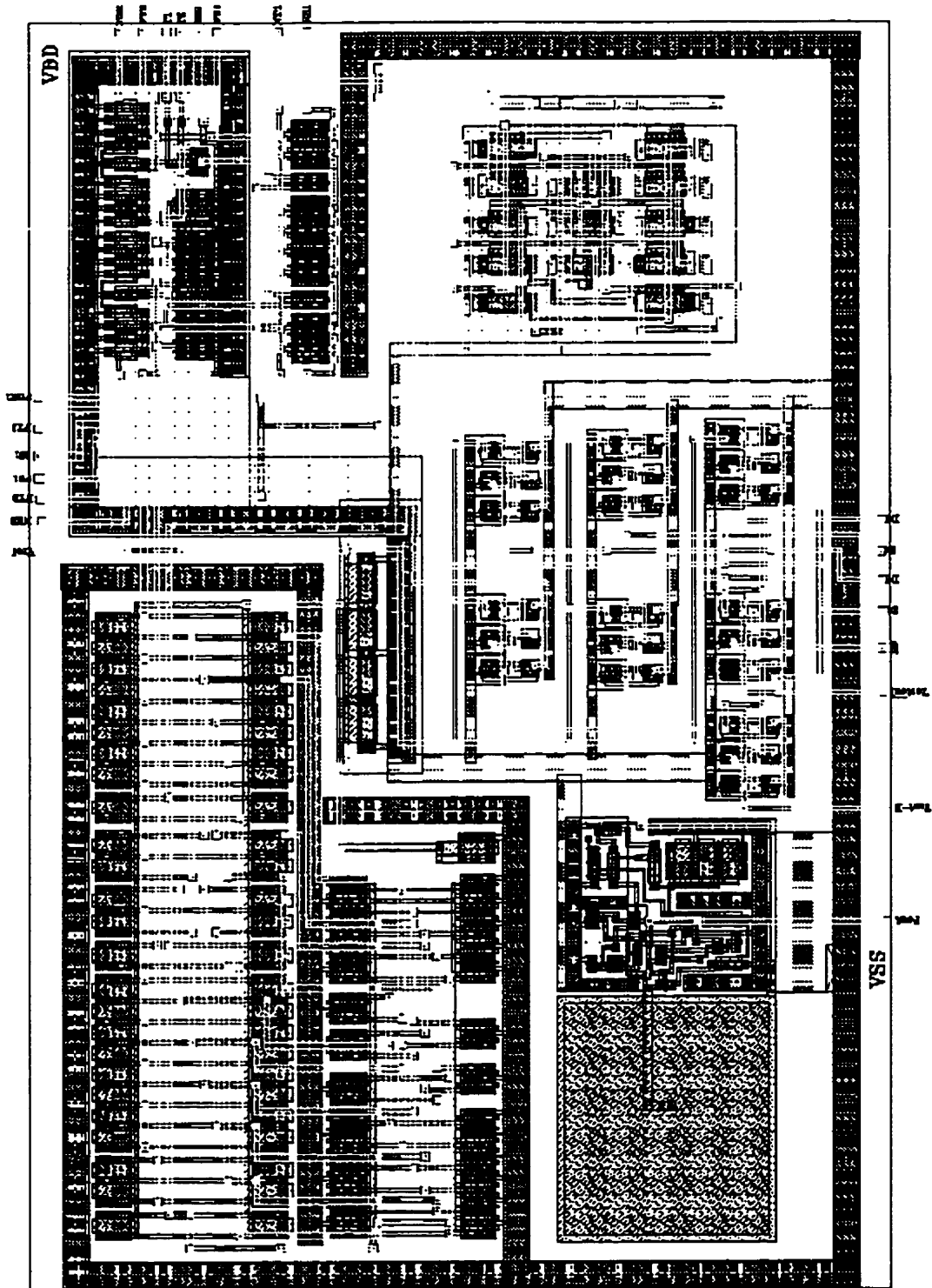


Figure C-3 : Masques de la partie analogique.

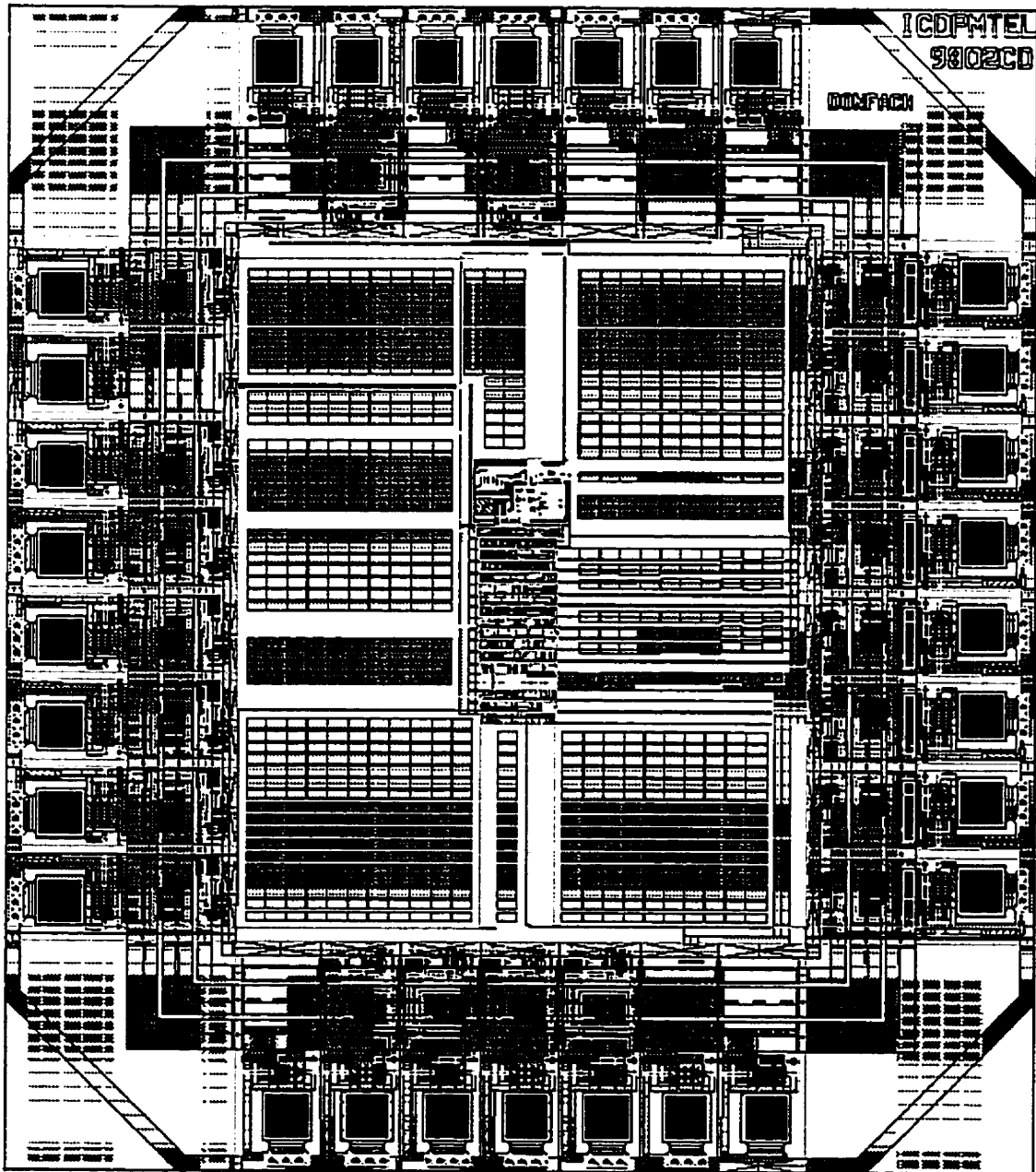


Figure C-4 : Masque global de la puce (ICDPMTEL).

ANNEXE D

SCHÉMAS ET MASQUES DE LA PUCE ICDFMIMC

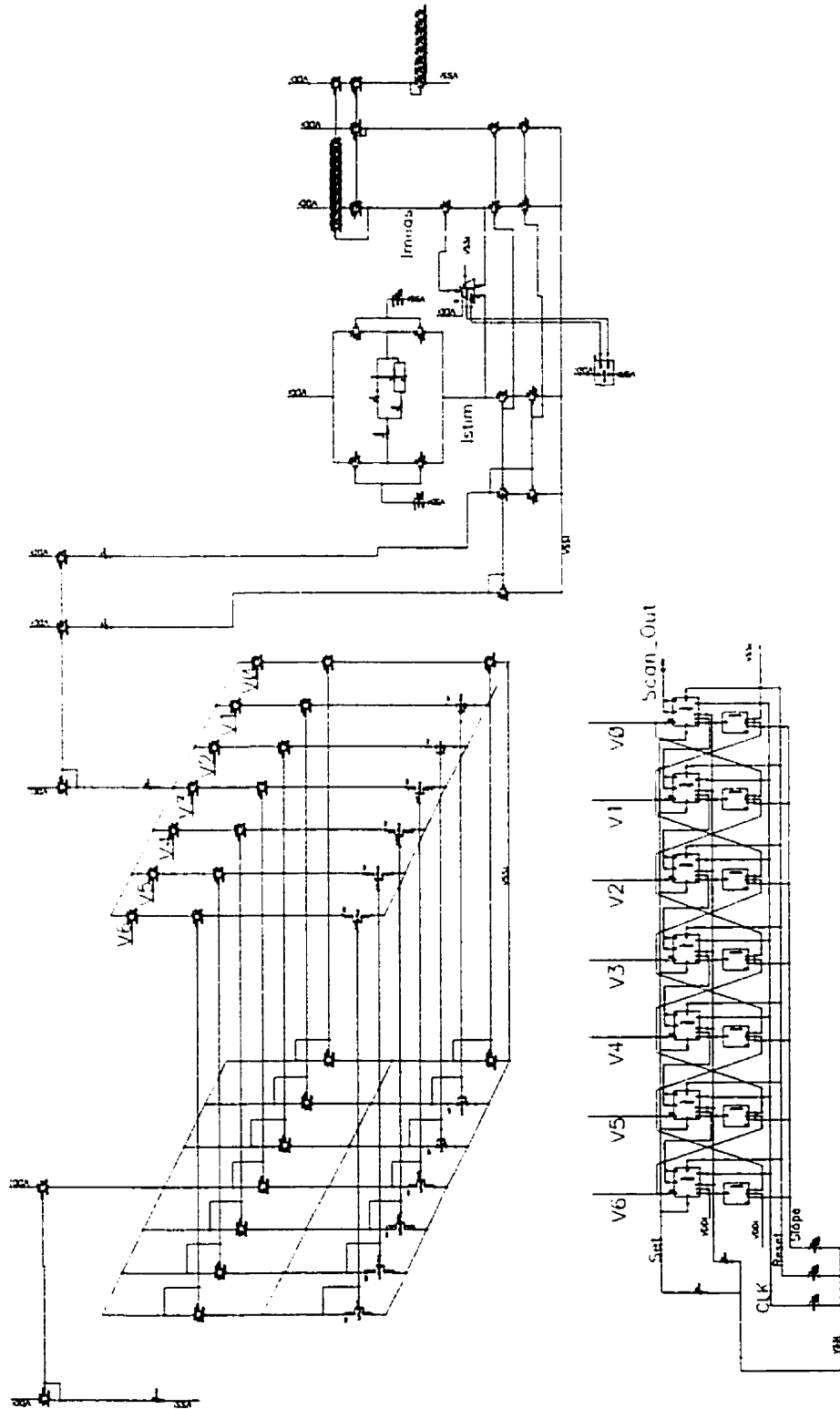


Figure D-1 : Schéma du générateur de sinus et de l'étage de sortie.

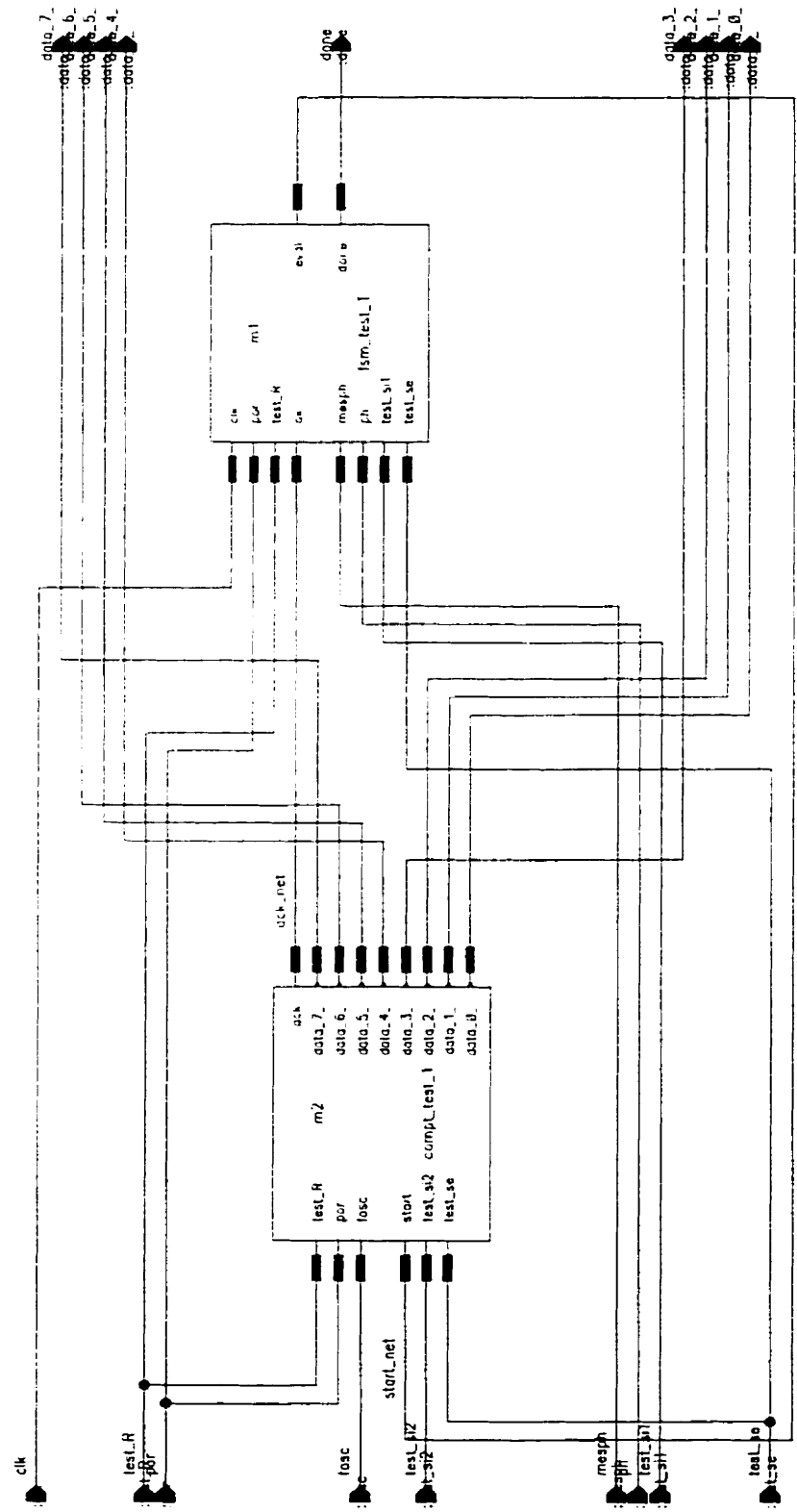


Figure D-2 : Schéma bloc de l'évaluateur de fréquence et de phase.

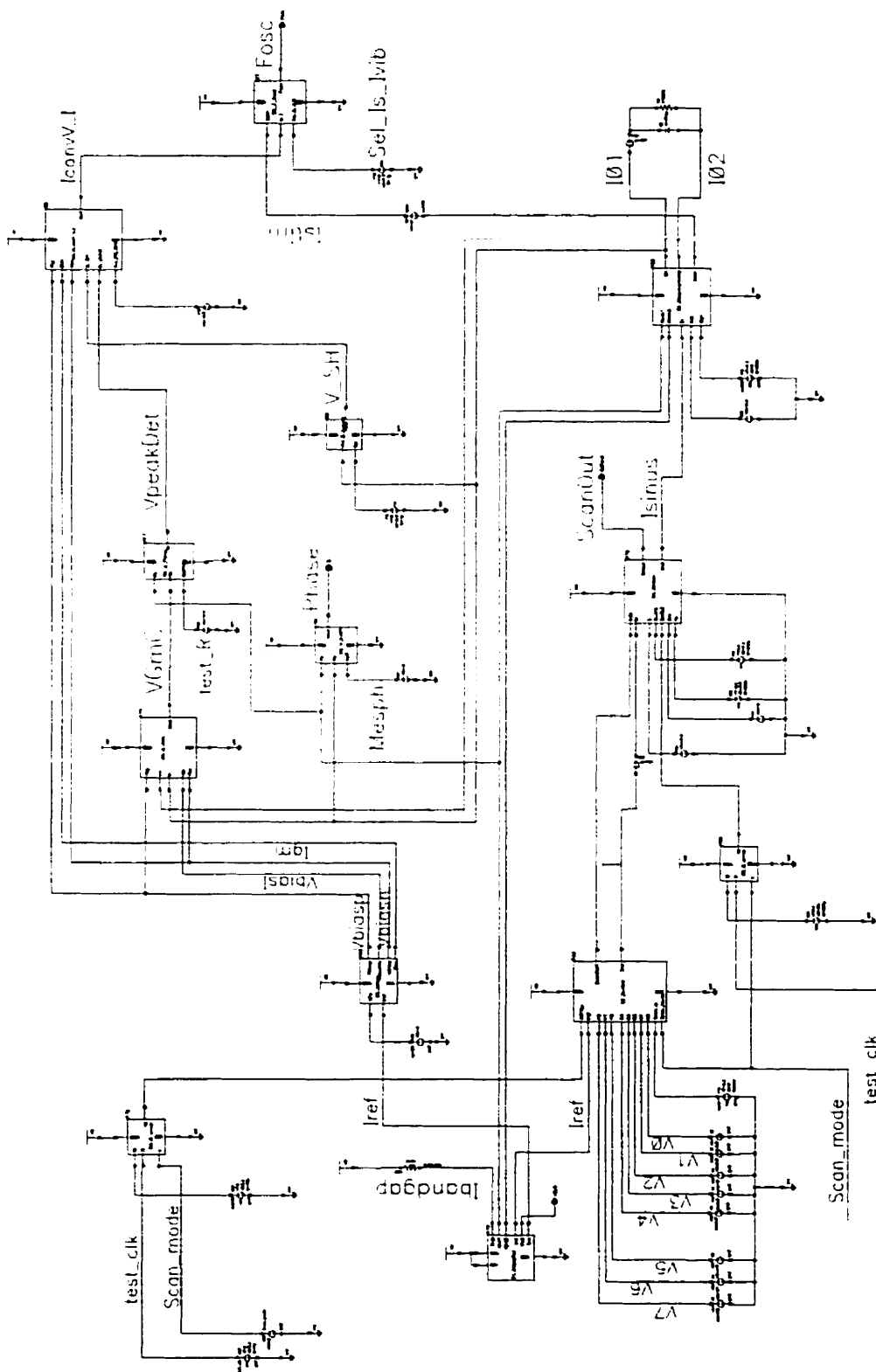


Figure D-3 : Schéma bloc de la partie analogique.

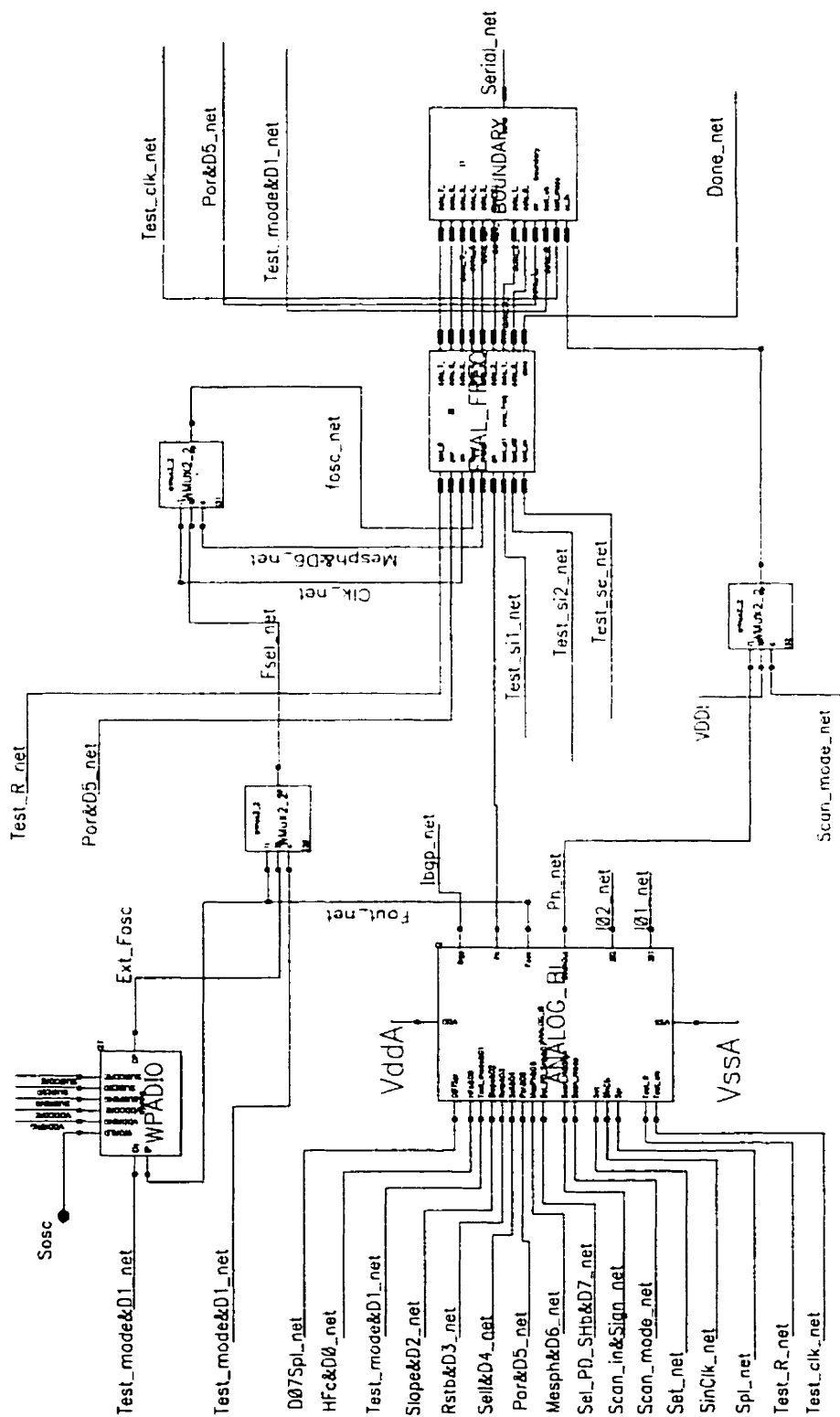


Figure D-4 : Schéma logique global de la puce ICDPMIMC (1/2).

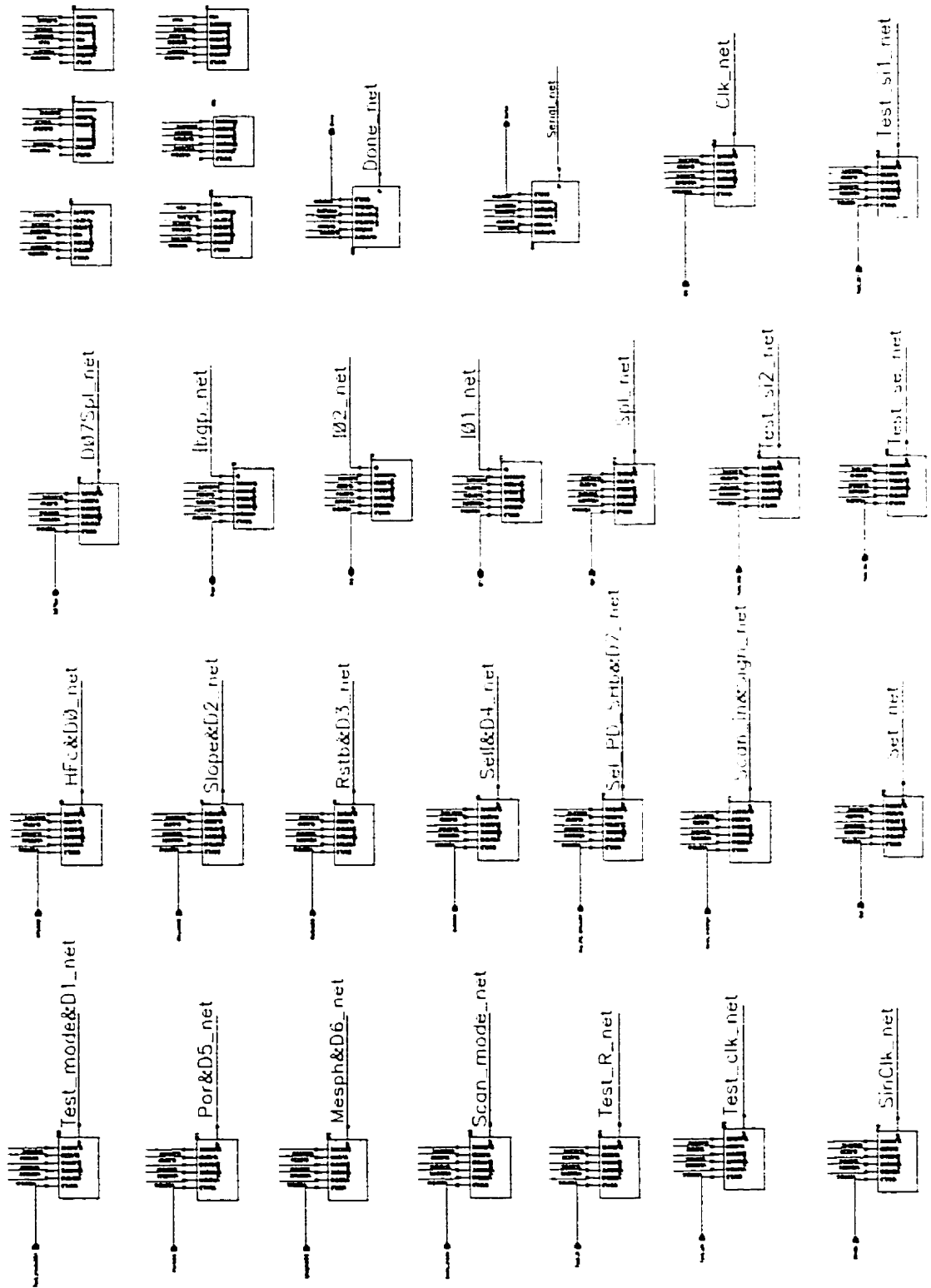


Figure D-5 : Schéma logique global de la puce ICDPMIMC (2/2).

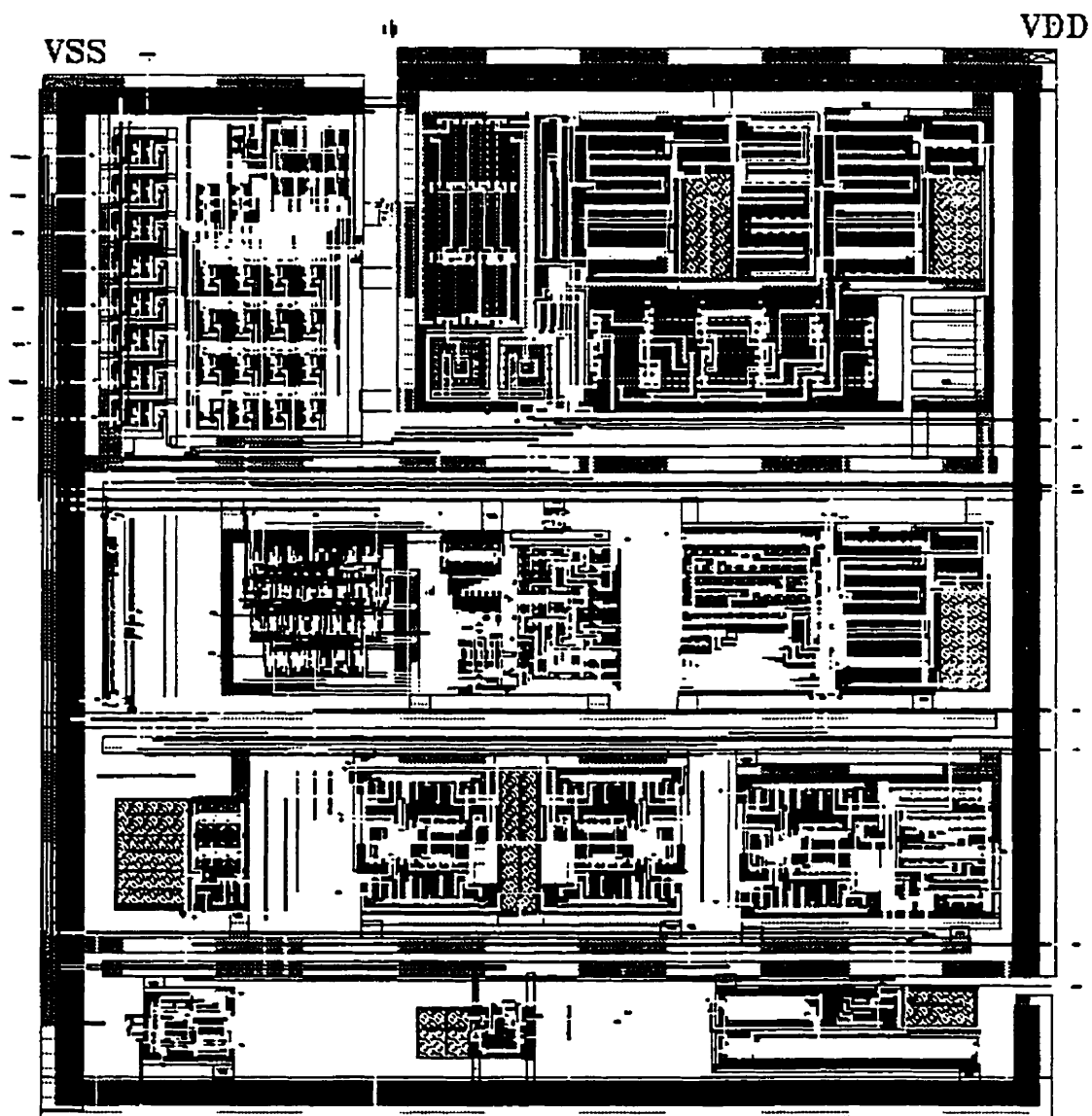


Figure D-6 : Masques du bloc analogique.

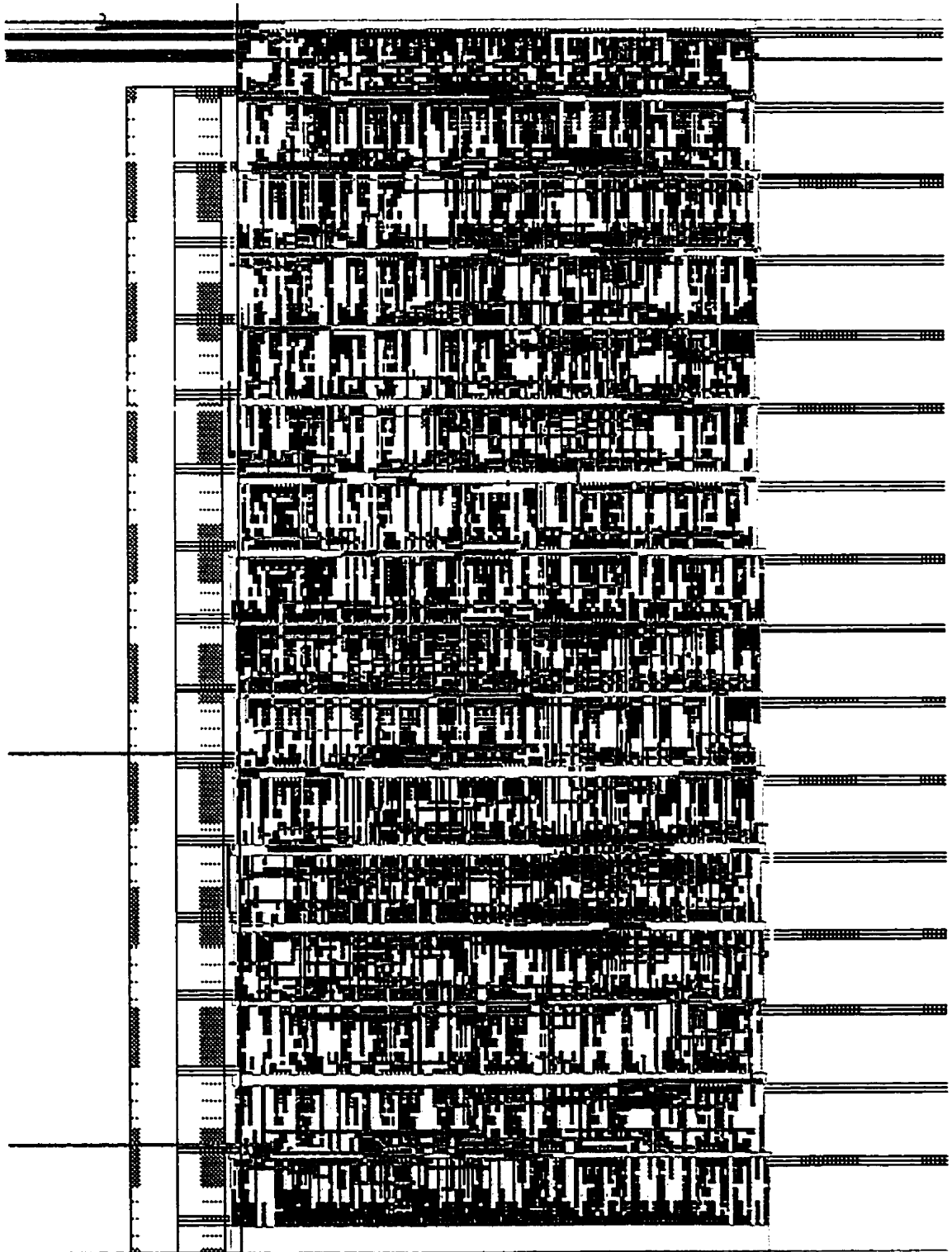


Figure D-7: Masques du module numérique.

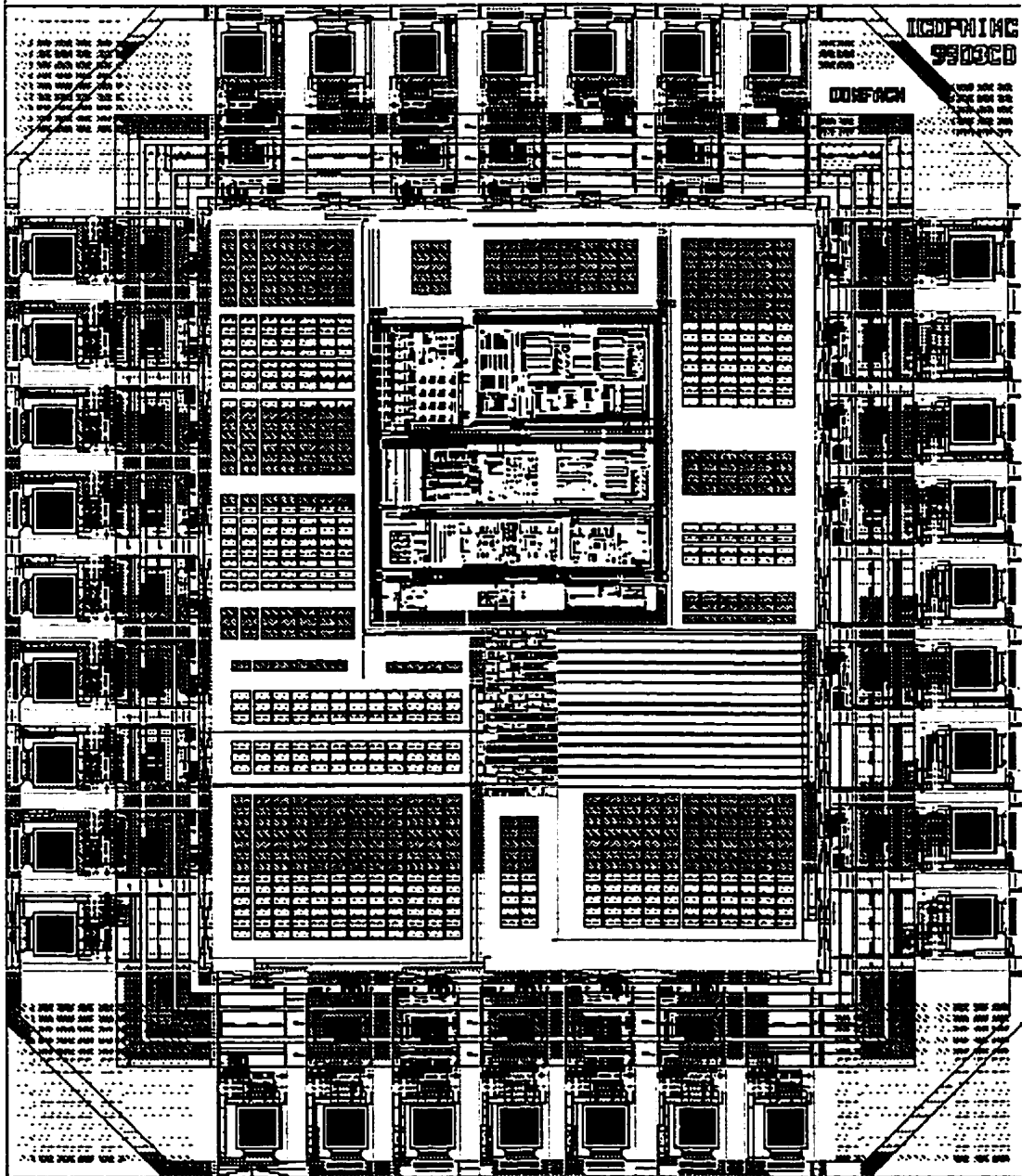


Figure D-8 : Masque global de la puce (ICDPMIMC).

ANNEXE E

SCHEMAS DU SYSTEME DE MULTIPLEXAGE ET DEMULTIPLEXAGE

PRÉVU

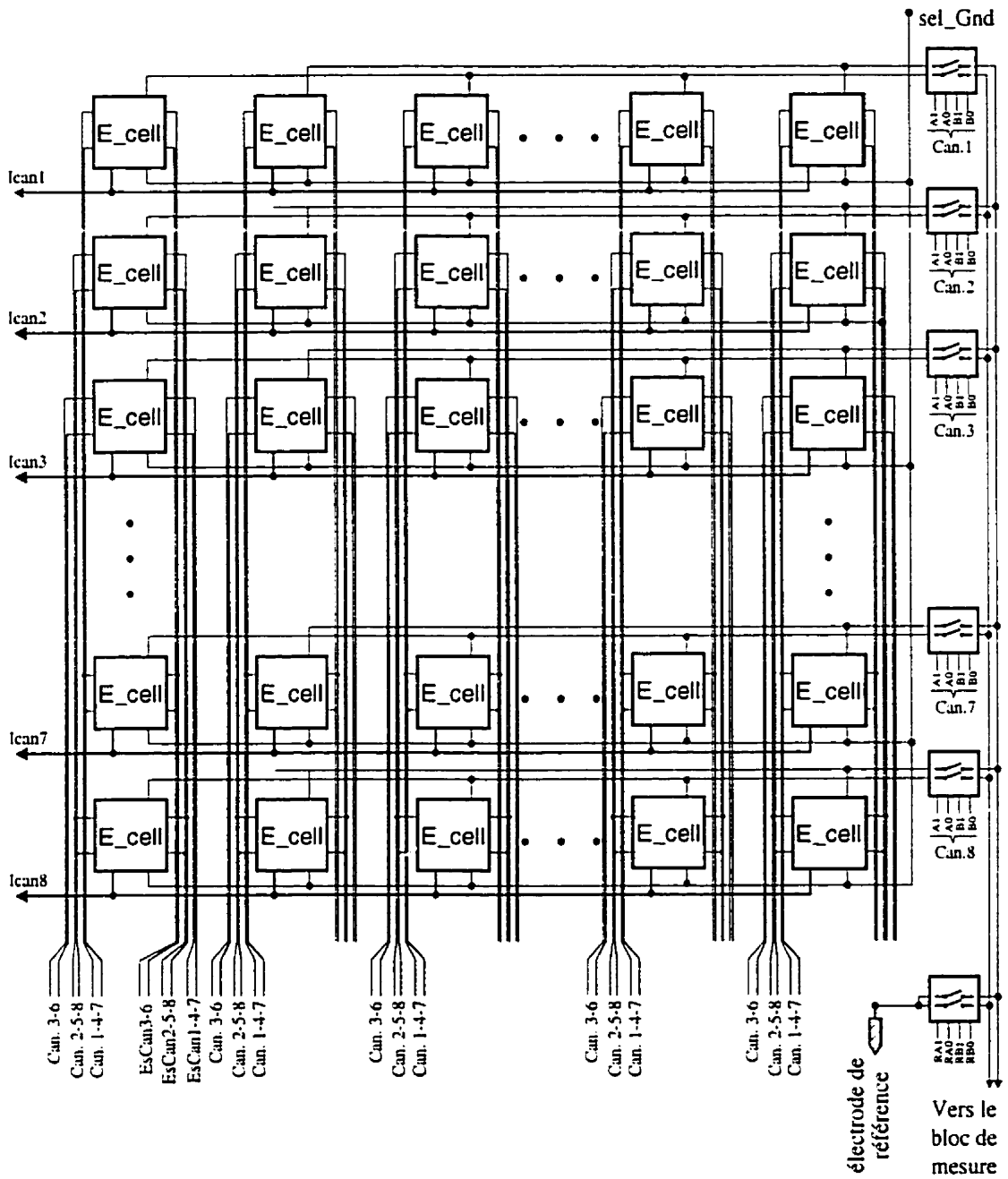
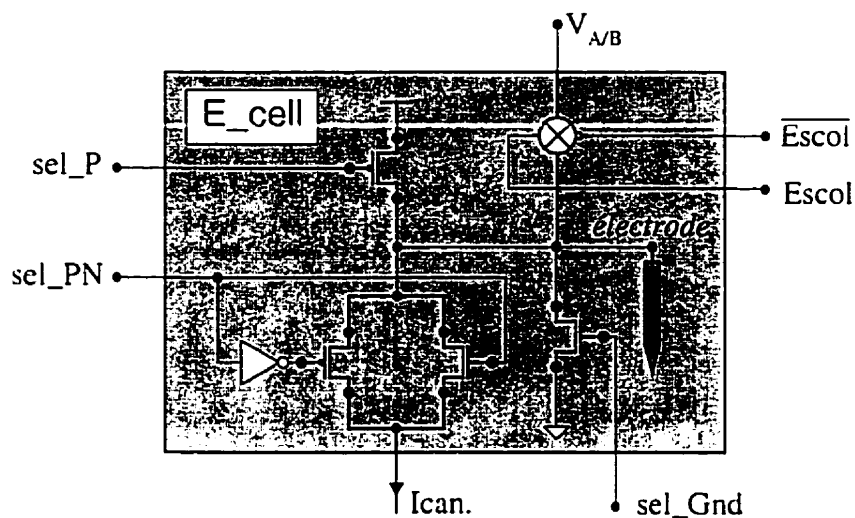


Figure E-1 : Système de sélection d'une matrice de 8*8 électrodes (1/2)

a) Schéma d'une cellule à électrode (E cell)



b) Schéma d'un sélecteur de canal

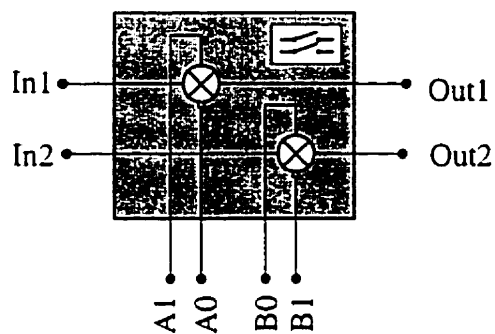


Figure E-2 : Système de sélection d'une matrice de 8*8 électrodes (2/2)

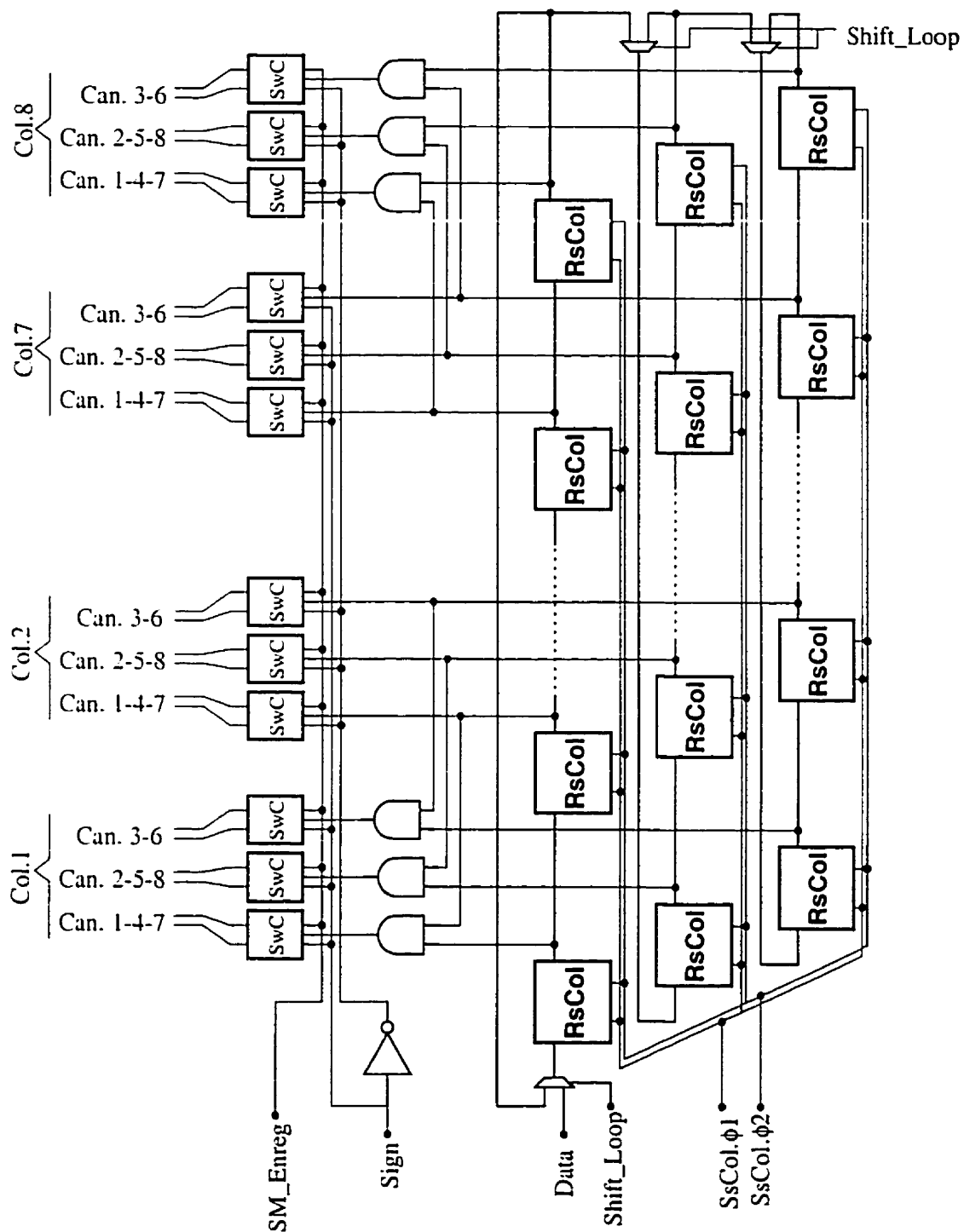
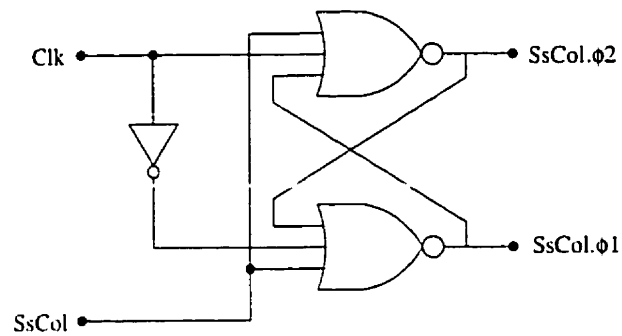
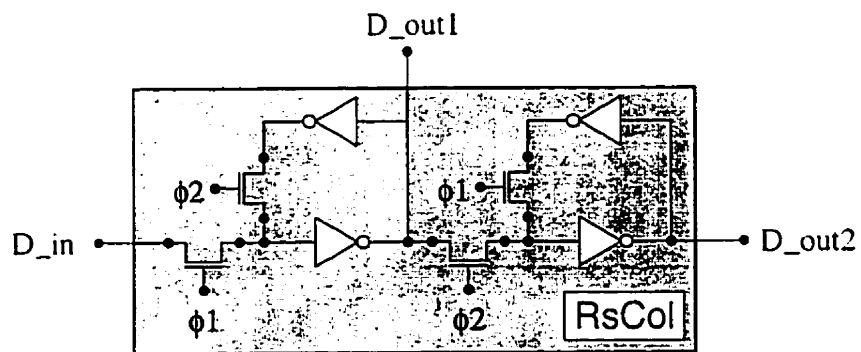


Figure E-3 : Système de sélection des colonnes (1/2)

a) Circuit de génération des signaux SsCol ϕ 1 et SsCol ϕ 2



b) Registre de sélection de colonne (RsCol)



c) Circuit de commutation (SwC)

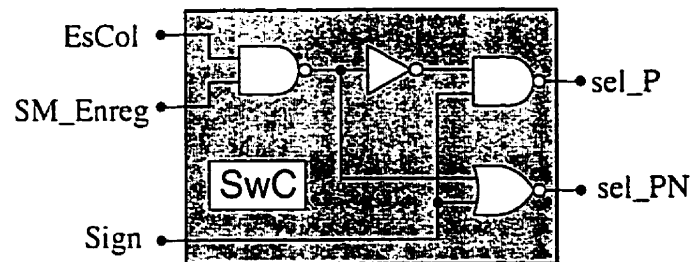


Figure E-4 : Système de sélection des colonnes (2/2)

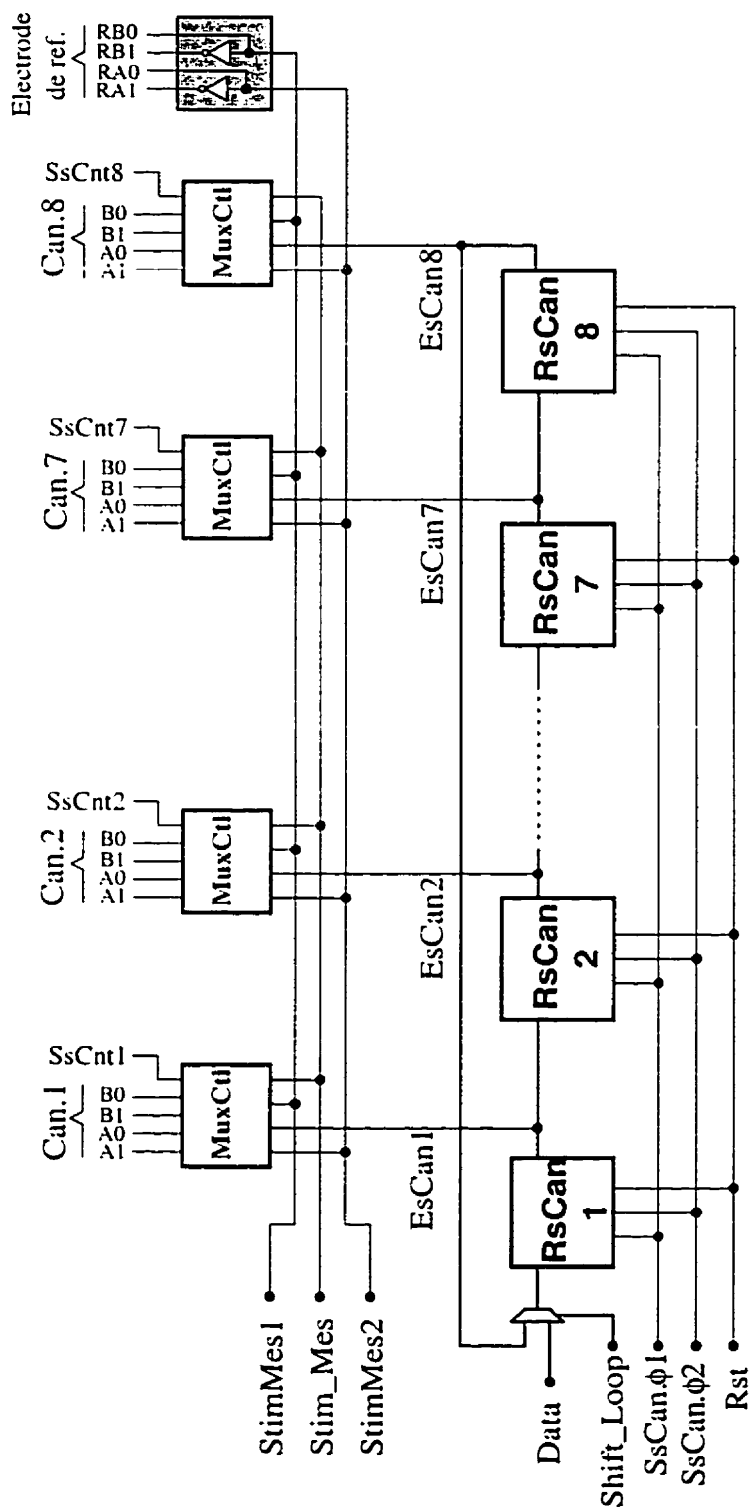
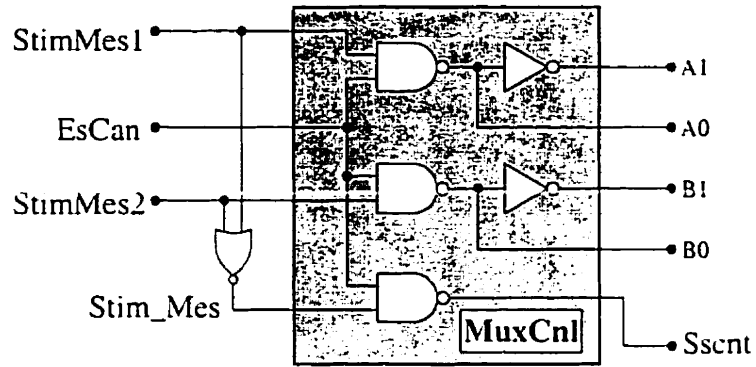


Figure E-5 : Système de multiplexage des canaux (1/2)

a) Cellule de contrôle du multiplexage (MuxCnl)



b) Registres de sélection des canaux (RsCan1.....RsCan7, RsCan8)

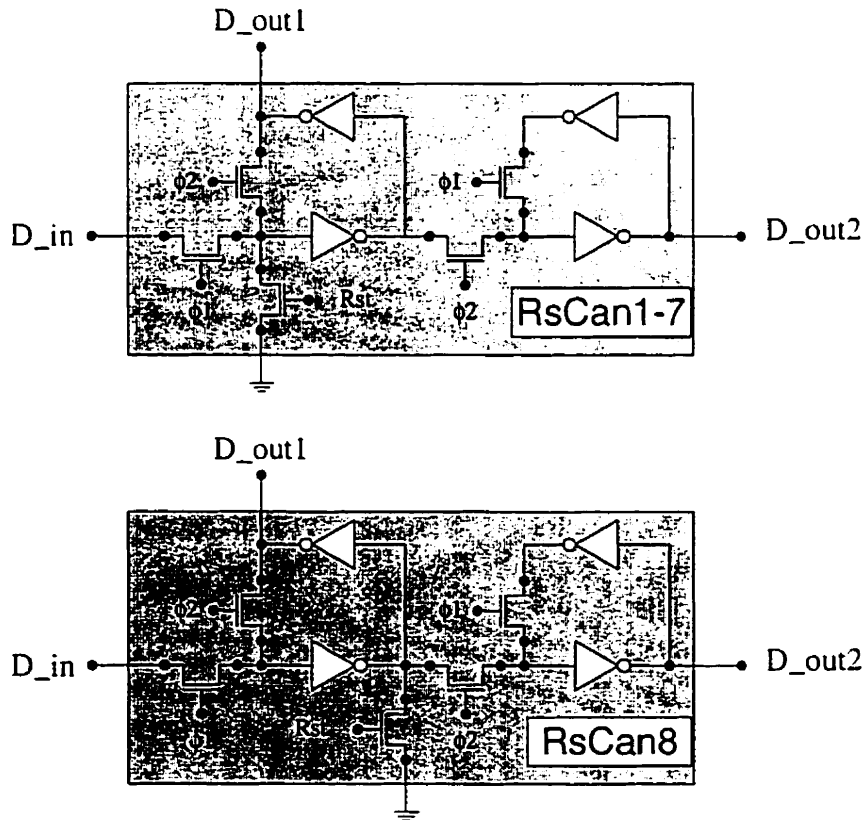


Figure E-6 : Système de multiplexage des canaux (2/2)

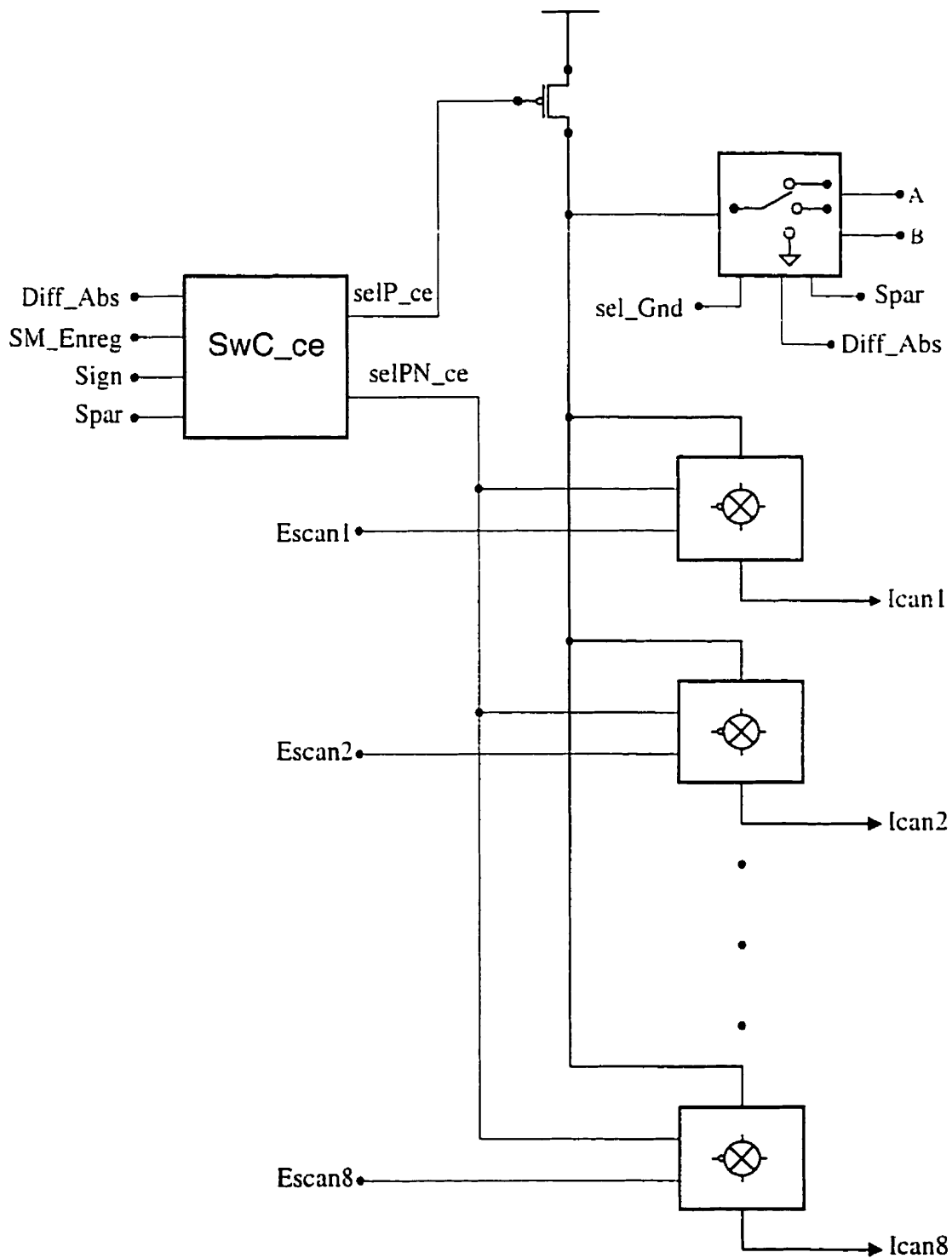


Figure E-7 : Système de connexion à la contre-électrode (1/2)

a) Multiplexage à la contre-électrode

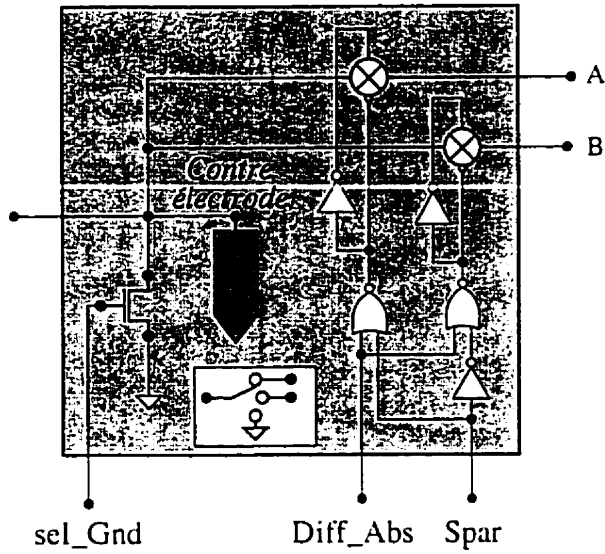
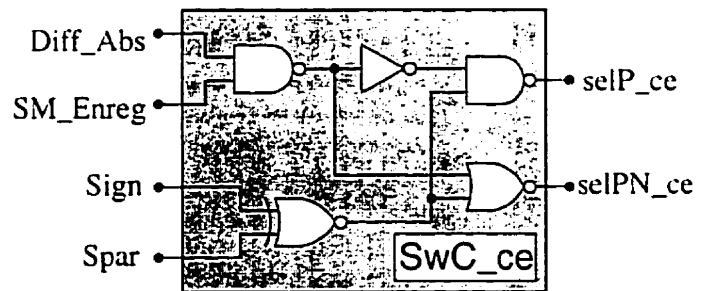
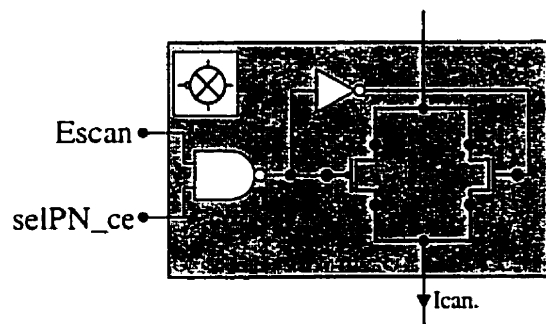
b) Circuit de commutation de la contre-électrodec) Circuit de connexion à un canal

Figure E-8 : Système de connexion à la contre-électrode (2/2)