

Titre: Neurostimulateur hautement intégré et nouvelle stratégie de stimulation pour améliorer la miction chez les paraplégiques

Auteur: Fayçal Mounaïm

Date: 2013

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Mounaïm, F. (2013). Neurostimulateur hautement intégré et nouvelle stratégie de stimulation pour améliorer la miction chez les paraplégiques [Thèse de doctorat, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie.
Citation: <https://publications.polymtl.ca/1188/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/1188/>
PolyPublie URL:

Directeurs de recherche: Mohamad Sawan
Advisors:

Programme: génie électrique
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

NEUROSTIMULATEUR HAUTEMENT INTÉGRÉ ET NOUVELLE
STRATÉGIE DE STIMULATION POUR AMÉLIORER LA MICTION CHEZ
LES PARAPLÉGIQUES

FAYÇAL MOUNAÏM

DÉPARTEMENT DE GÉNIE ÉLECTRIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIÆ DOCTOR
(GÉNIE ÉLECTRIQUE)

MAI 2013

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée:

NEUROSTIMULATEUR HAUTEMENT INTÉGRÉ ET NOUVELLE STRATÉGIE DE
STIMULATION POUR AMÉLIORER LA MICTION CHEZ LES PARAPLÉGIQUES

présentée par : MOUNAÏM Fayçal

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiæ Doctor

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

M. SAVARIA Yvon, Ph.D., président

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

M. COHEN-ADAD Julien, Ph.D., membre

M. HASSOUNA Magdy, Ph.D., membre

DÉDICACE

À ma mère, mon père, Amine et Karim

À mes chers grands parents

À mes amis

Aux paraplégiques

REMERCIEMENTS

C'est avec une profonde reconnaissance que je remercie mon directeur de recherche, Dr Mohamad Sawan pour m'avoir accordé cette grande opportunité que de travailler sur un sujet aussi passionnant. Dr Sawan m'a guidé, encouragé, et transmis de grandes valeurs aussi bien au plan personnel que professionnel.

J'aimerais beaucoup remercier Dr Yvon Savaria, Dr Julien Cohen-Adad, et Dr Magdy Hassouna pour avoir accepté de faire partie du jury et pour le temps investi dans l'évaluation de cette thèse.

De l'université McGill, je tiens à remercier Dr Mostafa Elhilali, Dr Jacques Corcos, Dr Ehab Elzayat, et Dr Sabri Khaled, pour m'avoir initié à la neurostimulation du système urinaire, pour m'avoir permis de mener des expériences animales, et de m'avoir guidé dans l'analyse et l'interprétation des résultats. Sans leur collaboration et leur confiance, la stratégie de stimulation proposée n'aurait pas vu le jour. D'autre part, j'aimerais remercier Dr Mourad El-Gamal pour ses conseils et pour son cours de Microélectronique RF qui fut passionnant et très instructif.

Mon passage dans le laboratoire Polystim fut également une expérience humaine des plus mémorables. C'est avec émotion que je repense à mes nombreux collègues. Qu'ils furent étudiants ou stagiaires, qu'ils soient encore à Montréal ou partis ailleurs, plusieurs sont devenus de très grands amis et se reconnaîtront comme tels. Il m'est impossible de tous les citer, mais je tiens à remercier spécialement Éric Schneider qui fut mon superviseur lors de mon tout premier stage d'été en 1999. Je remercie particulièrement Yassir Laaziri, Guillaume Lesbros, Patrick Nadeau, et Martin Paré avec qui nous avons créé l'équipe Urostim qui releva plusieurs défis avec enthousiasme. Merci également aux nombreux stagiaires et étudiants qui ont contribué de près ou de loin à cette thèse, en particulier mon dernier collègue d'Urostim Aref Trigui.

Un grand merci au personnel technique du département de génie électrique et en particulier à Laurent Mouden, Gaétan Decarie, Réjean Lepage, Marie-Paule Bombardier, Jacques Girardin, et Gilles Guérette. Sans leurs compétences et leur aide, les prototypes d'implants et d'électrodes n'auraient pas pu être fabriqués. Mes remerciements vont également au personnel

administratif, en particulier à Marie-Yannick Laplante, Ghislaine Ethier Carrier, Éric Legua, Claudine Ouellet, Nathalie Lévesque, et Louise Clément.

Je suis notamment très reconnaissant pour les bourses et supports financiers qui m'ont été accordés directement ou indirectement par le CRSNG, le ReSMIQ, l'École Polytechnique et la chaire de recherche du Canada sur les dispositifs médicaux intelligents. Ma reconnaissance va également au GRM et à CMC Microsystèmes pour l'accès à la grande panoplie de hautes technologies du semi-conducteur et aux outils de conception qui ont permis la fabrication des puces au cœur de cette thèse.

Cette aventure ayant été difficile à certains moments, je tiens à remercier particulièrement mon maitre de Kung Fu, Shifu Lorne Bernard pour l'énergie et la motivation que cet art martial procure. Enfin, je suis infiniment reconnaissant envers mes parents et mes frères pour n'avoir jamais douté de ma capacité à venir à bout de cette thèse et de m'avoir encouragé tout au long et en particulier sur la dernière ligne droite. Merci Maman pour m'avoir corrigé ces innombrables fautes d'orthographe. Merci Papa pour le grand exemple. Merci à ma famille et à tous mes amis.

RÉSUMÉ

Une lésion de la moelle épinière est un problème dévastateur médicalement et socialement. Pour la population des États-Unis seulement, il y a près de 10 000 nouveaux cas chaque année. A cause des nombreux types de lésions possibles, divers degrés de dysfonctionnement du bas appareil urinaire peuvent en découler. Une lésion est dite complète lors d'une perte totale des fonctions sensorielles et motrices volontaires en dessous du niveau de la lésion. Une lésion incomplète implique que certaines activités sensorielles et/ou motrices soient encore présentes. Si la lésion se produit au dessus du cône médullaire, la vessie développera une hyperreflexie qui se manifeste par des contractions réflexes non-inhibées. Ces contractions peuvent être accompagnées d'une augmentation de l'activité du sphincter externe. Par conséquent, cela mène à un état d'obstruction fonctionnelle de la vessie, qui induit une forte pression intravésicale à chacune des contractions réflexes et qui peut potentiellement endommager le haut appareil urinaire. Dans ce contexte, la neurostimulation est l'une des techniques les plus prometteuses pour la réhabilitation de la vessie chez les patients ayant subi une lésion de la moelle épinière. Le seul neurostimulateur implantable commercialisé, ciblant l'amélioration de la miction et ayant obtenu des résultats satisfaisants, nécessite une rhizotomie (section de certains nerfs) afin de réduire la dyssynergie entre la vessie et le sphincter. Cependant, la rhizotomie est irréversible et peut abolir les réflexes sexuels, de défécation ainsi que les sensations sacrales si encore présents dans le cas de lésions incomplètes.

Afin d'éviter la rhizotomie, nous proposons une nouvelle stratégie de stimulation multi-site appliquée aux racines sacrées, et basée sur le blocage de la conduction des nerfs à l'aide d'une stimulation à haute fréquence comme alternative à la rhizotomie. Cette approche permettrait une meilleure miction en augmentant sélectivement la contraction de la vessie et en diminuant la dyssynergie. Huit expériences en phase aigüe ont été menées sur des chiens pour vérifier la réponse de la vessie et du sphincter urétral externe à la stratégie de stimulation proposée. Le blocage à haute-fréquence (1 kHz) combiné à la stimulation basse-fréquence (30 Hz), a augmenté la différence de pression intra-vésicale/intra-urétrale moyenne jusqu'à 53 cmH₂O et a réduit la pression intra-urétrale moyenne jusqu'à hauteur de 86 % relativement au niveau de référence.

Dans l'objectif de tester la stratégie de neurostimulation proposée avec des expériences animales en phase chronique, un dispositif de neurostimulation implantable est requis. Un prototype discret implémentant cette stratégie de stimulation a été réalisé en utilisant uniquement des composants discrets disponibles commercialement. Ce prototype est capable de générer des impulsions à une fréquence aussi basse que 18 Hz tout en générant simultanément une forme d'onde alternative à une fréquence aussi haute que 8.6 kHz, et ce sur de multiples canaux. Lorsque tous les étages de stimulation et leurs différentes sorties sont activés avec des fréquences d'impulsions (2 mA, 217 μ s) et de sinusoïdes de 30 Hz et 1 kHz respectivement, la consommation de puissance totale est autour de 4.5 mA (rms). Avec 50 mW de puissance inductive disponible par exemple et 4.5 mA de consommation de courant, le régulateur haute-tension peut être réglé à 10 V permettant ainsi une stimulation de 2 mA avec une impédance nerf-électrode de 4.4 k Ω . Le nombre effectif de sorties activées et le maximum réalisable des paramètres de stimulation sont limités par l'énergie disponible fournie par le lien inductif et l'impédance des interfaces nerf-électrode.

Cependant, une plus grande intégration du neurostimulateur devient de plus en plus nécessaire à des fins de miniaturisation, de réduction de consommation de puissance, et d'augmentation du nombre de canaux de stimulation. Comme première étape vers une intégration totale, nous présentons la conception d'un neurostimulateur hautement intégré et qui peut être assemblé sur un circuit imprimé de 21 mm de diamètre. Le prototype est basé sur trois circuits intégrés, dédiés et fabriqués en technologie CMOS haute-tension, ainsi qu'un FPGA miniature à faible puissance et disponible commercialement. En utilisant une approche basée sur un abaisseur de tension, où la tension induite est laissée libre jusqu'à 20 V, l'étage d'entrée de récupération de puissance inductive et de données est totalement intégré. En particulier, cet étage inclut un redresseur en pont, un limiteur de tension à 20 V, un régulateur série ajustable (5 à 12 V), un convertisseur DC/DC abaisseur de tension (taux de conversion de 1:3, 1:2, ou 2:3), ainsi qu'un circuit de récupération de données. Les mesures démontrent que le convertisseur DC/DC réalise plus de 86 % d'efficacité de puissance tout en fournissant 3.9 V à partir d'une entrée à 12 V, avec une charge de 1 mA, un taux de conversion de 1:3, et une fréquence de commutation de 50 kHz. Avec une telle efficacité, l'architecture proposée et basée sur un convertisseur abaisseur de tension, est plus avantageuse que celle basée sur un convertisseur élévateur de tension pour la

récupération de puissance inductive. Les résultats expérimentaux confirment une bonne fonctionnalité globale du système.

Nos principales contributions sont les suivantes:

- Élaboration d'une nouvelle stratégie de neurostimulation que nous avons évaluée avec succès lors d'expériences en phase aigüe chez des chiens.
- Réalisation et amélioration de nombreux prototypes de neurostimulateurs implantables discrets et en particulier un dédié à la stratégie de neurostimulation proposée.
- Implémentation et test de nombreuses puces en technologie CMOS 0.18 μm et HV-CMOS 0.8 μm . Notamment, l'étage de récupération d'énergie inductive et de données est entièrement intégré en technologie HV-CMOS 0.8 μm , tout en adoptant une approche abaisseuse de tension qui améliore l'efficacité énergétique dans les conditions de notre application.
- Mise en œuvre d'un prototype de démonstration d'un neurostimulateur hautement intégré basé sur les puces réalisées. Ce prototype permet de démontrer le degré d'intégration et de miniaturisation qu'il est possible d'atteindre.

ABSTRACT

Spinal cord injury (SCI) is a devastating condition medically and socially. For the population of USA only, the incidence is around 10 000 new cases per year. SCI leads to different degrees of dysfunction of the lower urinary tract due to a large variety of possible lesions. With a complete lesion, there is a complete loss of sensory and motor control below the level of lesion. An incomplete lesion implies that some sensory and/or motor activity is still present. Most patients with suprasacral SCI suffer from detrusor over-activity (DO) and detrusor sphincter dyssynergia (DSD). DSD leads to high intravesical pressure, high residual urine, urinary tract infection, and deterioration of the upper urinary tract. In this context, neurostimulation is one of the most promising techniques for bladder rehabilitation in SCI patients. The only commercialized implantable neurostimulator aiming for improved micturition and having obtained satisfactory results requires rhizotomy to reduce DSD. However, rhizotomy is irreversible and may abolish sexual and defecation reflexes as well as sacral sensations, if still present in case of incomplete SCI.

In order to avoid rhizotomy, we propose a new multisite stimulation strategy applied to sacral roots, and based on nerve conduction blockade using high-frequency stimulation as an alternative to rhizotomy. This approach would allow a better micturition by increasing bladder contraction selectively and decreasing dyssynergia. Eight acute dog experiments were carried out to verify the bladder and the external urethral sphincter responses to the proposed stimulation strategy. High-frequency blockade (1 kHz) combined with low-frequency stimulation (30 Hz) increased the average intravesical-intraurethral pressure difference up to 53 cmH₂O and reduced the average intraurethral pressure with respect to baseline by up to 86 %.

To test the proposed neurostimulation strategy during chronic animal experiments, an implantable neurostimulator is required. A discrete prototype implementing the proposed stimulation strategy has been designed using commercially available discrete components. This prototype is capable of generating a low frequency pulse waveform as low as 18 Hz with a simultaneous high frequency alternating waveform as high as 8.6 kHz, and that over different and multiple channels. With all stimulation stages and all their outputs activated, total system current consumption is around 4.5 mA (rms) at 30 Hz pulse (2 mA, 217 μ s) and 1 kHz sinusoidal frequencies. With 50 mW of available inductive power for example and 4.5 mA current

consumption, the high voltage regulator can be set to 10 V allowing 2 mA stimulation of 4.4 k Ω electrode-nerve impedance. The effective number of activated outputs and the maximum achievable stimulation parameters are limited by the available energy provided by the inductive link and the impedance of the electrode-nerve interfaces.

However, higher integration of the neurostimulator becomes increasingly necessary for miniaturization purposes, power consumption reduction, and for increasing the number of stimulation channels. As a first step towards total integration, we present the design of a highly-integrated neurostimulator that can be assembled on a 21-mm diameter printed circuit board. The prototype is based on three custom integrated circuits fabricated in High-Voltage (HV) CMOS technology, and a low-power small-scale commercially available FPGA. Using a step-down approach where the inductive voltage is left free up to 20 V, the inductive power and data recovery front-end is fully integrated. In particular, the front-end includes a bridge rectifier, a 20-V voltage limiter, an adjustable series regulator (5 to 12 V), a switched-capacitor step-down DC/DC converter (1:3, 1:2, or 2:3 ratio), as well as data recovery. Measurements show that the DC/DC converter achieves more than 86 % power efficiency while providing around 3.9-V from a 12-V input at 1-mA load, 1:3 conversion ratio, and 50-kHz switching frequency. With such efficiency, the proposed step-down inductive power recovery topology is more advantageous than its conventional step-up counterpart. Experimental results confirm good overall functionality of the system.

Our main contributions are the following:

- Proposal of a new neurostimulation strategy that we evaluated successfully during acute animal experiments.
- Design and improvement of several discrete implantable neurostimulation prototypes and in particular, one dedicated to the proposed strategy.
- Design and test of several integrated circuits in CMOS 0.18 μm and HV-CMOS 0.8 μm technologies. In particular, the inductive power and data recovery stage has been fully integrated in HV-CMOS 0.8 μm technology, while adopting a step-down approach that improves power efficiency in the specific conditions of our application.
- Design of a highly integrated neurostimulation prototype using the fabricated chips and demonstrating the level of integration and miniaturization that can be achieved.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS	IV
RÉSUMÉ.....	VI
ABSTRACT	IX
TABLE DES MATIÈRES	XI
LISTE DES TABLEAUX.....	XVI
LISTE DES FIGURES.....	XVII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XXIV
LISTE DES ANNEXES	XXVII
CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Contributions doctorales	2
1.2 Organisation de la thèse	5
CHAPITRE 2 PROBLÉMATIQUE	6
2.1 Anatomie du bas appareil urinaire	7
2.1.1 La vessie.....	7
2.1.2 Le sphincter urétral.....	9
2.2 Innervation du bas appareil urinaire.....	11
2.3 Neurophysiologie de l'appareil urinaire.....	14
2.3.1 Réflexe de stockage.....	15
2.3.2 Réflexe de miction	16
2.4 Dysfonctionnement urinaire suite à une lésion de la moelle épinière.....	18
2.5 Neurostimulation du bas appareil urinaire	19
2.6 Approches expérimentales pour une neurostimulation sélective	21

2.6.1	Rhizotomie dorsale des racines sacrées	21
2.6.2	Blocage Anodique	22
2.6.3	Blocage par stimulation à haute fréquence	22
2.7	La neuromodulation	23
2.7.1	Stimulateur des nerfs sacrés « INTERSTIM »	24
2.7.2	Stimulateur des nerfs sacrés « POLYSTIM »	24
2.8	Question de recherche	25
CHAPITRE 3 REVUE DES TRAVAUX DE POINTE : NEUROSTIMULATEURS IMPLANTABLES		26
3.1	Introduction	26
3.2	Revue des travaux de pointe.....	27
3.2.1	Les approches minimalistes de neurostimulation.....	27
3.2.2	Les neurostimulateurs de plus de 100 électrodes	32
3.2.3	Les neurostimulateurs de moins de 100 électrodes	37
3.2.4	Neurostimulateurs visant la réhabilitation de fonctions urinaires	43
3.3	Aperçu général et comparaison de différents paramètres	46
3.4	Conclusion.....	49
CHAPITRE 4 OBJECTIFS DE RECHERCHE ET DÉMARCHE		50
4.1	Objectifs	50
4.2	Démarche	52
4.2.1	Expérimentation	52
4.2.2	Prototypes discrets.....	53
4.2.3	Intégration	56
4.3	Organisation des chapitres suivants	59

CHAPITRE 5	ARTICLE 1: NEW NEUROSTIMULATION AND BLOCKADE STRATEGY TO ENHANCE BLADDER VOIDING IN PARAPLEGICS	60
5.1	Résumé	60
5.2	New Neurostimulation and Blockade Strategy to Enhance Bladder Voiding in Paraplegics	61
5.2.1	Introduction	62
5.2.2	Hypothesis	64
5.2.3	Materials and Methods	66
5.2.4	Results	71
5.2.5	Discussion	75
5.2.6	Conclusion.....	77
5.2.7	Acknowledgement.....	78
CHAPITRE 6	ARTICLE 2: INTEGRATED HIGH-VOLTAGE INDUCTIVE POWER AND DATA-RECOVERY FRONT END DEDICATED TO IMPLANTABLE DEVICES	79
6.1	Résumé	79
6.2	Integrated High-Voltage Inductive Power and Data-Recovery Front End Dedicated to Implantable Devices	80
6.2.1	Introduction	81
6.2.2	Designs description	84
6.2.3	Simulation and measurement results	92
6.2.4	Conclusion.....	101
6.2.5	Acknowledgment	101
CHAPITRE 7	ARTICLE 3: TOWARD A FULLY INTEGRATED NEUROSTIMULATOR WITH INDUCTIVE POWER RECOVERY FRONT-END	102
7.1	Résumé	102

7.2	Toward A Fully Integrated Neurostimulator With Inductive Power Recovery Front-End	103
7.2.1	Introduction	104
7.2.2	Discrete components based neurostimulator	105
7.2.3	Highly-integrated neurostimulator	106
7.2.4	Experimental results	117
7.2.5	Conclusion	123
7.2.6	Acknowledgement	123
CHAPITRE 8	RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES	125
8.1	Conception d'une nouvelle puce dédiée au redresseur en pont	125
8.2	Résultats expérimentaux	127
8.2.1	Tests de fonctionnement	128
8.2.2	Mesure de puissance et calibration des sondes	130
8.2.3	Résultats de caractérisation	134
8.2.4	Analyse et discussion	137
8.2.5	Investigation du problème de verrouillage	139
8.3	Conclusion	143
CHAPITRE 9	DISCUSSION GÉNÉRALE	145
CHAPITRE 10	CONCLUSION	149
10.1	Contributions	151
10.2	Réalisations	151
10.2.1	Expérimentation	151
10.2.2	Prototypes discrets	152
10.2.3	Intégration	152
10.3	Recommandations	153

10.4 Travaux futurs	155
PUBLICATIONS	157
BIBLIOGRAPHIE	161
ANNEXES	187

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1: Revue des différents procédés de fabrication choisis pour l'intégration	47
Tableau 3.2: Revue des différents niveaux d'alimentation choisis pour l'étage de stimulation	47
Tableau 3.4: Comparatif de travaux ciblant différentes applications.....	49
Table 5.1: Summary of best stimulation strategies for each animal and achieved results.	76
Table 6.1: Postlayout simulation of the IC1 rectifier power efficiency at different input and loading conditions	94
Table 6.2: IC2 Rectifiers comparison at 13.56 MHz and three loading conditions: 0.3, 1, and 3 mA, Postlayout simulation results.....	95
Table 6.3: HV Regulators postlayout simulation (Sim.) and 10 samples measurement results (Meas.).....	99
Table 7.1: SC DC/DC converter clock setting	117
Table 7.2: The DC/DC converter output voltage versus load current at different conversion conditions	121

LISTE DES FIGURES

Figure 2-1: (a) L'appareil urinaire (tiré de [4]) et (b) les différents muscles de la vessie, de l'urètre et du plancher pelvien (adapté de [5]).	6
Figure 2-2: L'intérieur de la vessie (Gray's Anatomy of the Human Body, 1918, tiré de [11]).	8
Figure 2-3: Anatomie de la vessie et du sphincter telle que décrite par Dixon/Gosling [15] et Elbadawi [16] (adapté de [17]).	10
Figure 2-4: Organisation du système nerveux (adapté de [20]).	11
Figure 2-5: Schéma simplifié du contrôle nerveux du bas appareil urinaire (adapté de [21]).	13
Figure 2-6: Illustration détaillée de l'innervation de la vessie et de l'urètre (tiré de [22]).	14
Figure 2-7: Innervation parasymphatique, sympathique et somatique du bas appareil urinaire (adapté de [24]).	15
Figure 2-8: Illustration des réflexes de stockage d'urine et de miction (Yoshimara and de Groat, 1997, tiré de [31]).	17
Figure 2-9: Les différents sites de stimulation électrique du bas appareil urinaire (adapté de [24]).	20
Figure 3-2: Dispositifs minimalistes : (a) Stimulation inductive directe (© 2012 IEEE, [72]); (b) Stimulation par ultra-sons et électrode à gaine (© 2011 IEEE, [73]).	29
Figure 3-3: Neurostimulateur hautement intégré et minimalement invasif: (a) Schéma équivalent du circuit, (b) Microphotographie du dispositif. (© 2013 IEEE, [74])	29
Figure 3-4: Neurostimulateur miniature BION: (a) Composantes et (b) exemple d'implantation près du nerf honteux pour le traitement de l'incontinence urinaire. (© 2008 IEEE, [76])	30
Figure 3-5: Architecture modulaire pour la neurostimulation du cortex visuel avec un grand nombre de sites de stimulation (© 2007 IEEE, [80]).	32
Figure 3-6: Système de stimulation miniaturisé pour expérimentation animale: (a) Schéma expérimental; (b) Bloc diagramme et photographie du neurostimulateur. (© 2011 IEEE, [85])	33

Figure 3-7: Architecture monolithique pour un système totalement intégré et monté directement sur une matrice d'électrodes de 10 x 10: (a) Microphotographie de la puce de 4.6 x 5.4 mm ² ; (b) Vision de profil du système complet (© 2009 IEEE, [86]).	34
Figure 3-8: Architecture d'un neurostimulateur de la rétine ayant 256 canaux de stimulation (© 2010 IEEE, [93]).	35
Figure 3-9: Deux liens inductifs orthogonaux pour une séparation de la transmission de puissance de celle des données: Vue de face et vue de profil. Le flux des champs magnétiques est indiqué avec des pointillés (© 2008 IEEE, [94]).	36
Figure 3-10: Prototype implantable d'un neurostimulateur de la rétine: (a) Assemblage du système sur un PCB flexible (© 2009 IEEE, [98]); (b) Encapsulation et mise en place d'une version améliorée autour d'un globe oculaire (© 2009 IEEE, [96]).	37
Figure 3-11: Prototype à 64 canaux de stimulation et 8 canaux d'enregistrement pour neurostimulation en boucle fermée: (a) Architecture de la puce dédiée et (b) photographie de l'ensemble du système assemblé. (© 2010 IEEE, [100])	38
Figure 3-12: Implant cochléaire: (a) Schéma représentant un exemple d'implantation typique (© 2006 IEEE, [103]); (b) Photographie d'un prototype de stimulateur hautement intégré (© 2005 IEEE, [105]).	39
Figure 3-13: Stimulation de la moelle épinière: (a) Schéma d'implantation du système; (b) Bloc-diagramme d'une puce intégrant un stimulateur de 16 canaux. (© 2012 IEEE, [107])	40
Figure 3-14: (a) Étage de stimulation réalisé en composants discrets comparé à (b) un étage de stimulation intégré en technologie CMOS haute-tension. (© 2012 IEEE, [107])	40
Figure 3-15: (a) Architecture et (b) encapsulation d'un système hautement intégré pour la stimulation de la moelle épinière chez des petits animaux. (© 2012 IEEE, [109])	41
Figure 3-17: (a) Prototype de pacemaker miniature et (b) schéma d'implantation sur un rat. (© 2011 IEEE, [110])	42
Figure 3-18: Architecture d'un implant de la vessie ciblant la neurostimulation du nerf honteux. (© 2012 IEEE, [111])	43

Figure 3-19: Neurostimulateur de Medtronic : (a) Dispositif implantable InterStim II pour la neuromodulation sacrale [115]; (b) Insertion du câble d'électrodes à travers l'un des orifices du sacrum pour être positionné près des nerfs sacrés [116].	44
Figure 3-20: Neurostimulateur de Finetech Medical: (a) Système de Finetech-Brindley (ou Vocare) [117] et (b) schéma d'implantation [119].	45
Figure 4-1: Formes d'ondes de stimulation : (a) Stimulation Sélective biphasique (b) Stimulus biphasique (c) Stimulation Sélective monophasique alternée (d) Stimulus monophasique alterné [63]	52
Figure 4-2: Architecture détaillée du neurostimulateur discret NMZ ou UroStim6	53
Figure 4-3: Assemblage et encapsulation du neurostimulateur discret NMZ ou UroStim6	54
Figure 4-4: Neurostimulateur Sélectif Bilatéral (NSB) ou UroStim7 : (a) Architecture du système et (b) dimensions de l'implant encapsulé.	54
Figure 4-5: Neurostimulateur UroStim8 dédié à la nouvelle stratégie de stimulation : (a) Architecture et (b) dimensions de l'implant encapsulé.	55
Figure 4-6: Architecture d'un neurostimulateur totalement intégré.	58
Figure 5-1: Proposed neurostimulation strategy (dog model). Low-frequency stimulation is applied, unilaterally or bilaterally, to S2 or S1 sacral nerves in order to induce a satisfactory contraction of the bladder muscle. Distal selective and/or proximal complete high-frequency blockade is applied to S2 and/or S1 to eliminate direct and reflex stimulation-evoked EUS contractions.	66
Figure 5-2: Different views of the proposed and used bi-cuff electrode. The electrode is made of hydrophilic vinyl polysiloxane material. Stainless steel wires are embedded inside the cuff wall but exposed at the inner surface of the cuff. Exposed wires serve as electrode contacts. The cuff edges are attached together with a small staple. The resulting electrode can host two nerves in distinct cuffs.	69
Figure 5-3: Block diagram of the electrical stimulation setup	70
Figure 5-4: The EUS EMG activity for different blockade intensities. Low-frequency (30 Hz) stimulation is applied unilaterally to S2 nerve for 30 sec. High-frequency (1 kHz) distal	

blockade is applied for 10 sec after a delay of 5 sec. The EMG activity decays when blockade is activated. For higher blockade intensities, the EMG decay is faster and more important.	72
Figure 5-5: Stimulation sets from different animals: (a) animal 4, (b) animal 2, and (c) animal 1. “Stimulation 1” shows the response to conventional unilateral S2 low-frequency stimulation. “Stimulations 2 and 3” represent various configurations of stimulation/blockade. “Stimulation 4” is the best strategy that has been tested for that particular animal.	73
Figure 5-6: Stimulation set from animal 5. “Stimulation 1” shows the response to Right S1 nerve low-frequency stimulation that is maintained for more than 45 sec. A large second PVES rising pressure occurs after a delay of about 30 sec, while no change has been made to the stimulation setup. Adding blockade as in "Stimulations 2 and 3" makes it an efficient strategy in this case.	74
Figure 6-1: Inductive power recovery with simple shunt regulation.	82
Figure 6-2: Inductive power-recovery topologies. (a) Step up. (b) Step down.....	82
Figure 6-3: Proposed power-recovery topology with integrated IC1.	85
Figure 6-4: Proposed power and data-recovery topology with integrated IC2.	85
Figure 6-5: Schematic of the voltage-doubler rectifier in IC2.	87
Figure 6-6: Functional blocks used in Figures 5 and 7 (a) “ $DC_{out} - V_{th}$ ”, (b) “ $\max(AC_{in}, V_H)$ ”, (c) “ $GND + V_{th}$ ”, (d) “ $\min(AC_{in}, V_L)$ ”.....	87
Figure 6-7: Schematic of the bridge rectifier in IC2.	89
Figure 6-8: Schematic of the HV series regulator in IC1 with reference and startup circuit.	91
Figure 6-9: Micrographs of (a) IC1 and (b) IC2.	93
Figure 6-10: Postlayout simulation of (a) the voltage-doubler and (b) bridge rectifiers in IC2. ...	95
Figure 6-11: IC2 Rectifiers power efficiency postlayout simulation results.	96
Figure 6-12: Oscilloscope capture of the voltage-doubler rectifier at 13.56 MHz & 15 V _{peak-to-peak} single-ended input and 1 mA & 1 μ F output load	97

Figure 6-13: Oscilloscope capture of the bridge rectifier at 13.56 MHz & 15 V _{peak} differential input and 1 mA & 1 μ F output load	97
Figure 6-14: IC2 rectifiers' (a) voltage conversion ratio and (b) output ripple as well as postlayout simulation and measurement results.....	98
Figure 6-15: Oscilloscope capture of the HV regulators startup with a maximum input voltage step.	100
Figure 7-1: Power and data recovery front-end in discrete components based neurostimulator.	105
Figure 7-2: Architecture of the highly-integrated neurostimulator.	107
Figure 7-3: Block diagram of IC1.	107
Figure 7-4: Block diagram of IC2.	108
Figure 7-5: Block diagram of IC3.	108
Figure 7-6: Schematic of the HV bridge rectifier in IC1.	112
Figure 7-7: Schematic of the voltage limiter.....	113
Figure 7-8: Simulation of the voltage limiter I/V characteristic at different clamp thresholds. ..	113
Figure 7-9: Schematic of the OOK demodulator and Manchester decoder.	114
Figure 7-10: The DC/DC converter core (a) schematic and its configuration at charging (CLK1=GND, CLK2=VPP) and discharging (CLK1=VPP, CLK2= GND) phases for step-down ratios of (b) 1/3, (c) 2/3, and (d) 1/2.....	116
Figure 7-11: Micrographs of (a) IC1, (b) IC2, and (c) IC3.....	118
Figure 7-12: Oscilloscope capture of the bridge rectifier in IC1 at 1-mA and 1- μ F output load.....	118
Figure 7-13: Oscilloscope captures of data recovery. (a) OOK demodulation. (b) Manchester decoding.	119
Figure 7-14: Oscilloscope capture of the DC/DC converter (a) start-up with 12 V input step, and (b) worst case output ripple (~50 mV peak-to-peak).	120

Figure 7-15: The DC/DC converter power efficiency vs load current at different conversion settings (Conditions: 1 μ F output load, 50 kHz switching frequency, 200 nF flying capacitors).	121
Figure 7-16: Discrete components based neurostimulator's PCB (\varnothing 38 mm) with power and data recovery front-end area encircled.....	124
Figure 7-17: Highly-integrated neurostimulator's PCB (\varnothing 21 mm) and proposed packaging dimensions in case of a larger coil (\varnothing 38 mm).	124
Figure 8-1: Schéma de la dernière version du redresseur en pont	125
Figure 8-2: Vue en coupe simplifiée de transistors PMOS et NMOS isolé en technologie CMOS 0.8 μ m 20V	127
Figure 8-3: (a) Dessin des masques de fabrication et (b) microphotographie de la puce.	128
Figure 8-4: Captures d'oscilloscope illustrant le fonctionnement du redresseur avec une charge de (a) 1 mA et (b) 10 mA.....	129
Figure 8-5: Captures d'oscilloscope illustrant l'impact de la protection ESD sur le fonctionnement du redresseur : (a) sans plot ESD (b) avec 1 plot ESD connecté à une entrée	129
Figure 8-6: Captures d'oscilloscope illustrant la calibration des sondes P6251 et CT6 : (a) avant et (b) après calibration.....	133
Figure 8-7: Captures d'oscilloscope illustrant la calibration des sondes TCP312 et CT6 : (a) avant et (b) après calibration.....	133
Figure 8-8: Sensibilité de la mesure de la puissance d'entrée par rapport à l'ajustement du délai de propagation (deskew) entre la sonde de courant et la sonde de tension	134
Figure 8-9: (a) Puissance d'entrée et (b) puissance de sortie du redresseur en fonction de la charge	135
Figure 8-10: (a) Efficacité de puissance et (b) taux de conversion de la tension du redresseur en fonction de la charge	135

Figure 8-11: (a) Tension DC et (b) amplitude d'ondulation de la sortie du redresseur en fonction de la charge.....	136
Figure 8-12: Redresseur : (a) Efficacité de puissance en fonction du taux de conversion de la tension (b) Résistance de charge et résistance d'entrée du redresseur en fonction du courant de sortie	138
Figure 8-13: Lien inductif : (a) Model électrique (b) Circuit Thevenin équivalent du secondaire	138
Figure 8-14: Efficacité de puissance du redresseur lorsque la tension de grille est appliquée de l'extérieur	140
Figure 8-15: Vue en coupe simplifiée illustrant un thyristor parasite potentiel découlant de la structure de transistors PMOS et NMOS non-isolé en technologie CMOS 0.8 μm 20V	141
Figure 8-16: Schéma du thyristor parasite : (a) relativement à la Figure 8-15, (b) dans le cas d'un inverseur, et (c) dans le cas du redresseur du chapitre précédent	142
Figure 8-17: Vue en coupe simplifiée d'un transistor LDMOS dans la technologie CMOS 0.8 μm	143

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ASIC	circuit intégré spécifique
BiCMOS	technologie combinant transistors bipolaires et CMOS
C08E	technologie HV-CMOS 0.8 μm a 20 V de Teledyne DALSA
C08G	technologie HV-CMOS 0.8 μm a 300 V de Teledyne DALSA
CAN	convertisseur analogique à numérique
CAP	potentiel d'action composé
CIP	charge injectée par phase
CMOS	semiconducteur complémentaire à l'oxyde de métal
CNA	convertisseur numérique à analogique
CNS	système nerveux central
DBS	stimulation profonde du cerveau
DC/DC	convertisseur de niveaux de tensions DC
Deskew	ajustement du délai de propagation total d'un canal d'oscilloscope
DH	hyperréflexie du détrusor
DIP40	boitier à 40 pattes de connexion
DRG	ganglion de la racine dorsale
DSD	dyssynergie entre le détrusor et le sphincter externe
EMG	électromyogramme
ESD	décharge électrostatique
EUS	sphincter urétrale externe
FDA	agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FPGA	matrice pré-diffusée programmable par l'utilisateur

HV	haute tension
HV-CMOS	technologie CMOS a haute-tension
I/O	entrée/sortie
IC	circuit intégré
IMLC	colonne cellulaire intermediolatérale
ISM	bande de fréquence industrielle, scientifique et médicale
ISP	In-System Programming
LDMOS	transistor MOS à diffusion latérale
LDO	régulateur à faible chute de tension
NMD	neurostimulateur mixte discret (UroStim5)
NMZ	neurostimulateur avec mesure d'impédance (UroStim6)
NSB	neurostimulateur sélectif bilatéral (UroStim7)
NSP	neurostimulateur sélectif et permanent (UroStim3)
ON	noyau d'onuf (dans Figure 1-8(c))
PCB	carte de circuits imprimé
PURA	pression intra-urétrale
PVES	pression intra-vésicale
SC	à capacité commutée
SCI	lésion de la moelle épinière
SCS	stimulation de la moelle épinière
SMA	alliage à mémoire de forme
SNS	stimulation des nerfs sacrés
SPN	noyau parasympathique sacré
SPC	routine d'auto-compensation d'oscilloscope

V_{ds}	tension drain-source
V_{gs}	tension grille-source
VNS	stimulation du nerf pneumogastrique
V_{th}	tension de seuil

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE A – NEW NEUROSTIMULATION STRATEGY AND CORRESPONDING IMPLANTABLE DEVICE TO ENHANCE BLADDER FUNCTIONS	187
---	-----

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

Une lésion de la moelle épinière est un problème dévastateur médicalement et socialement. Selon le type et l'emplacement de la lésion, divers degrés de dysfonctionnements du système urinaire peuvent en découler. En particulier, un état d'obstruction fonctionnelle de la vessie induit une forte pression intravésicale à chacune des contractions réflexes et peut potentiellement endommager le haut appareil urinaire.

Cette thèse se penche sur l'amélioration de l'option thérapeutique basée sur la neurostimulation. Il s'agit principalement de l'activation des fibres motrices qui innervent le muscle de la vessie pour déclencher une contraction, augmenter la pression intravésicale ponctuellement et ainsi évacuer l'urine. La stimulation électrique peut être appliquée aux neurones fonctionnels au dessous du niveau de la lésion. En particulier, la stimulation des racines nerveuses sacrées, est privilégiée car elles longent la moelle épinière sur une distance suffisante pour offrir un accès facile pour l'implantation d'électrodes. Cependant, chez l'humain, la racine S3 qui innerve principalement le muscle de la vessie, innerve également les muscles du plancher pelvien et notamment le sphincter. Par conséquent, une stimulation conventionnelle de cette racine, entraîne une activation simultanée de la vessie et du sphincter, ou en d'autres termes une dyssynergie.

Dans ce contexte, nous proposons dans cette thèse une nouvelle stratégie de stimulation multisite appliquée aux racines sacrées, et basée sur le blocage de la conduction des nerfs à l'aide d'une stimulation à haute fréquence comme alternative à la rhizotomie (section de certains nerfs). Cette approche permettrait une meilleure miction en augmentant sélectivement la contraction de la vessie et en diminuant la dyssynergie. Dans l'objectif de tester la stratégie de neurostimulation proposée avec des expériences animales en phase chronique, un dispositif de neurostimulation implantable est requis. Un prototype discret implémentant cette stratégie de stimulation a été réalisé en utilisant uniquement des composants discrets disponibles commercialement. Cependant, une plus grande intégration du neurostimulateur devient de plus en plus nécessaire à des fins de miniaturisation, de réduction de consommation de puissance, et d'augmentation du nombre de canaux de stimulation. Comme première étape vers une intégration totale, nous proposons la conception d'un neurostimulateur hautement intégré basé sur trois circuits intégrés,

dédiés et fabriqués en technologie CMOS haute-tension, ainsi qu'un FPGA miniature à faible puissance et disponible commercialement. En utilisant une approche basée sur un convertisseur abaisseur de tension, où la tension induite est laissée libre jusqu'à 20 V, l'étage d'entrée de récupération de puissance inductive et de données est totalement intégré.

1.1 Contributions doctorales

Les contributions doctorales que nous revendiquons principalement dans cette thèse sont les suivantes :

1) Nouvelle stratégie de neurostimulation pour améliorer la miction chez les paraplégiques.

Cette contribution a été décrite dans l'article publié suivant:

[1] F. Mounaim, E. Elzayat, M. Sawan, J. Corcos, and M.M. Elhilali, "New neurostimulation and blockade strategy to enhance bladder voiding in paraplegics," *Contemporary Engineering Sciences, Hikari Ltd*, vol. 3, no. 7, pp. 321–337, Sept. 2010.

- Nous avons revu les principales techniques de neurostimulation qui ont été investiguées dans le passé avec pour finalité l'amélioration de la sélectivité afin de réduire la dyssynergie entre la vessie et le sphincter. Notamment, la rhizotomie, le blocage anodique et le blocage par stimulation à haute fréquence sont des approches qui souffrent de plusieurs inconvénients tels qu'une miction non-physiologique, la nécessité d'injection d'une grande quantité de charge électrique, et/ou un fort volume résiduel d'urine. Le seul neurostimulateur implantable commercialisé, ciblant l'amélioration de la miction et ayant obtenu des résultats satisfaisants, nécessite une rhizotomie. Cependant, celle-ci est irréversible et peut abolir les réflexes sexuels, de défécation ainsi que les sensations sacrales si encore présents dans le cas de lésions incomplètes.
- Nous avons porté notre attention sur la technique de blocage par stimulation à haute fréquence et analysé différents résultats disponibles dans la littérature pour clarifier le mécanisme d'inhibition ainsi obtenu en fonction des paramètres de stimulation.
- À la suite de cette analyse, nous avons formulé l'hypothèse suivante : L'utilisation d'une forme d'onde alternative avec des paramètres optimums permet le blocage de l'activité du nerf (motrice et/ou sensorielle), qui peut être complète (toutes les fibres nerveuses) ou partielle (les grosses fibres uniquement). Si le blocage est complet, l'effet serait équivalent à

celui d'une rhizotomie mais en étant contrôlé et totalement réversible. Si le blocage est partiel, une stimulation sélective peut être réalisée en bloquant les grosses fibres nerveuses.

- Nous avons proposé une nouvelle stratégie de neurostimulation multisite basée sur cette hypothèse et qui permettrait, sans avoir recours à une rhizotomie, d'augmenter la sélectivité de la contraction de la vessie en atténuant la dyssynergie du sphincter. À notre connaissance une telle stratégie n'a pas été testée dans le cas particulier des racines nerveuses sacrées.
- Nous avons mené des expériences animales en phase aigue, qui ont permis d'évaluer cette nouvelle stratégie. Un blocage à haute-fréquence (1 kHz) combiné à une stimulation basse-fréquence (30 Hz) a augmenté la différence de pression intra-vésicale/intra-urétrale moyenne jusqu'à 53 cmH₂O et a réduit la pression intra-urétrale moyenne jusqu'à hauteur de 86 % relativement au niveau de référence.
- Dans ce contexte, nous avons également proposé une nouvelle conception d'électrode à double gaine, qui a été développée et conçue sur mesure pour être enroulée autour de deux nerfs à l'aide de gaines distinctes.

2) Étage de récupération d'énergie inductive totalement intégré à l'aide d'une technologie CMOS haute-tension et en adoptant une approche abaisseuse de tension non-conventionnelle qui permet d'améliorer l'efficacité énergétique dans les conditions de notre application. Cette contribution a été décrite dans les articles publiés suivants:

[2] F. Mounaim and M. Sawan, "Integrated high-voltage inductive power and data-recovery front end dedicated to implantable devices," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 5, no. 3, pp. 283-291, June 2011.

[3] F. Mounaim and M. Sawan, "Toward A Fully Integrated Neurostimulator With Inductive Power Recovery Front-End," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 6, no. 4, pp. 309-318, Aug. 2012.

- Nous avons présenté la limitation et la faible efficacité de l'architecture de récupération d'énergie inductive basée sur un simple régulateur shunt.

- Le besoin d'une haute tension pour la stimulation nécessite un système à double alimentation. Nous avons comparé deux architectures basées sur une conversion DC/DC, l'une étant élévatrice de tension et l'autre abaisseuse de tension. Si la première est assez conventionnelle, nous avons opté pour la seconde. En effet, nous avons démontré que l'approche abaisseuse de tension peut théoriquement être plus efficace dans les conditions de notre application et en supposant un minimum d'efficacité du convertisseur.
- Nous avons également proposé de ne pas limiter la tension inductive en utilisant une technologie haute-tension. L'avantage est que l'excès de puissance inductive se traduit en charge additionnelle qui peut être stockée par un condensateur, au lieu de court-circuiter vers la masse un excès de courant comme ce serait le cas avec le régulateur shunt. Cette charge additionnelle peut être utilisée, si nécessaire, pour stimuler avec des impulsions de courant d'intensité plus élevée pendant une certaine durée, et ce, sans puissance inductive supplémentaire.
- Nous avons donc proposé l'utilisation d'une technologie CMOS à haute tension afin d'intégrer totalement l'étage d'entrée de récupération d'énergie inductive et de données, tout en adoptant une approche abaisseuse de tension, où la tension inductive est laissée libre.
- Nous avons présenté la conception, la simulation et la caractérisation de circuits intégrés dédiés incluant un redresseur, un limiteur de tension à 20 V, un régulateur série ajustable (5 à 12 V), un convertisseur DC/DC abaisseur de tension, ainsi qu'un circuit de récupération de données.
- Nous avons démontré par des simulations et par des mesures qu'un pont redresseur est plus avantageux qu'un doubleur de tension dans les conditions de notre application.
- Nous avons démontré par des mesures que l'architecture proposée et basée sur un convertisseur abaisseur de tension, est plus avantageuse que celle basée sur un convertisseur élévateur de tension. En effet, le convertisseur DC/DC abaisseur de tension atteint plus de 86% d'efficacité de puissance au point d'opération nominal alors qu'un minimum de 40% seulement était suffisant.

1.2 Organisation de la thèse

Le chapitre 2 présente d'abord des notions d'anatomie, d'innervation et de neurophysiologie de l'appareil urinaire, qui seront nécessaires pour une meilleure compréhension. La problématique du dysfonctionnement urinaire suite à une lésion de la moelle épinière, les différentes approches expérimentales pour une neurostimulation sélective ainsi que notre question de recherche, seront également décrites dans ce chapitre.

Le chapitre 3 propose une revue des travaux de pointe autour des neurostimulateurs implantables en général. Cela permettra de situer la complexité d'implémentation nécessaire d'un neurostimulateur dans notre cas.

Le chapitre 4 fixe les objectifs de cette recherche ainsi que la démarche adoptée puisque ces travaux impliquent plusieurs facettes, notamment l'expérimentation animale, les prototypes discrets et l'intégration.

Le chapitre 5 porte sur la nouvelle stratégie de neurostimulation proposée pour améliorer la miction chez les paraplégiques. L'annexe A à la fin de cette thèse, décrit le neurostimulateur implantable qui lui est dédié et qui a été réalisé avec des composants discrets uniquement.

Le chapitre 6 décrit l'intégration de l'étage de récupération d'énergie inductive et des données.

Le chapitre 7 complète la description de ces travaux d'intégration et propose un neurostimulateur hybride et hautement intégré en utilisant les puces réalisées.

Le chapitre 8 présente des résultats complémentaires incluant la conception d'une dernière version de redresseur et l'investigation d'un problème de verrouillage observé dans de précédentes versions.

Enfin, le chapitre 9 aborde une discussion générale avant de clôturer avec le chapitre 10 qui synthétise nos contributions, réalisations, et recommandations ainsi que nos suggestions pour des travaux futurs.

CHAPITRE 2 PROBLÉMATIQUE

L'appareil urinaire se situe dans la cavité abdominale et regroupe des organes et des structures tels que les reins, les uretères, la vessie et l'urètre (Figure 2-1: (a)). Son principal rôle est d'assurer l'homéostasie de l'organisme en régulant la composition du sang et en évacuant toute substance excédentaire ou toxique. Ainsi, en filtrant le sang, les reins produisent l'urine qui est aussitôt acheminée par les uretères vers la vessie pour y être stockée et évacuée périodiquement selon la convenance sociale de l'individu. L'urètre est le dernier conduit menant l'urine à l'extérieur du corps avec un écoulement contrôlé par des sphincters.

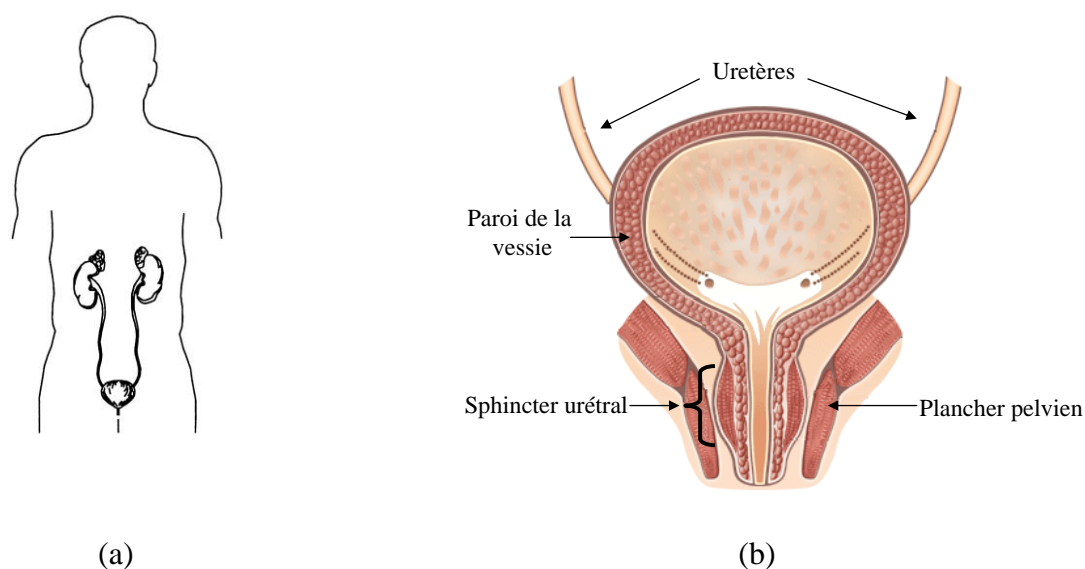


Figure 2-1: (a) L'appareil urinaire (tiré de [4]) et (b) les différents muscles de la vessie, de l'urètre et du plancher pelvien (adapté de [5]).

Ce chapitre présente une introduction à l'anatomie, l'innervation et la neurophysiologie de l'appareil urinaire. Dans le contexte de notre recherche nous nous limiterons à l'étude du bas appareil urinaire qui regroupe la vessie et l'urètre uniquement. La problématique des dysfonctionnements urinaires suite à une lésion de la moelle épinière sera décrite. L'option thérapeutique basée sur la neurostimulation sera alors présentée avec ses différentes approches expérimentales. Finalement, notre question de recherche sera formulée.

2.1 Anatomie du bas appareil urinaire

Le bas appareil urinaire se situe derrière l'os pubien et possède deux fonctions majeures que sont le stockage et l'évacuation d'urine. Géométriquement, la vessie peut être divisée en deux régions distinctes : un dôme et une base. La base de la vessie est la région qui se trouve entre les orifices uretères et le col de la vessie. Le col est défini comme étant la partie inférieure qui mène vers l'urètre [6]. L'urètre est un tube musculaire qui s'étend du col de la vessie vers le méat urinaire externe (Figure 2-1: (b)). Les muscles urétraux, en vertu de leur configuration, sont impliqués dans deux mécanismes de fermeture distincts. L'un opère à un niveau proche de la vessie alors que l'autre se situe au niveau du diaphragme urogénital. La coordination entre ces deux mécanismes et la musculature de la vessie est essentielle pour le maintien de la continence et pour le contrôle adéquat du processus de miction.

2.1.1 La vessie

La vessie est constituée de tissus conjonctifs et d'épithéliums, de muscles à fibres lisses, et de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Toutes ces composantes sont capables de s'allonger quand la vessie se dilate et de se raccourcir ou se replier quand la vessie se contracte. Cette propriété viscoélastique de la vessie est importante pour une compliance normale de la vessie, ou en d'autres termes, une capacité maximale de stockage d'urine avec une faible augmentation de sa pression interne. A l'état dilaté, le muscle de la vessie prend une forme creuse servant de réservoir pour le stockage d'urine [6]. A l'état contracté, la vessie vide prend la forme d'un tétraèdre dont la surface interne est couverte de replis muqueux. La vessie contractée possède quatre surfaces distinctes : une surface supérieure, une base ou surface postérieure et deux surfaces inféro-latérales [7]. L'anatomie de la musculature de la vessie est très complexe (Figure 2-2 et Figure 2-3). Il est fréquent de la décrire comme possédant trois couches musculaires : une couche interne longitudinale, une couche intermédiaire circulaire et une tunique externe longitudinale. Mais en réalité, il n'est pas possible de faire ces distinctions sur la majorité de la vessie. Classiquement, la musculature de la vessie est divisée en deux zones : le détrusor et le trigone.

2.1.1.1 Le muscle Détrusor

L'ensemble de la musculature du dôme de la vessie nommé détrusor, est constitué par l'entrecroisement de fibres musculaires lisses dont l'arrangement a été le sujet de grands débats. Certains auteurs ont affirmé qu'il n'y a pas vraiment de séparation en trois couches mais plutôt une seule dont les faisceaux musculaires poursuivent diverses directions. Cependant, près du col de la vessie, l'examen microscopique du détrusor montre effectivement un arrangement des fibres en couches distinctes tel que décrit précédemment [8], [9]. A ce niveau, la couche longitudinale interne située sous la muqueuse vésicale s'étend pour se confondre avec celle de l'urètre. Cette vue est partagée par Gosling et al. qui affirme que cela convient parfaitement pour induire une réduction dans toutes les dimensions de la vessie lorsqu'elle se contracte [10].

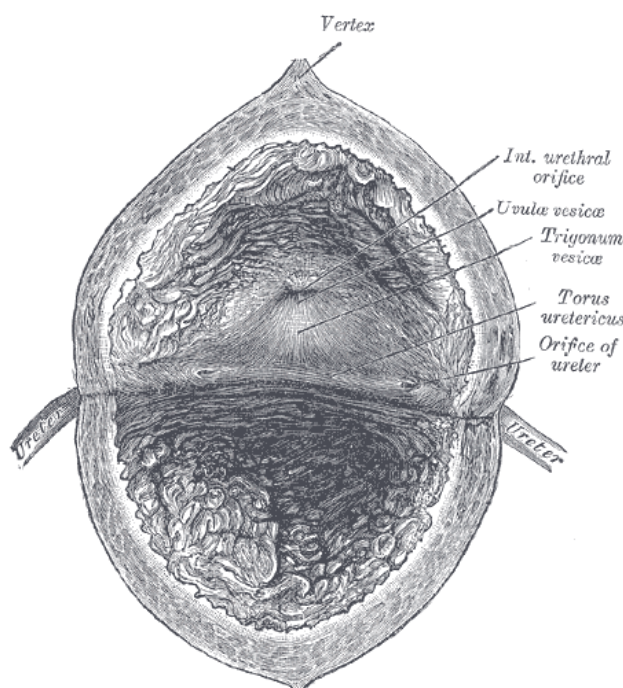


Figure 2-2: L'intérieur de la vessie (Gray's Anatomy of the Human Body, 1918, tiré de [11]).

2.1.1.2 Le muscle Trigonal

Le trigone se compose de deux couches musculaires lisses distinctes qui se superposent sur le muscle détrusor, l'une superficielle, l'autre profonde. La couche superficielle est une

continuation directe des muscles urétéraux [8]. Ces fibres continuent de manière ininterrompue dans le trigone, s'arrêtent au niveau du sphincter externe chez l'homme mais continuent tout au long de l'urètre chez la femme. La couche profonde est une continuation directe de la gaine de Waldeyer qui est une structure fibro-musculaire qui entoure complètement l'urètre. Elle forme une couche triangulaire de muscles qui accueille également des contributions variables du muscle détrusor. Ces deux couches du trigone sont d'origine embryologique distincte de celle du détrusor mais lui restent étroitement liées à cause de ses contributions.

2.1.2 Le sphincter urétral

Afin que la continence soit maintenue, la pression de l'urètre doit dépasser la pression intravésicale. Il n'y a pas d'emplacement anatomique spécifique pour cette pression critique mais au contraire elle peut se situer n'importe où le long de l'urètre.

2.1.2.1 Le sphincter interne à muscle lisse

Le sphincter interne est un muscle lisse comprenant le col de la vessie ainsi que le court segment proximal de l'urètre (Figure 2-3). C'est l'une des régions les plus controversées en urologie par rapport à son existence même [9], [10], [12]. Certains auteurs ont avancé l'idée d'un sphincter physiologique. La présence d'une fonction sphinctérienne interne a été attribuée à l'abondance de fibres élastiques entre les cellules musculaires lisses. Avec le remplissage progressif de la vessie, ces fibres affectent l'arrangement anatomique du muscle lisse et augmentent son tonus afin de maintenir la pression de l'urètre supérieure à la pression intravésicale. Lors de la miction, ce tonus décroît dramatiquement avec le raccourcissement du segment proximal de l'urètre suite à la contraction de la couche interne longitudinale. Il en résulte l'ouverture du col de la vessie qui prend alors la forme d'un entonnoir [7], [13].

2.1.2.2 Le sphincter externe à muscle strié

Le sphincter strié présente une configuration en fer à cheval avec un développement postérieur incomplet. Il possède deux composantes. La composante extrinsèque, ou muscle périurétral, est structurellement séparée de l'urètre et représente une partie du muscle releveur de l'anus. Cette portion périurétral encercle la membrane urétrale et se situe dans le triangle urogénital du diaphragme pelvien [14]. Elle est séparée de la paroi urétrale par un plan de tissus

conjonctifs. Les fibres musculaires rapides, qui sont abondamment distribuées dans le muscle périurétral, sont capables de produire des contractions rapides du sphincter externe pour interrompre le flot urinaire ou bien pour maintenir la continence lors d'élévation soudaine de la pression intra-abdominale [7], [13], [14].

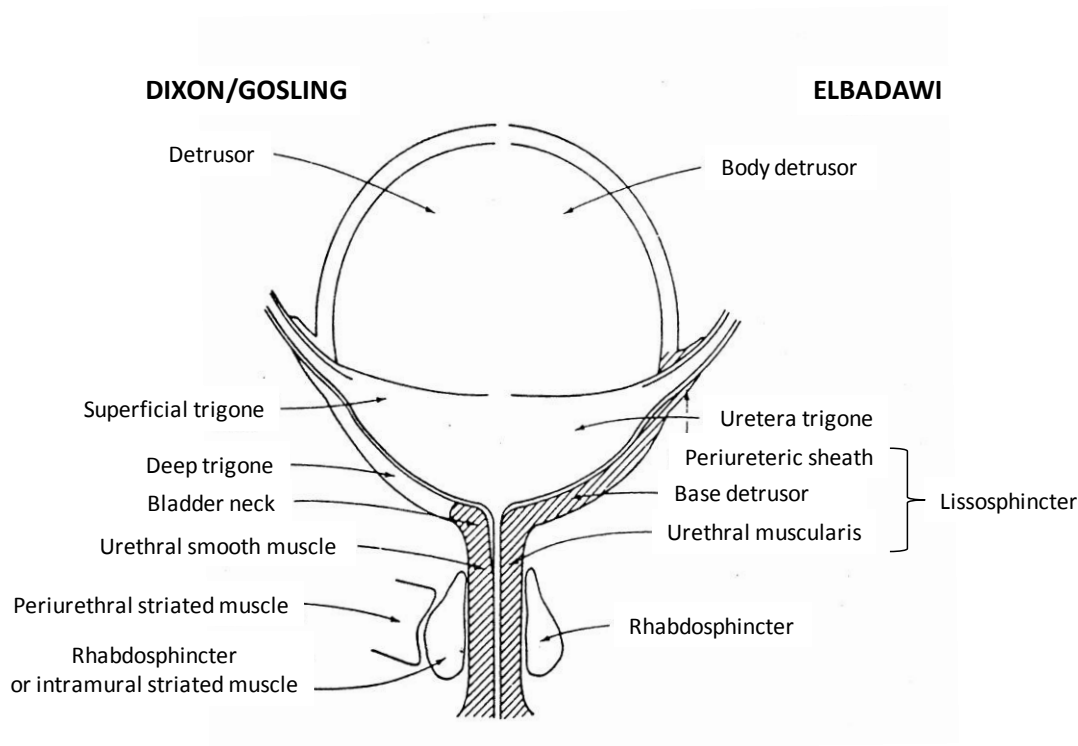


Figure 2-3: Anatomie de la vessie et du sphincter telle que décrite par Dixon/Gosling [15] et Elbadawi [16] (adapté de [17]).

La composante intrinsèque également appelée rhabdosphincter, se situe autour de la membrane urétérale chez l'homme et autour du segment intermédiaire de l'urètre chez la femme. Elle a été ignorée pendant plusieurs années par les livres d'anatomie qui considéraient la partie externe comme étant l'unique composante et ignoraient la fonctionnalité plus importante du rhabdosphincter [18], [16]. Elle est différente de la composante extrinsèque par le fait d'avoir une innervation différente ainsi que des fibres musculaires lentes avec un diamètre deux fois plus petit. Malgré la divergence entre les auteurs concernant la distribution exacte de ces fibres, il est convenu que les fibres à contraction lente sont résistantes à la fatigue et contribuent par conséquent à maintenir le tonus de l'urètre et la continence au repos [10], [15], [16]. Des études

récentes suggèrent l'hypothèse que les sphincters internes et externes ne fonctionnent pas indépendamment mais plutôt comme une même entité sphinctérienne s'étendant de la membrane urétére jusqu'à la base de la vessie [19].

2.2 Innervation du bas appareil urinaire

Les muscles du bas appareil urinaire sont contrôlés et coordonnés par le système nerveux. L'innervation de la vessie et de l'urètre est compliquée. Nous commencerons donc par une introduction sur le système nerveux [10].

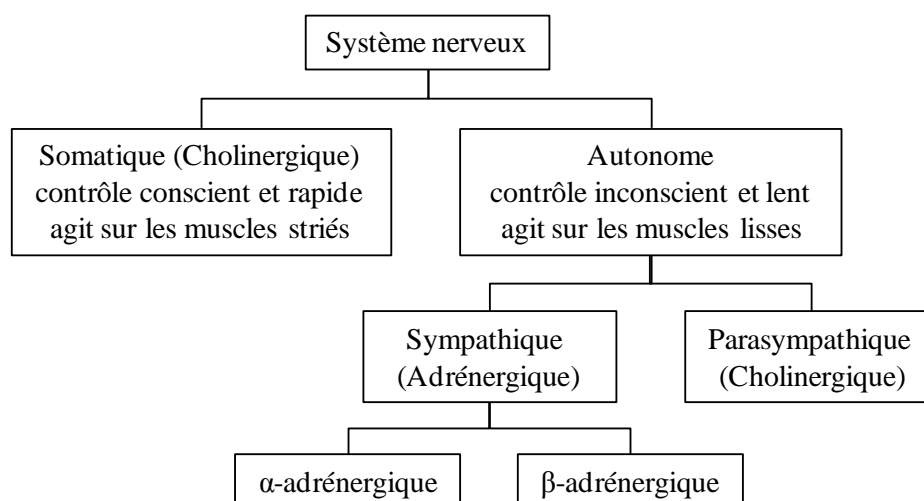


Figure 2-4: Organisation du système nerveux (adapté de [20]).

Les muscles striés, dans plusieurs parties du corps humain, sont sous contrôle conscient grâce au système nerveux somatique qui agit rapidement. Par contre, les muscles lisses à action plus lente sont contrôlés inconsciemment à l'aide du système nerveux autonome. Ce dernier peut être divisé en deux branches, sympathique et parasympathique. Plusieurs muscles lisses possèdent une activité oscillatoire spontanée et reçoivent une innervation de ces deux branches qui modifient cette activité de différentes manières. Ces branches sont parfois référées par le nom des transmetteurs chimiques avec lesquelles les signaux sont transmis du nerf vers le muscle. Les systèmes somatique et parasympathique sont cholinergiques et ont l'acétylcholine comme transmetteur. Le système sympathique quant à lui, est adrénargique avec la noradrénaline comme

transmetteur. La branche sympathique elle-même du système autonome peut être divisée en deux sous branches nommées respectivement α -adrénergique et β -adrénergique, qui peuvent avoir différents effets et peuvent agir en différents endroits du même organe (Figure 2-4).

Pour activer, inhiber ou affecter de toute autre manière un organe, ce système lui achemine des impulsions nerveuses motrices ou efférentes provenant du système nerveux central représenté par la moelle épinière et le cerveau. Dans le sens inverse, pour renseigner le système nerveux central sur la condition d'un organe, le système transporte des impulsions afférentes contenant des informations sensorielles. Les impulsions efférentes et afférentes sont transportées par différentes fibres mais parcourent généralement les mêmes voies nerveuses. Un nerf est donc en réalité un faisceau de fibres nerveuses qui transportent des signaux bidirectionnels formant ainsi diverses boucles de contre-réaction.

Comme plusieurs autres muscles lisses, le muscle détrusor de la vessie présente une activité mécanique spontanée. Cependant, une contraction soutenue et coordonnée ne se produit normalement pas sans une stimulation externe. Cette contraction observée lors de la miction est produite par la stimulation du détrusor par les impulsions motrices des nerfs pelviens. Ces nerfs appartiennent à la branche parasympathique et proviennent de la partie inférieure ou sacrée de la moelle épinière (Figure 2-5). Lors de la miction, une partie de l'urètre et des muscles striés périurétraux se relâchent également pour permettre et faciliter le flot urinaire. Ces muscles urétraux reçoivent aussi une innervation parasympathique via les nerfs pelviens qui vraisemblablement inhibent leur contraction soutenue quand le détrusor est stimulé pour se contracter. La simultanéité de la contraction du détrusor et de la relaxation d'une partie des muscles périurétraux correspond au réflexe de miction qui est coordonné dans un centre neuronal de miction au sein de la partie sacrée de la moelle épinière. Ce réflexe est déclenché par une rétroaction sensorielle acheminée par le nerf pelvien et provenant de la paroi de la vessie mais plus précisément des mécanorécepteurs qui sont stimulés au fur et à mesure que la vessie se remplit d'urine. Si cette boucle de rétroaction était la seule innervation active, la miction se produirait automatiquement à un certain volume de la vessie quand le signal des récepteurs atteint un certain seuil de déclenchement. Cela peut en effet être le cas chez les nouveaux-nés ou chez des patients avec certains types de lésions de la moelle épinière. Cependant, le centre spinal coordonnant ce réflexe est également le sujet d'un contrôle volontaire acquis, descendant du cerveau via la moelle épinière et qui ajuste le seuil de déclenchement du réflexe. Par conséquent

le volume de la vessie au moment auquel se produit la miction peut être contrôlé volontairement mais jusqu'à une certaine limite évidemment.

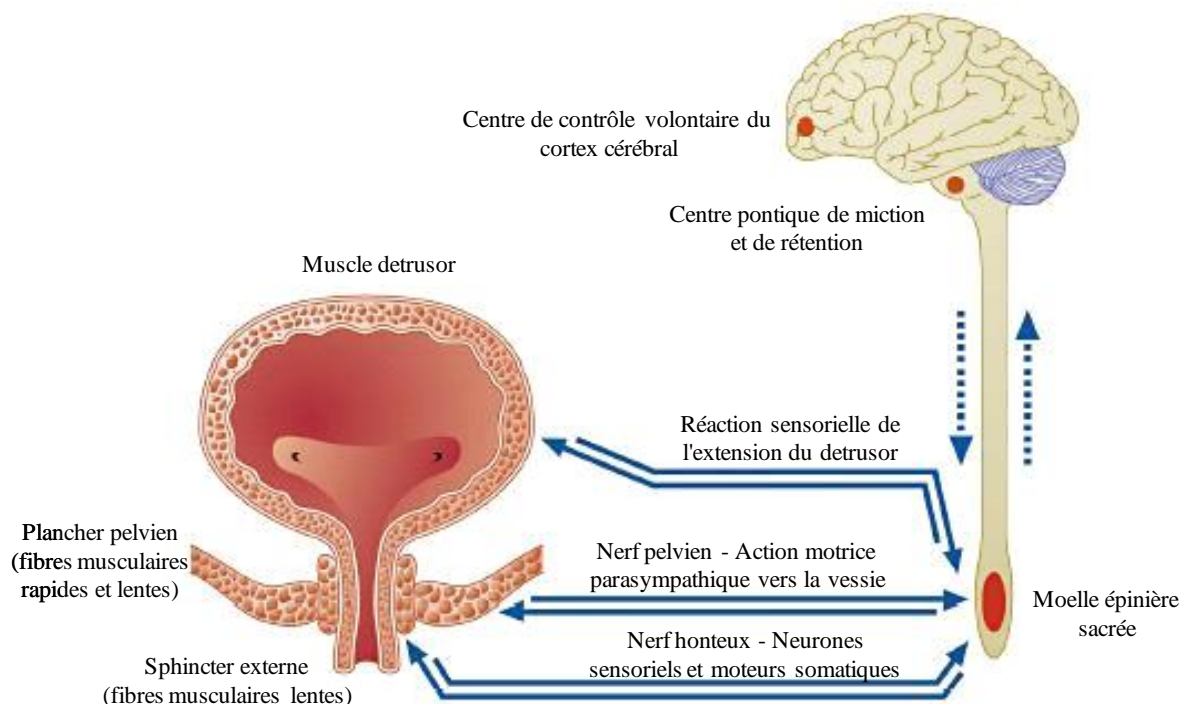


Figure 2-5: Schéma simplifié du contrôle nerveux du bas appareil urinaire (adapté de [21]).

La vessie et l'urètre sont également influencés par la branche sympathique du système nerveux autonome via les nerfs hypogastriques qui proviennent d'une partie proche du milieu (thoracique/lombaire) de la moelle épinière (Figure 2-6). Les signaux efférents sympathiques inhibent la contraction du détrusor entre les mictions et gardent l'urètre fermé par la stimulation du muscle lisse de l'urètre. Les deux sous branches α - et β -adrénergique sont apparemment impliquées. Cependant il y a relativement peu d'innervation sympathique directe du muscle lisse de la vessie ou de l'urètre. Il est donc fort probable que la branche sympathique agisse indirectement via l'innervation parasympathique à l'aide d'interconnexions entre ces deux branches (ganglions). Les muscles du sphincter périurétral peuvent être consciemment stimulés pour se contracter grâce au système nerveux somatique via les nerfs honteux. Ceux-ci proviennent, comme les nerfs pelviens, de la partie sacrée de la moelle et peuvent également jouer un rôle dans le réflexe de miction.

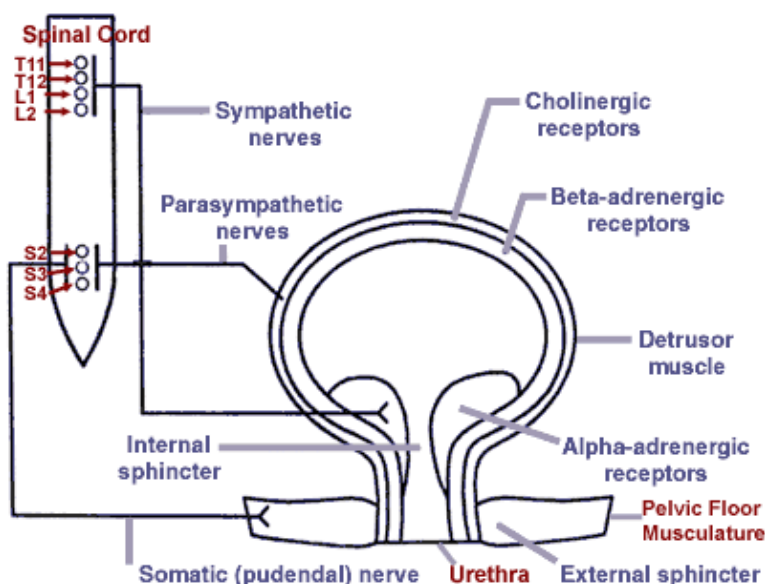


Figure 2-6: Illustration détaillée de l'innervation de la vessie et de l'urètre (tiré de [22]).

Les nerfs périphériques prennent leur origine dans la moelle épinière et innervent les muscles, les organes sensitifs ou toute autre structure. Les fibres efférentes se connectent à la moelle épinière par les racines antérieures alors que les fibres afférentes se connectent par les racines postérieures. La Figure 2-7 schématise et résume les différentes innervations parasympathique, sympathique et somatique du bas appareil urinaire. Le centre de miction dans la moelle épinière est principalement localisé entre le second et quatrième segment sacral chez les humains [23] (Figure 2-6).

2.3 Neurophysiologie de l'appareil urinaire

La vessie et l'urètre servent principalement deux fonctions : le stockage d'urine à faible pression et sans fuite, et l'évacuation périodique d'urine avec une contraction de la vessie et une relaxation de l'urètre en synergie de manière à obtenir une miction à faible pression. Ces deux processus impliquent une grande coordination d'événements neuronaux dans la périphérie autonome, somatique et dans le système nerveux central (CNS).

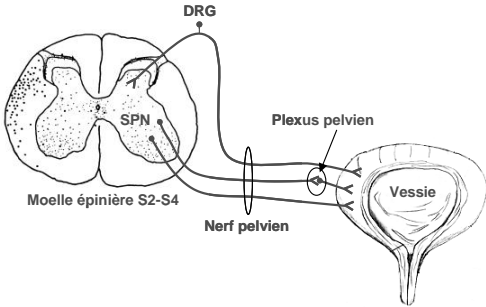
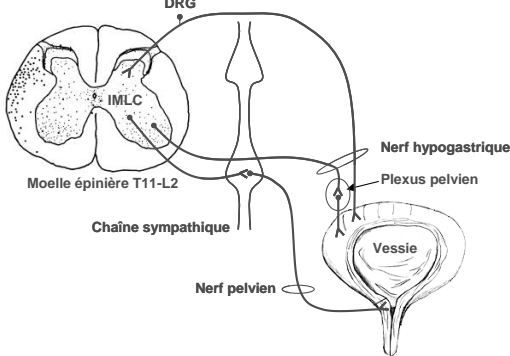
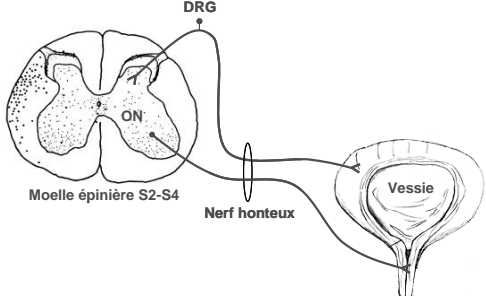
	<p>(a) Innervation parasympathique :</p> <p>Les efférents préganglionnaires proviennent du noyau parasympathique sacré (SPN) de la moelle épinière au niveau S2-S4. Ils synapsent dans le plexus pelvien ou directement au sein de la vessie ou de l'urètre. Les afférents acheminent les signaux sensoriels vers la corne dorsale de la moelle épinière via le ganglion de la racine dorsale (DRG). Ces voies afférentes et efférentes du nerf pelvien sont indispensables à la miction et à la sensation de douleur.</p>
	<p>(b) Innervation sympathique :</p> <p>Les efférents préganglionnaires proviennent de la colonne cellulaire intermediolatérale (IMLC) de la moelle épinière au niveau T11-L2. Ils synapsent dans la chaîne sympathique pour rejoindre le nerf pelvien, ou bien dans le plexus pelvien via le nerf hypogastrique. Celui-ci transporte également les afférents vers le DRG.</p>
	<p>(c) Innervation somatique :</p> <p>Les efférents proviennent du noyau d'Onuf (ON) de la moelle épinière au niveau S2-S4. Ils alimentent principalement le sphincter urétral externe via le nerf honteux. Les afférents provenant de la vessie sont acheminés vers le DRG.</p>

Figure 2-7: Innervation parasympathique, sympathique et somatique du bas appareil urinaire (adapté de [24]).

2.3.1 Réflexe de stockage

Au début du remplissage de la vessie, il y a une faible augmentation de la pression intravésicale à cause de l'accommodation passive due à la propriété viscoélastique de la vessie.

Au delà de cette phase initiale, les efférents sympathiques sont actifs et produisent une contraction progressive du col de la vessie et de l'urètre via l'activation des récepteurs α -adrénergiques et la relaxation du détrusor via l'activation des récepteurs β -adrénergiques. Il est probable aussi que la stimulation sympathique inhibe la transmission excitatrice des ganglions parasympathiques gardant ainsi les efférents parasympathiques dans un état silencieux [25] (Figure 2-8(a)). Au fur et à mesure que le remplissage continue, la résistance musculaire du sphincter urétral externe s'amplifie progressivement grâce à la stimulation somatique via le nerf honteux [26]. Il est probable également que l'activité somatique inhibe le noyau parasympathique du détrusor. Par contre, ce mécanisme semble être largement régulé par le système nerveux central car une transection de la moelle épinière l'abolit et entraîne une dyssynergie entre le détrusor et le sphincter. Lors d'une augmentation soudaine de la pression intra-abdominale pendant la phase de remplissage, la continence est maintenue par une augmentation transitoire des décharges vers le sphincter urétral externe. Ce réflexe permet ainsi de garder la pression urétrale à un niveau supérieur à celle de la vessie. Le maintien d'une faible pression du détrusor, l'absence de contractions involontaires et une pression maximale de l'urètre sont donc les principaux résultats du réflexe de stockage. La continence est maintenue par une inhibition globale des efférents parasympathiques et l'activation des efférents sympathiques et somatiques.

2.3.2 Réflexe de miction

A un certain point pendant le remplissage de la vessie, l'activité afférente relayée par les neurones mécanorécepteurs déclenche un réflexe de miction. Ce réflexe entraîne une contraction de la vessie avec une diminution réciproque de la résistance de son ouverture et de l'urètre. Les afférents de la vessie commencent à être excités à partir d'un seuil de moins de 15 à 20 cmH₂O de pression intra-vésicale [27]. La vitesse de conduction des signaux afférents se situent entre 1.2 et 30 m/s correspondant aux fibres légèrement myélinisées A-delta [28]. Les afférents de la vessie dans le nerf pelvien synapsent dans les neurones de la moelle épinière sacrée et stimulent la protubérance annulaire dorso-médiale qui déclenche alors une contraction de la vessie et l'inhibition simultanée du sphincter urétral externe [25], [29], [30]. Curieusement, cette innervation afférente n'est pas essentielle à la miction, mais sans elle, la contraction du détrusor serait diminuée. Une contraction normale requiert une stimulation continue de la protubérance

annulaire via les afférents de la vessie. Il est donc évident qu'aussitôt qu'une contraction du détrusor commence, la décharge des afférents générée à la suite de l'augmentation de pression, renforce le réflexe de miction. Cette contre-réaction positive peut potentiellement expliquer pourquoi les patients avec des neuropathies sensorielles, comme les diabètes, ne réussissent pas à vider complètement leur vessie.

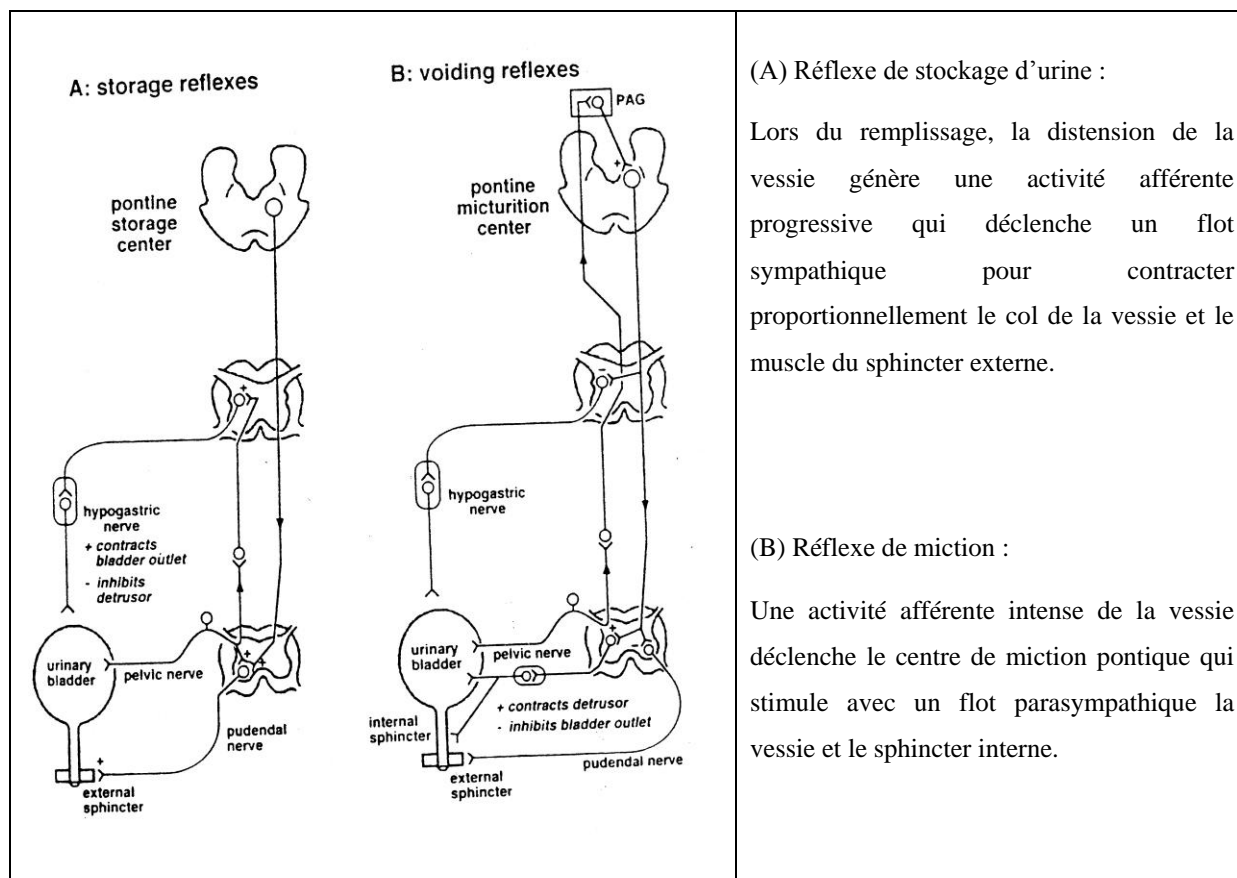


Figure 2-8: Illustration des réflexes de stockage d'urine et de miction (Yoshimara and de Groat, 1997, tiré de [31]).

Les afférents de l'urètre influencent également le réflexe de miction. Le flot d'urine à travers l'ouverture de la vessie facilite l'évacuation grâce à un réflexe transporté par les afférents urétraux [30]. La chute de la pression de l'urètre avec l'inhibition des efférents sympathiques et somatiques, est immédiatement suivie par l'activation des parasympathiques résultant en une contraction soutenue de la vessie (Figure 2-8(b)).

2.4 Dysfonctionnement urinaire suite à une lésion de la moelle épinière

La lésion de la moelle épinière SCI (Spinal Cord Injury) est l'un des problèmes les plus dévastateurs médicalement et socialement. A travers l'histoire, elle a été considérée comme ayant un pronostic désespéré. Pour la population des États-Unis seulement, malgré une diminution significative du nombre d'incidents, il y a près de 10 000 nouveaux cas chaque année [32], [33]. A cause des nombreux types de lésions possibles, divers degrés de dysfonctionnement du bas appareil urinaire peuvent en découler. Une lésion est dite complète lors d'une perte totale des fonctions sensorielles et motrices volontaires en dessous du niveau de la lésion. Une lésion incomplète implique que certaines activités sensorielles et/ou motrices soient encore présentes. Les lésions complètes amènent des situations urologiques claires et l'identification du niveau segmental de la moelle épinière où s'est produite la lésion permet de prédire le comportement à long terme des dysfonctionnements urinaires. Immédiatement après une lésion de la moelle épinière, quelque soit son niveau, il se produit une paralysie atonique de la vessie ainsi qu'une perte du contrôle sensoriel et moteur au dessous du niveau de la lésion. Néanmoins, l'activité intrinsèque du sphincter urétral persiste. L'évacuation d'urine pendant cette période se produit simplement par incontinence lorsque la pression de la vessie sur-dilatée dépasse la résistance de l'urètre. Cette période d'aréflexie de la vessie est nommée phase de choc spinal et peut durer de quelques jours à plusieurs semaines. Son avènement après la SCI est probablement dû à la suppression de l'activité autonome [34].

Après rétablissement du choc spinal, le profil d'une vessie neurogène apparaît progressivement. Si la lésion se produit à travers le cône médullaire ou bien à la queue de cheval, l'aréflexie du détrusor a de grandes chances de persister. Néanmoins, quelques uns des patients développeront une faible compliance de la vessie qui peut compromettre le haut appareil urinaire à cause de la forte pression intravésicale pendant le remplissage de la vessie. Si la lésion se produit au dessus du cône médullaire, la vessie développera une hyperréflexie du détrusor (DH) qui se manifeste par des contractions réflexes non-inhibées. Cette lésion qualifiée de supra-sacrale entraîne également divers degrés de dyssynergie entre le détrusor et le sphincter externe (DSD). La DSD est caractérisée par une augmentation inappropriée de l'activité du sphincter externe qui se produit pendant une contraction involontaire du détrusor [35]. En d'autres termes,

elle correspond à un état d'obstruction fonctionnelle de la vessie qui induit une forte pression intravésicale à chacune de ses contractions réflexes et qui peut potentiellement endommager le haut appareil urinaire. De plus, elle entraîne une évacuation d'urine incomplète qui implique un grand volume résiduel d'urine. La DSD est observée chez plus de 70 % des patients à SCI et en particulier ceux ayant une lésion thoracique et cervicale complète. Blaivas et al. ont rapporté que la DSD était apparue chez 96 % de leur série de patients à SCI supra-sacrée [34].

2.5 Neurostimulation du bas appareil urinaire

Dans le contexte du traitement des dysfonctionnements du bas appareil urinaire, les options thérapeutiques basées sur la neurostimulation sont claires. Il s'agit principalement de l'activation des fibres motrices qui innervent le muscle détrusor pour produire une contraction de la vessie, augmenter la pression intravésicale et ainsi évacuer l'urine. Après une lésion de la moelle épinière, la stimulation électrique peut être appliquée aux neurones fonctionnels au dessous de la lésion. Le défi est de pouvoir stimuler avec suffisamment de sélectivité pour rétablir la miction et la continence. Mais il y a de nombreux sites possibles d'applications d'une stimulation électrique qui peuvent potentiellement induire une évacuation d'urine (Figure 2-9). Au début, la majorité des expériences décrivaient une stimulation du nerf pelvien, de la moelle épinière sacrée ou bien une stimulation directe du détrusor [36]. La stimulation des racines nerveuses sacrées a été tentée par la suite puisqu'elles longent la moelle épinière sur une distance suffisante pour offrir un accès facile pour l'implantation d'électrodes.

Les investigateurs ont concentré leur recherche sur la stimulation des racines sacrées dans l'espoir d'identifier un nerf spécifique qui innerve principalement le muscle détrusor sans l'activation du mécanisme sphinctérien. Habib a mené plusieurs expériences sur l'électrostimulation des racines sacrées en 1963 [37]. Cette procédure peut être exécutée au sein de la moelle épinière, à l'intérieur (intradurale) ou à l'extérieur (extradurale) de la dure-mère. La technique intradurale a été développée depuis 1973 par Brindley pour faciliter la séparation des racines ventrales des racines dorsales [38], [39], [40]. L'approche extradurale a été proposée ultérieurement par Tanagho et Schmidt [41], [42]. L'identification des racines est obtenue par la stimulation électrique et des mesures urodynamiques de la pression de la vessie et de l'urètre. Chez l'humain, la racine S2 innerve plusieurs muscles des membres inférieurs. Sa stimulation entraîne donc une réponse motrice des muscles inférieurs mais aucune réponse de la vessie. C'est

plutôt la racine S3 qui innerve principalement le détrusor mais aussi les muscles du plancher pelvien. Sa stimulation produit une contraction du détrusor, de l'urètre ainsi que du sphincter anal [43].

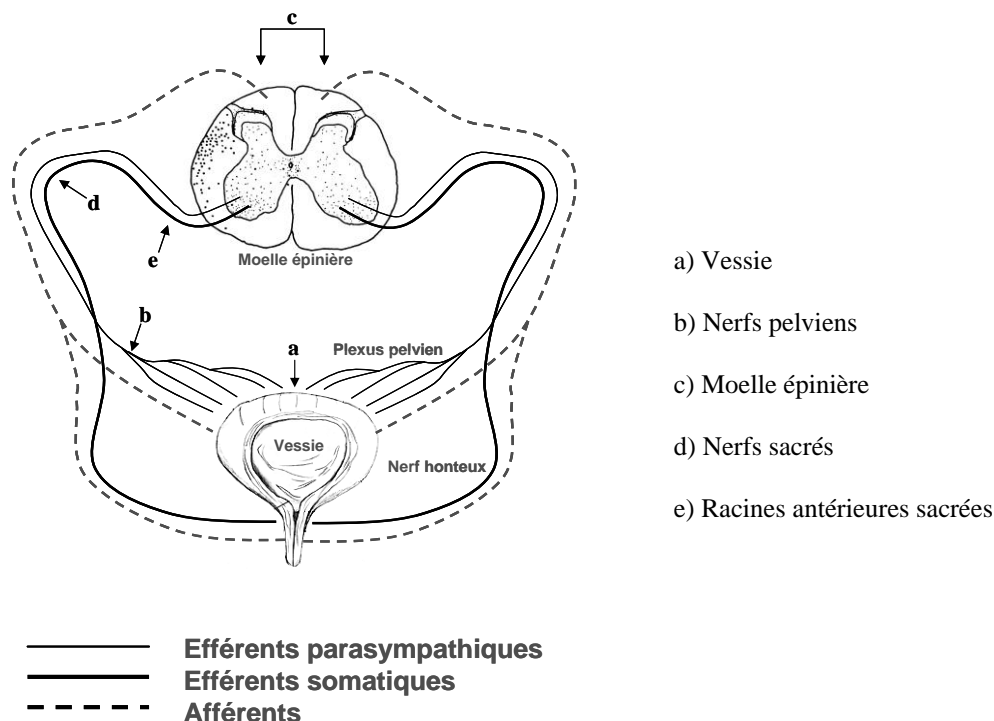


Figure 2-9: Les différents sites de stimulation électrique du bas appareil urinaire (adapté de [24]).

Ainsi, la miction induite par la stimulation de la racine sacrée n'est pas un processus physiologique normal à cause de l'activation simultanée du détrusor et du sphincter. En effet, le seuil d'activation de ce dernier est plus faible que celui du détrusor. Deux mécanismes distincts sont à l'origine de cette dyssynergie : par recrutement direct et par réflexe. La stimulation de la racine dorsale du nerf sacré S2, qui contient principalement des fibres afférentes des organes pelviens, induit une réponse similaire à celle de la stimulation du nerf S2 au complet. Cette réponse peut être éliminée par une rhizotomie (section irréversible de racines nerveuses) proximale aux électrodes de stimulation montrant alors que le mécanisme est par recrutement direct de la vessie et du sphincter. La stimulation des racines ventrales du nerf S2 induit également une contraction de la vessie et du sphincter même après dissection proximale de la racine. Mais après dissection périphérique du nerf honteux, la stimulation des racines ventrales du nerf S2 produit une contraction de la vessie sans contraction dyssynergique du sphincter [41].

Le principal avantage de l'implantation intradurale d'une électrode est la facilité de séparation entre les composantes des racines ventrales et dorsales. Cependant cela implique une violation du sac dural qui peut se compliquer par une fuite du fluide cérébrospinal, une inflammation de la membrane spinale et le risque d'endommagements irréversibles suite à la manipulation. Par contre, la méthode extradurale ne nécessite pas l'ouverture de la dura diminuant ainsi les risques de l'opération. Mais le désavantage est la composition mixte en parasympathique et somatique du nerf sacré. En effet, les racines nerveuses sacrées se composent à la fois de larges fibres somatiques (A- α) qui innervent le plancher pelvien et le sphincter urétral externe via les nerfs honteux, ainsi que de minces fibres préganglionnaires parasympathiques (A- δ) qui innervent le détrusor via les nerfs pelviens [41]. Puisque les larges fibres nerveuses possèdent un seuil d'excitation plus faible comparé aux minces fibres, l'activation de ces dernières requiert un courant plus élevé qui stimulera inévitablement les larges fibres et entraînera une contraction conséquente du sphincter. Pour éviter ce problème, plusieurs approches expérimentales et cliniques ont été proposées. Les principales options pour éviter la dyssynergie induite par la stimulation des racines sacrées sont décrites ci-après.

2.6 Approches expérimentales pour une neurostimulation sélective

2.6.1 Rhizotomie dorsale des racines sacrées

Ce principe introduit à la fin du 19^{ème} siècle offre la possibilité d'interrompre la transmission des neurones afférents qui forment un arc réflexe pathologique chez les patients à lésion suprasacrée. La stimulation des racines ventrales sacrées a été combinée avec une rhizotomie dorsale. Qu'elle soit menée avec une approche intradurale ou extradurale, la rhizotomie possède des avantages et des inconvénients. Les avantages incluent l'abolition de l'hyperréflexie du détrusor qui permet alors une plus grande capacité et compliance de la vessie, une réduction de l'incontinence réflexe et une protection du haut appareil urinaire en évitant le reflux urétral et l'hydronéphrose. La rhizotomie réduit également la dyssynergie du sphincter externe améliorant ainsi le flot urinaire et prévenant toute dysréflexie autonome. Les inconvénients de la rhizotomie dorsale incluent l'abolition des réflexes sexuels, de défécation et des sensations sacrales si présents. Cependant, chez plusieurs sujets avec lésion de la moelle épinière, ces réflexes ne sont pas adéquatement fonctionnels et peuvent être restaurés par d'autres

techniques. Il est donc devenu fréquent de combiner la rhizotomie dorsale avec l'implantation d'un stimulateur des racines antérieures sacrées comme celui de Finetech-Brindley. Cette pratique permet d'éliminer l'incontinence en abolissant l'hyperréflexie qui en est la cause et permet l'évacuation d'urine en contractant la vessie par stimulation [44].

2.6.2 Blocage Anodique

La propagation d'un potentiel d'action sur une fibre nerveuse peut être interrompue par l'hyperpolarisation de sa membrane à l'aide d'une électrode au potentiel anodique. Si une zone de la membrane est suffisamment hyperpolarisée, les potentiels d'actions ne peuvent pas la traverser et s'éteignent tout simplement. Puisque le blocage anodique des fibres à large diamètre nécessite une hyperpolarisation moins intense que celle des fibres à petit diamètre, alors un blocage sélectif des larges fibres est possible. Par conséquent, une activation sélective des petites fibres peut être obtenue en combinant une stimulation d'intensité suffisante pour exciter toutes les fibres, avec un blocage anodique distant du point de stimulation et de faible intensité pour ne bloquer que les potentiels d'actions qui se propagent sur les larges fibres [44]. En 1994, avec un modèle canin, Koldewijn et al. ont rapporté le blocage de la contraction du sphincter urétral externe chez sept chiens parmi dix, avec des largeurs d'impulsions de 600 à 800 μ s et des amplitudes de courant de 0.4 à 0.9 mA [45]. En 1998, Rijkhoff et al. a investigué la faisabilité d'une activation sélective du détrusor par la stimulation des racines antérieures sacrées chez des patients SCI ayant un implant de Finetech-Brindley. Chez 8 patients parmi 12, les contractions du sphincter ont pu être bloquées complètement avec une largeur d'impulsion de 700 μ s et une amplitude de 6 mA. Cela veut dire qu'il y a suffisamment de temps pour que des réactions électrochimiques irréversibles se produisent au niveau de la surface de contact des électrodes. De plus, il peut être difficile de trouver le paramètre d'amplitude optimal. Des études en phase chronique sont nécessaires pour investiguer la variation de ce paramètre avec le temps [46].

2.6.3 Blocage par stimulation à haute fréquence

Le principe de blocage par stimulation à haute fréquence tire bénéfice de la composition des racines antérieures sacrées. Le mécanisme du blocage consiste à maintenir les fibres nerveuses et/ou la plaque motrice dans un état réfractaire qui empêche le muscle considéré de se contracter. En 1984, Solomonow a démontré que la fréquence de blocage la plus efficace, et qui

nécessite par définition la plus faible intensité possible de stimulation, est de 600 Hz [47]. D'autres résultats de cette technique sont apparus dans un rapport de Zhang et Jiang. Ils ont utilisé une fréquence de 550 Hz à faible amplitude et une fréquence de 33 Hz à large amplitude [48]. En 1998, Shaker et al. ont étudié la faisabilité de cette technique avec des expériences en phase aigüe menées sur des chiens [49]. Ils ont testé un neurostimulateur qui produisait une forme d'onde rectangulaire combinant deux composantes fréquentielles afin que la haute fréquence puisse bloquer l'activité du sphincter urétral et éviter ainsi la dyssynergie. Il a été constaté que le blocage à haute fréquence dépendait grandement de l'amplitude du courant de stimulation. La plage de courant optimale qui correspond à un blocage maximal de la pression urétrale avec un blocage minimal de la vessie, variait entre 1.1 et 1.5 mA. Ce neurostimulateur a également été testé lors d'études en phase chronique sur des chiens paraplégiques. L'application de cette stimulation bi-fréquentielle sur les racines sacrées a permis une contraction de la vessie avec la basse fréquence et une réduction significative de la pression urétrale avec la haute fréquence. L'évacuation d'urine s'est améliorée jusqu'à hauteur de 91 % de la capacité moyenne de la vessie durant les six mois de stimulation [50].

2.7 La neuromodulation

La neuromodulation désigne en général un mécanisme ou un processus physiologique par lequel l'influence de l'activité d'une voie nerveuse module l'activité d'une autre à travers des interactions synaptiques [51]. En particulier, Chancellor et Chartier-Kastler, ont décrit le principe de neuromodulation comme étant l'inhibition des afférents somatiques dans un processus sensoriel [52]. Les techniques de neuromodulation pour le traitement de l'appareil urinaire se basent principalement sur les travaux de Schmidt et Tanagho du début des années 1980 [53]. Plusieurs sites de stimulation ont été considérés notamment la stimulation anale, intra-vaginale, intra-vesicale et transcutanée en divers points de la surface du corps [54], [55]. A cause de leurs succès très variables, ces méthodes n'ont, pour la majorité, jamais réussi à être appliquées cliniquement. Les plus récentes techniques en neuromodulation sont décrites ci-après.

2.7.1 Stimulateur des nerfs sacrés « INTERSTIM »

Le système de stimulation des nerfs sacrés Interstim de la compagnie Medtronic a été introduit en Europe en 1994. Il reçut l'approbation de la FDA pour le traitement de l'incontinence aux Etats-Unis en 1997 puis pour la rétention urinaire en 1999. Le stimulateur implantable neuromodule les afférents sensoriels de la vessie à l'aide d'une électrode quadripolaire implantée à travers un orifice interosseux au niveau S3. Ce traitement est actuellement proposé aux patients sans lésion de la moelle épinière notamment ceux souffrant d'incontinence d'urgence. Mais il a été également appliqué avec succès chez les patients avec lésion épinière.

En 2000, Hassouna et al. ont rapporté les résultats d'un essai multi-centre pour évaluer l'efficacité de la neuromodulation sacrée chez des patients avec un état réfractaire d'urgence urinaire fréquente [56]. Des traitements de six mois ont démontré des améliorations statistiquement significatives. L'efficacité à long terme du système Interstim dans ce cas ci a été évaluée par Janknegt et al. en 2001 [57]. Parmi les 96 patients implantés, 62 % ont montré une réduction significative de la fréquence de l'incontinence. Les problèmes rencontrés après l'implantation comprenaient des infections (7 %), des chocs électriques transitoires (5.6 %), une migration des fils connecteurs (9.1 %), des douleurs au site d'implantation (14.2 %), des douleurs au niveaux des fils conducteurs (5.5 %) et diverses autres types de douleurs (10 %). Onze patients ont subi une extraction de l'implant pour dysfonction, pour manque d'efficacité ou pour cause de douleur.

2.7.2 Stimulateur des nerfs sacrés « POLYSTIM »

Notre équipe de recherche Polystim a conçu au fil des années plusieurs générations de stimulateurs appliquant diverses techniques [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64]. La première génération d'implant urinaire complet a été introduite en 1998 [49], [59]. En 2001, un neurostimulateur regroupant deux types de stimulations a été testé chez des chiens paraplégiques [24], [60], [65]. Dans un premier mode de fonctionnement, le stimulateur génère un signal combinant basse fréquence et haute fréquence pour produire une stimulation sélective de la vessie en bloquant l'activité du sphincter. Avec cette stimulation sélective, il a été possible d'évacuer 88 % de la capacité de la vessie. Un deuxième mode est destiné à la neuromodulation de la fonction de la vessie. Il génère un signal basse fréquence, basse amplitude de manière intermittente et

prolongée à l'aide d'une batterie. Avec cette stimulation, l'hyperréflexie du détrusor a été grandement atténuée chez tous les chiens au bout de 2 à 4 semaines. Par conséquent, la capacité de la vessie s'est améliorée et la pression du détrusor lors de la miction a diminué. Les investigateurs ont conclu que la combinaison de la neuromodulation avec la stimulation sélective démontre une certaine efficacité et une amélioration significative des propriétés urodynamiques de la vessie.

2.8 Question de recherche

Pour déclencher une miction (évacuation d'urine) volontaire, l'efficacité de la neurostimulation dépend grandement de sa capacité à contracter la vessie sans induire une contraction dyssynergique du sphincter de l'urètre. Afin d'améliorer la sélectivité de la neurostimulation, plusieurs approches expérimentales ont été proposées dont celles que nous venons de décrire. Cependant, ces solutions souffrent de plusieurs inconvénients tels que la rhizotomie, une miction non-physiologique et/ou un grand volume résiduel d'urine. Le seul neurostimulateur implantable commercialisé, ciblant la miction et ayant obtenu de bons résultats, nécessite une rhizotomie irréversible et non souhaitable pour la préservation des réflexes d'érection, d'éjaculation, de défécation et des sensations sacrales si présents [44]. D'où la question de recherche suivante :

Comment maximiser la sélectivité de la neurostimulation sacrée chez les paraplégiques pour retrouver, sans recours à la rhizotomie, une miction aussi physiologique que possible et exempte de dyssynergie du sphincter ?

CHAPITRE 3 REVUE DES TRAVAUX DE POINTE : NEUROSTIMULATEURS IMPLANTABLES

3.1 Introduction

La neurostimulation a connu de grandes avancées technologiques pendant ces dernières décennies. Elle est devenue la thérapie la plus prometteuse dans de nombreuses situations médicales complexes et maladies neurologiques chroniques. Il existe aujourd'hui de nombreux dispositifs implantables ciblant divers types d'applications de la neurostimulation. Considérant les parts de marchés des neurostimulateurs implantables, la stimulation de la moelle épinière (SCS) arrive en tête suivie de l'implant cochléaire, la stimulation du nerf pneumogastrique (VNS), la stimulation profonde du cerveau (DBS), et la stimulation des nerfs sacrés (SNS). [66]

Parmi les conditions médicales auxquelles la neurostimulation apporte une alternative thérapeutique, nous trouvons la douleur chronique incurable, la perte d'audition, la gastroparésie, la dépression clinique, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel, la dystonie, et l'incontinence. Les principales compagnies qui œuvrent dans ce domaine sont Medtronic, Boston Scientific Corp., et St. Jude Medical. Medtronic propose plusieurs solutions SNS visant l'incontinence urinaire et fécale, la rétention urinaire et la douleur pelvienne. Si le nombre d'implants dépasse les 10 000 dans cette application, il dépasse les 130 000 dans le cas de SCS pour traiter douleurs incurables et dysfonctions motrices, et ce avec des implants de Medtronic mais aussi de Advanced Neuromodulation Systems qui est une filiale de St. Jude Medical. Le nombre d'implants cochléaires dépasse les 55 000 avec des dispositifs provenant de Cochlear, Advanced Bionics, MED-EL, et Neurelec. Les applications DBS et VNS sont monopolisées par Medtronic et Cyberonics respectivement avec plus de 17 000 implants chacun. Quant à l'application SNS pour évacuer l'urine, plus de 2 500 stimulateurs de Finetech Medical ont été implantés [67]. La neurostimulation est également investiguée et considérée dans de nombreuses autres situations telles que la paralysie, l'acouphène grave, la perte de vue, l'accident vasculaire cérébral, l'obésité morbide, la migraine chronique, le trouble obsessionnel-compulsif, l'apnée du sommeil, et même la maladie d'Alzheimer.

3.2 Revue des travaux de pointe

Une grande activité de recherche est associée à ce développement technologique et médical. Mais les neurostimulateurs implantables disponibles commercialement restent chers et ne conviennent pas facilement aux travaux de recherche et d'investigation des différentes applications. Même si les systèmes de neurostimulation restent similaires dans bien des aspects, la diversité des applications mène souvent à des spécifications distinctes. Nous nous intéressons principalement à la neurostimulation permettant d'évacuer l'urine chez les paraplégiques. Même si notre application est bien déterminée, nous n'y limiterons pas la revue des travaux de pointe car les différentes techniques et approches de neurostimulation restent pertinentes. Cela permettra aussi de bien situer la complexité d'implémentation nécessaire d'un neurostimulateur dans notre cas.

3.2.1 Les approches minimalistes de neurostimulation

Commençons par préciser qu'il est possible de stimuler des nerfs en injectant des impulsions de courant avec des électrodes placées sur la peau sans devoir implanter de dispositif. C'est d'ailleurs une méthode, initialement décrite en 1867 [68], qui est toujours utilisée cliniquement à des fins thérapeutiques pour activer des muscles ou réduire la douleur. Cependant, cette approche manque de sélectivité et entraîne l'activation indésirable de nerfs et de muscles non-ciblés mais se trouvant sur le chemin du courant. Pour éviter cela, les électrodes doivent être implantées et placées au plus proche du nerf ciblé. Si l'on maintient le stimulateur à l'extérieur, cela suppose une approche percutanée qui ne peut être viable pour des applications de longues durées étant donné le risque non-négligeable d'infection des fils de connexion percutanés. Le besoin d'un neurostimulateur implantable est donc inévitable, mais il existe des approches où le dispositif implanté est simplifié à l'extrême.

Comme l'illustre la Figure 3-1(a), [69] et [70] proposent d'implanter uniquement un fil conducteur isolé connecté d'une part à une électrode enroulée autour du nerf ciblé et d'autre part à une électrode placée en dessous de la peau. En injectant un courant de l'extérieur au niveau de l'électrode sous-cutanée, une portion du courant est captée par cette électrode et acheminée par le fil conducteur. Ce qui entraîne une stimulation du nerf ciblé. Cependant, seule une faible portion de l'ordre de 10 à 15 % est acheminée au nerf, en supposant que l'électrode de surface est

correctement positionnée et qu'un gel est appliqué régulièrement pour maintenir une faible résistance de la peau. Autrement, la densité du courant conséquente peut entraîner des douleurs. De plus, il est difficile d'extrapoler cette approche pour cibler plusieurs nerfs indépendamment.

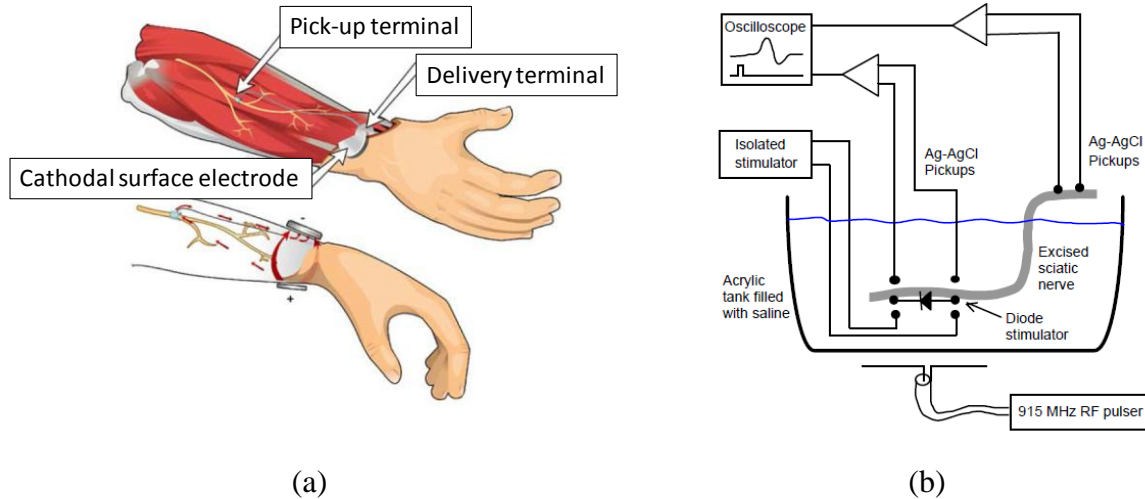


Figure 3-1: (a) Stimulation transcutanée avec l'implantation d'un ensemble câble/électrodes pour dévier et acheminer une portion du courant au nerf ciblé (© 2007 IEEE, [69]); (b) Stimulateur minimaliste basé uniquement sur un dipôle et une diode Schottky activés à l'aide d'impulsions micro-ondes (© 2012 IEEE, [71]).

Une autre approche étonnamment simple proposée récemment (Figure 3-1(b)) [71], consiste à implanter un stimulateur basé sur un dipôle de 1 cm de long et une diode Schottky connectée au centre. Le dipôle est un fil de platine de 100 μm de diamètre et la diode une puce carrée de 300 μm de côté. Le tout est encapsulé dans un tube de polyimide de 0.8 mm de diamètre qui peut être très facilement implanté par injection à l'aide d'une fine canule par exemple. Les extrémités du dipôle agissent également comme électrodes, et lorsqu'un transmetteur micro-onde (e.g 915 MHz) envoie une impulsion à proximité (e.g. 7 cm) le dispositif peut fournir un courant de stimulation atteignant plusieurs milliampères. Une telle approche peut être très intéressante pour des travaux de recherche sur des petits animaux mais s'avère très inefficace d'un point de vue de transfert de puissance et ne permet pas un contrôle satisfaisant des paramètres de stimulation. En l'occurrence, la fréquence de stimulation est très limitée.

Pour améliorer l'efficacité du transfert de puissance, comme l'illustre la Figure 3-2(a), [72] propose également un stimulateur simplifié mais utilisant un lien inductif où le secondaire

est en résonance. Le signal induit étant alternatif, une diode permet de le redresser, et finalement l'impédance de l'interface nerf-électrode permet de le filtrer. Cependant, la fréquence de résonance doit correspondre à la fréquence de stimulation. Celle-ci est généralement de l'ordre du Hz alors que le lien inductif devrait opérer à des fréquences de l'ordre du MHz pour améliorer l'efficacité avec des dimensions de bobines raisonnables.

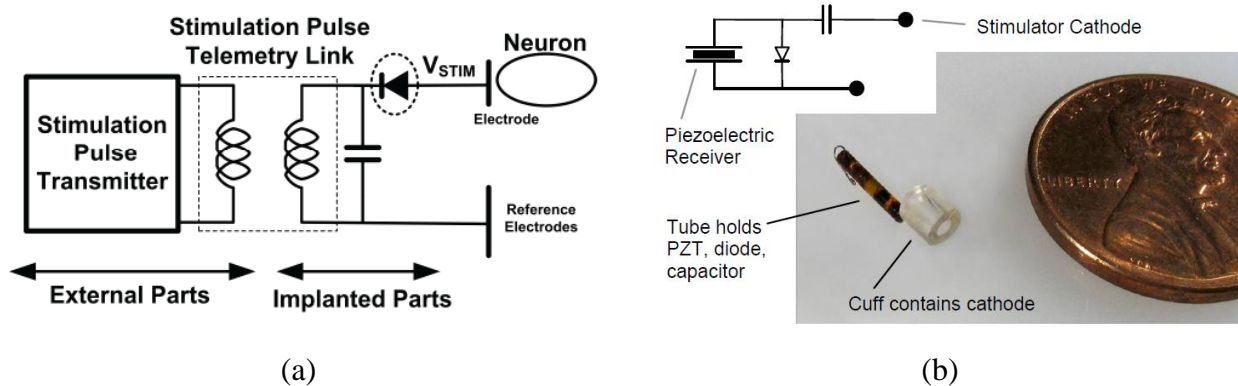


Figure 3-2: Dispositifs minimalistes : (a) Stimulation inductive directe (© 2012 IEEE, [72]); (b) Stimulation par ultra-sons et électrode à gaine (© 2011 IEEE, [73]).

Dans ce même ordre d'idées, [73] propose un stimulateur minimaliste se réduisant à une électrode à gaine qui est alimentée par ultra-sons comme l'illustre la Figure 3-2(b). Un récepteur piézoélectrique permet de transformer l'énergie vibratoire des ultrasons transmis de l'extérieur, en signal alternatif qui est redressé par la diode et filtré par le condensateur. Un tel dispositif permet de fournir un courant de stimulation dépassant 1 mA à une fréquence de 1 MHz et une distance dépassant 10 cm.

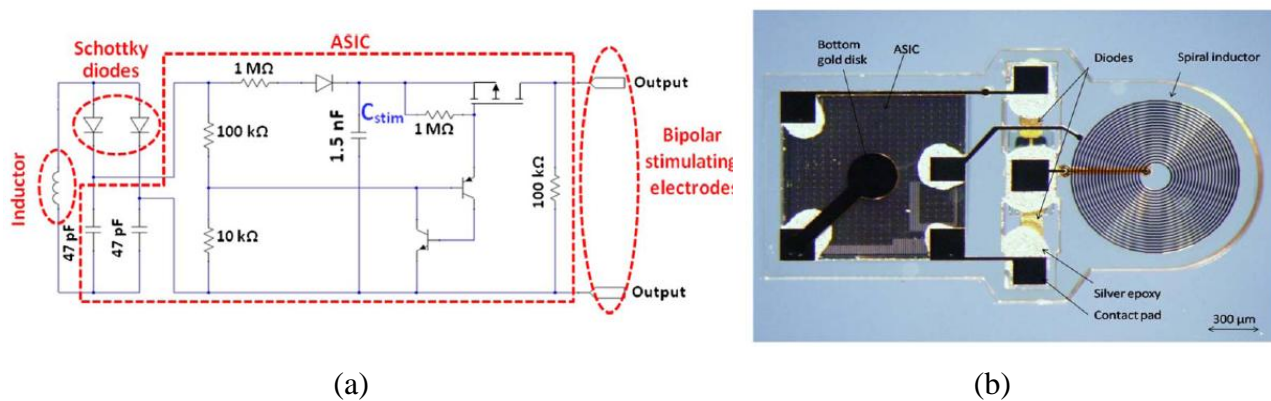


Figure 3-3: Neurostimulateur hautement intégré et minimalement invasif: (a) Schéma équivalent du circuit, (b) Microphotographie du dispositif. (© 2013 IEEE, [74])

En utilisant une puce intégrant un stimulateur simplifié, [74] et [75] proposent un dispositif miniature (Figure 3-3(b)) mais plus sophistiqué que les exemples précédents. Comme le montre le schéma équivalent à la Figure 3-3(a), la puce inclut un oscillateur bistable qui dans une première phase charge le condensateur Cstim. Lorsque la tension à ses bornes atteint un certain seuil, un interrupteur connecte ce condensateur aux électrodes déclenchant une seconde phase ou le condensateur se décharge à travers les tissus en contact avec les électrodes. Dans ce dispositif, seul le redresseur n'est pas intégré. Il est implémenté avec deux diodes Schottky qui occupent une surface non négligeable entre la puce de 1 mm^2 et la bobine du lien inductif de 1 mm de diamètre, menant ainsi à des dimensions de 1.6 mm x 3.1 mm x 0.3 mm une fois encapsulé. Le lien inductif opère à une fréquence autour de 400 MHz. Le pic de tension maximal mesuré est de 6.5 V avec 1 W de puissance mais à 1 mm de distance seulement. Le prototype a été testé et implanté dans le membre postérieur d'un rat.

De telles approches minimalistes peuvent être séduisantes dans bien des aspects tels que la simplicité de la chirurgie d'implantation, la grande fiabilité étant donné le très faible nombre de composants nécessaires, ou encore le faible coût de fabrication permettant la réalisation de nombreux prototypes pour les études nécessitant plusieurs expérimentations. Cependant, ces approches ne permettraient pas de cibler plusieurs nerfs simultanément et indépendamment sans oublier que le contrôle des paramètres de stimulation reste insatisfaisant. De plus, l'efficacité du transfert de puissance de l'extérieur vers le dispositif implanté est également insuffisante.

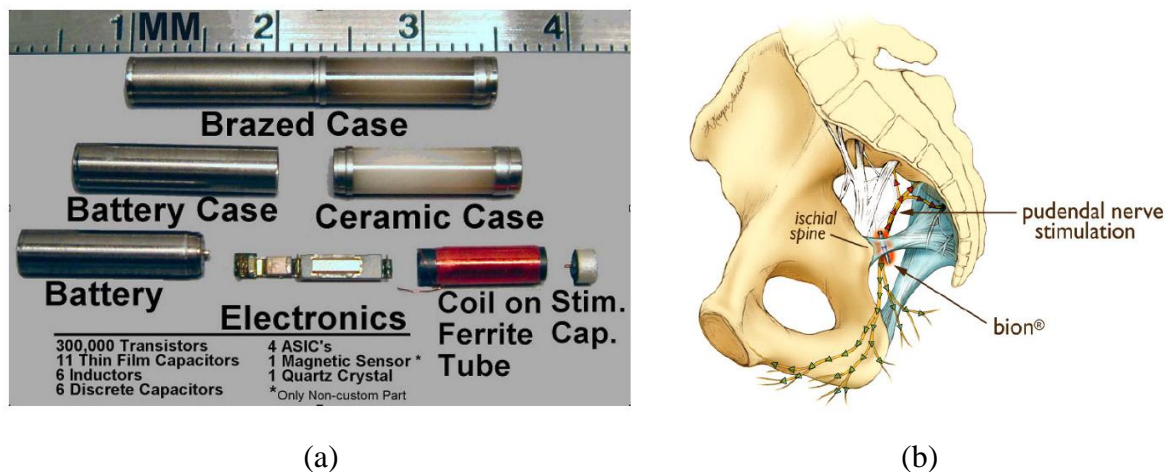


Figure 3-4: Neurostimulateur miniature BION: (a) Composantes et (b) exemple d'implantation près du nerf honteux pour le traitement de l'incontinence urinaire. (© 2008 IEEE, [76])

Considérant l'avantage indiscutable de l'approche minimalement invasive, la compagnie Advanced Bionics Corp. a conçu un microstimulateur nommé Bion, largement plus sophistiqué et mesurant à peine 25 mm de longueur et 3.2 mm de diamètre [76], [77]. Ce microstimulateur disséqué à la Figure 3-4(a), est hautement intégré et inclut une batterie rechargeable de 3.6 V/3 mAh, plusieurs puces, un capteur magnétique, un quartz, des composants discrets tels que des condensateurs et des inductances, et une électrode de stimulation. Il permet en outre une communication bidirectionnelle avec un contrôleur externe à une fréquence entre 100 et 500 MHz, ainsi que la recharge de la batterie à l'aide d'un lien inductif à 127 kHz. Ce stimulateur peut être utilisé dans de nombreuses applications et notamment pour l'incontinence urinaire d'urgence. Dans ce cas-ci, le microstimulateur est implanté par injection et positionné près du nerf honteux comme le montre la Figure 3-4(b). La procédure chirurgicale est minimalement invasive nécessitant une incision de 4 mm au maximum. La stimulation du nerf honteux activerait des signaux afférents vers la moelle épinière et déclencherait un réflexe de stockage [78]. Cependant, l'un des principaux inconvénients est la migration du microstimulateur au fil du temps et par conséquent sa perte en efficacité lorsqu'éloigné du nerf ciblé. Il faut aussi noter que la batterie doit être rechargée régulièrement, jusqu'à 2 heures par semaine ou alors 25 minutes par jour. Le système de recharge consiste en une station de base et un coussinet contenant des bobines pour générer un champ électromagnétique à 127 kHz capable de recharger la batterie du microstimulateur et ce, même à une profondeur dépassant 10 cm. Des spécifications complètes du système Bion sont données par [76]. Dans les dernières versions de ce microstimulateur, la tension de sortie maximale se situe entre 9 et 18 V permettant des impulsions de courant de stimulation de plus de 30 mA si nécessaire.

Il est possible d'implanter plusieurs microstimulateurs Bion par exemple, pour la stimulation de différents muscles distants, tout en ayant une grande coordination entre eux. Cependant, il serait difficile, voire impossible, d'utiliser cette approche quand il s'agit de stimuler simultanément et sans interférence plusieurs nerfs périphériques se trouvant à grande proximité l'un de l'autre. En effet, l'unique électrode du microstimulateur injecte un courant qui agira sur tout le volume de tissus environnants sans restriction. Ce volume peut être modulé à l'aide de l'amplitude et de la largeur d'impulsion du courant. Mais il reste impossible d'obtenir une sélectivité aussi bonne que celle obtenue à l'aide d'une électrode à gaine qui s'enroule autour du nerf périphérique et limite par conséquent la propagation du courant au nerf ciblé [79].

3.2.2 Les neurostimulateurs de plus de 100 électrodes

Par contraste, la stimulation du cortex visuel ayant pour objectif la récupération de la vue pour des patients aveugles amène une complexité bien plus grande. En effet, la majorité des équipes de recherche travaillant sur cette application, développent des systèmes de neurostimulation qui permettraient de contrôler plus de 1000 sites de stimulation [80], [81], [82], [83]. Les sites de stimulation n'étant pas nécessairement regroupés dans la même région du cortex, il est impossible d'utiliser une approche monolithique où toute la circuiterie du stimulateur serait implantée au plus proche des électrodes. Une architecture où le stimulateur serait implanté à équidistance des électrodes et connecté à chacune d'elle, est également une approche inconcevable avec le grand nombre de fils qui serait alors nécessaire.

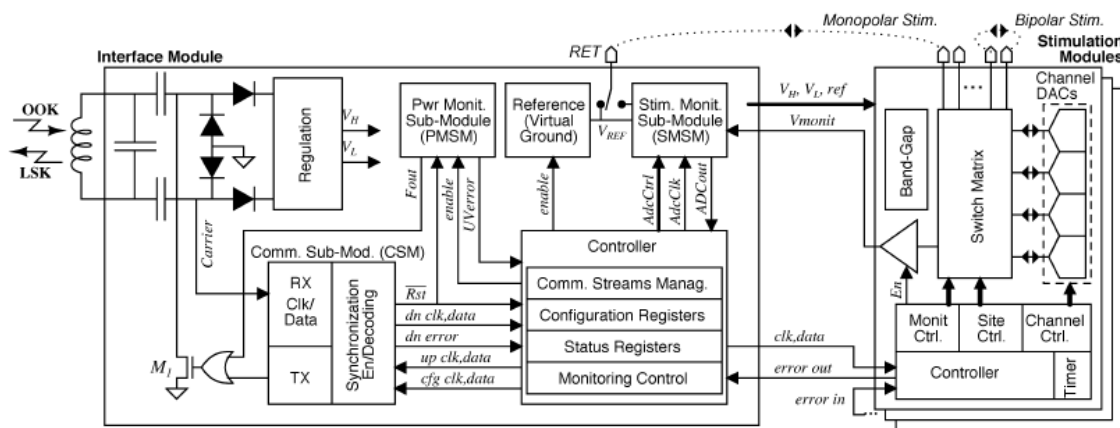


Figure 3-5: Architecture modulaire pour la neurostimulation du cortex visuel avec un grand nombre de sites de stimulation (© 2007 IEEE, [80]).

Il faut donc adopter une approche modulaire telle qu'illustrée à la Figure 3-5. Un tel système implanté inclut un module principal agissant comme interface commune à plusieurs petits modules de stimulation. Chaque module de stimulation est connecté à une matrice d'électrodes. Dans cet exemple, un lien inductif opérant à 13.56 MHz, permet l'alimentation du système et une communication bidirectionnelle avec un contrôleur externe. Le module de stimulation intégré en technologie CMOS 0.18 μm , est connecté à une matrice d'électrode de 4 x 4 et permet de fournir un courant de stimulation jusqu'à 140 μA pour chaque électrode. Cependant, le courant maximal de stimulation effectivement atteignable sera limité par

l'impédance de l'électrode car l'alimentation du système est limitée à 3 V. Pour remédier à une telle limitation, [84] qui propose un système de stimulation et d'enregistrement des signaux neuronaux, intègre également un convertisseur DC/DC qui permet d'élever la tension de stimulation jusqu'à 5 V à partir d'une pile de 1.5 V. Mais ce convertisseur élévateur de tension a une efficacité de 31 % seulement et un courant de charge maximal de 88 μA . Dans ce cas-ci, une technologie CMOS 0.35 μm a été utilisée. Excluant les plots de connexion, la superficie du système est de 6.8 mm² dont 34 % sont occupés par le convertisseur de tension.

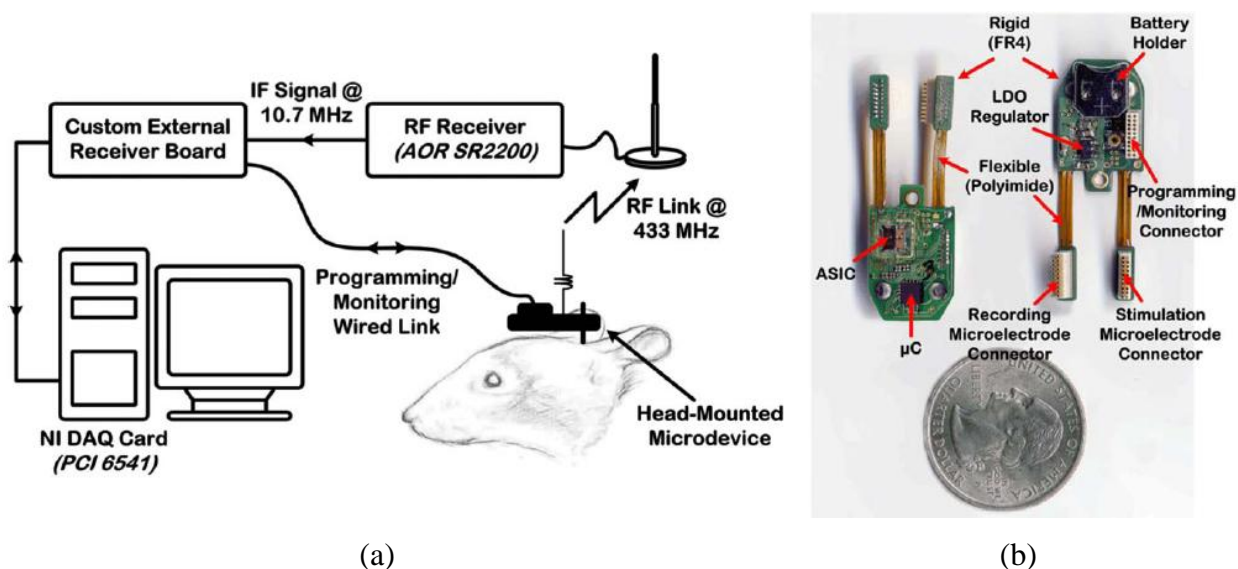


Figure 3-6: Système de stimulation miniaturisé pour expérimentation animale: (a) Schéma expérimental; (b) Bloc diagramme et photographie du neurostimulateur. (© 2011 IEEE, [85])

De tels systèmes de neurostimulation avec autant d'électrodes ne sont pas encore réellement implantés et expérimentés sur des humains. C'est plutôt sur des petits animaux que ces systèmes sont testés rendant la miniaturisation du dispositif encore plus nécessaire. Le système décrit précédemment est testé par exemple sur des rats comme l'illustre la Figure 3-6(a) [85]. Même en ayant intégré une grande partie du système, l'ensemble du dispositif qui utilise encore de nombreux composants discrets n'est pas implantable. Il est simplement placé et attaché au dessus de la tête du rat pour une stimulation percutanée où seules quelques matrices d'électrodes sont implantées dans le cerveau.

Bien que l'approche monolithique soit exclue dans le cas de 1000 électrodes, elle peut être envisagée avantageusement avec une matrice de 100 électrodes. En l'occurrence, [86]

propose un système totalement intégré qui inclut une matrice de stimulateurs sur laquelle une matrice d'électrodes de 10 x 10 pourrait être connectée directement par assemblage de type flip-chip. La puce (Figure 3-7(a)) est fabriquée en technologie BiCMOS 0.6 μm et inclut un redresseur et un régulateur qui permettent de fournir une alimentation de 5 V à partir d'un lien inductif à 2.7 MHz. L'amplitude de stimulation maximale est de 255 μA en supposant que l'impédance de l'électrode est inférieure à 20 k Ω . Le système ne nécessite que trois composants discrets : une inductance, un condensateur pour le lien inductif, et une capacité pour améliorer la régulation de l'alimentation. L'assemblage résultant serait donc hautement miniaturisé comme l'illustre la Figure 3-7(b). Si l'assemblage de ce prototype en particulier n'est pas finalisé, un prototype visant l'enregistrement de signaux neuronaux a été complété par l'université de l'UTAH avec une approche similaire [87]. Le prototype mesurant 5.2 mm x 7.6 mm est encapsulé et testé pour des implantations à long-terme [88].

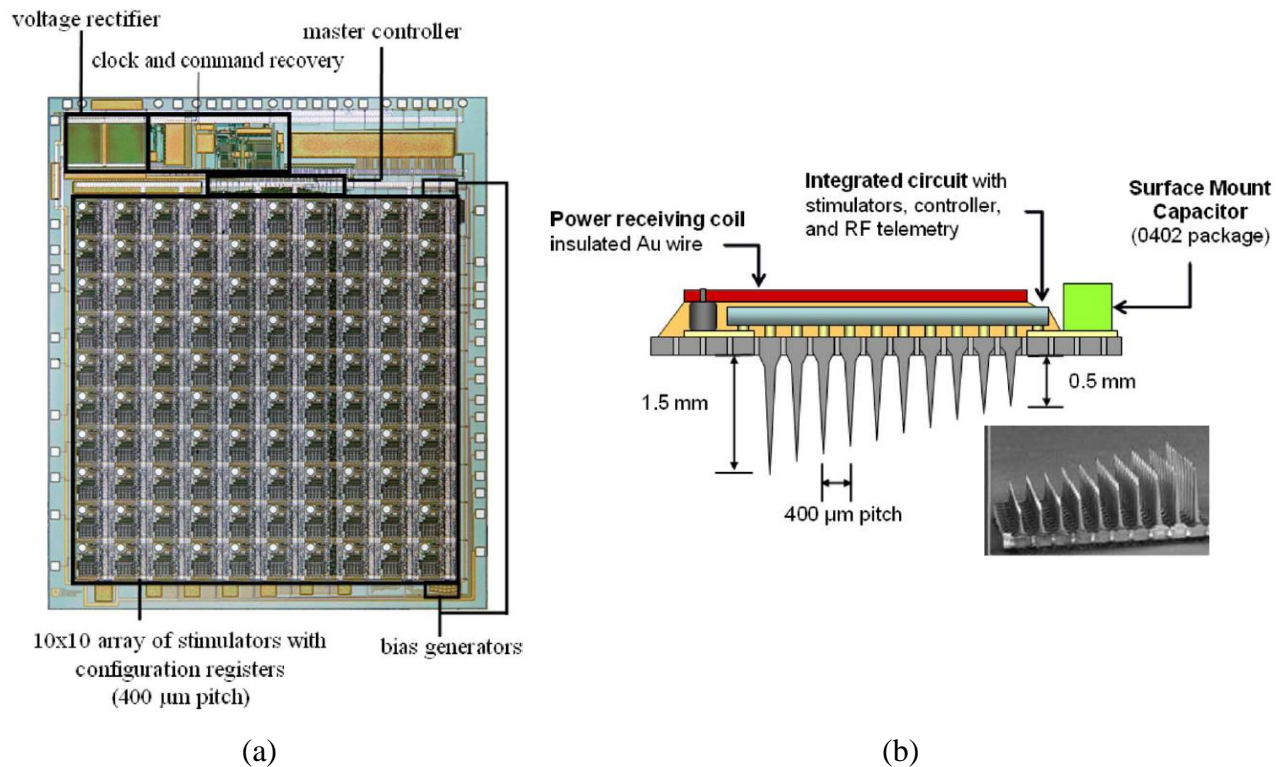


Figure 3-7: Architecture monolithique pour un système totalement intégré et monté directement sur une matrice d'électrodes de 10 x 10: (a) Microphotographie de la puce de 4.6 x 5.4 mm²; (b) Vision de profil du système complet (© 2009 IEEE, [86]).

L'implant visuel cortical implique une opération chirurgicale importante et une grande complexité de traitement d'image puisqu'il faut tenir compte du traitement de signal neurologique qui a normalement lieu entre la rétine et le cortex, via le nerf optique. Si ce chemin neurologique est fonctionnel, la neurostimulation de la rétine est une bien meilleure approche. Ainsi, de nombreux laboratoires développent diverses solutions pour cette application. Mais l'implant rétinien nécessite également un grand nombre d'électrodes. Il a été avancé qu'un minimum de 600 à 1000 électrodes serait nécessaire pour permettre à un aveugle de lire de grands caractères, de se déplacer dans une pièce, et de reconnaître des visages [89], [90], [91], [92].

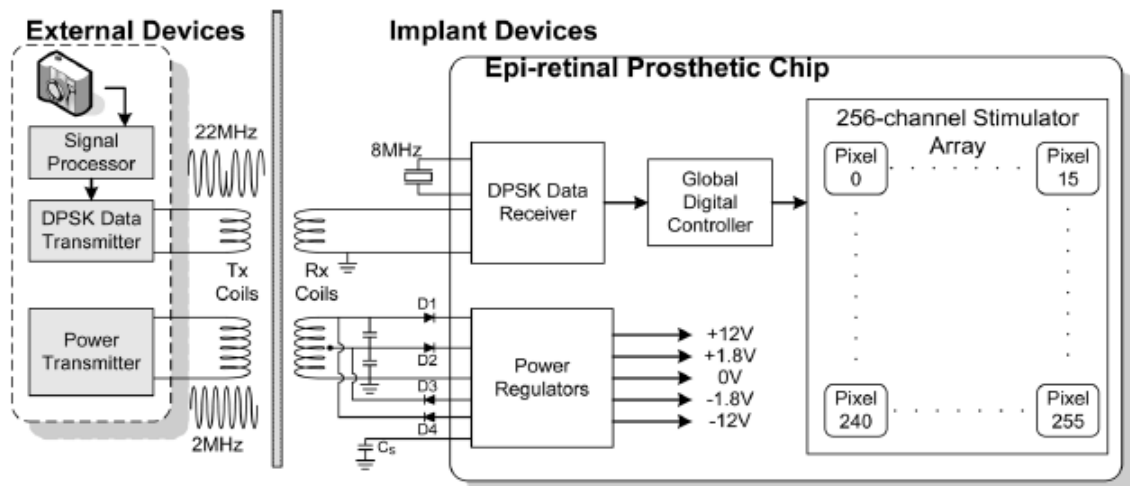


Figure 3-8: Architecture d'un neurostimulateur de la rétine ayant 256 canaux de stimulation (© 2010 IEEE, [93]).

Mais en pratique, cela s'avère très difficile à atteindre d'autant plus que la rétine offre une surface de stimulation nettement plus petite que le volume du cortex visuel. [93] propose un implant rétinien de 256 canaux de stimulation où la majorité du système est intégré dans une seule puce en utilisant une technologie haute-tension CMOS $0.18\ \mu\text{m}$ de 32 V. En effet, une densité d'électrodes plus grande implique des électrodes plus petites et par conséquent une impédance d'électrode plus élevée. Il est donc nécessaire pour l'étage de stimulation de fournir une tension suffisamment élevée afin d'atteindre le courant de stimulation requis. Dans cet exemple, un lien inductif à 2 MHz permet de récupérer près de 100 mW. La puce finale qui mesure 5.3 mm x 5.1 mm permet de générer un courant de stimulation à hauteur de 500 μA . Comme le montre la

Figure 3-8, plusieurs régulateurs intégrés permettent de fournir 4 niveaux d'alimentations relativement à la masse : ± 12 V et ± 1.8 V. Au lieu d'utiliser un convertisseur DC/DC, deux redresseurs sont utilisés avec une connexion intermédiaire au niveau de la bobine du circuit résonnant. Cependant, cela est équivalent à avoir deux circuits résonnants qui doivent être ajustés séparément sans compter qu'un autre lien inductif à 22 MHz est utilisé pour la transmission de données. L'ajustement d'un tel système peut s'avérer difficile. De plus les redresseurs ne sont pas intégrés.

Pour minimiser le risque d'interférences que le lien de puissance peut avoir sur le lien de données, [94] propose de positionner les inductances de manière orthogonale telle qu'illustrée à la Figure 3-9. Dans ce cas-ci, le lien de puissance opère à moins de 500 kHz et le lien de données à plus de 4 MHz. Une autre conception plus récente utilise un lien inductif à 13.56 MHz pour la puissance et un lien optique pour la transmission de données avec un débit allant jusqu'à 2 Mb/s [91], [95]. Ici également, une technologie haute tension CMOS 0.35 μm est utilisée pour permettre une tension d'alimentation des étages de stimulation allant jusqu'à 20 V. Grâce au lien optique, la puissance transmise par le contrôleur externe est ajustée pour réduire cette haute tension au strict minimum pour assurer la charge de courant du stimulateur. Ceci permet éventuellement d'économiser de la puissance quand les courants de stimulation sont faibles ou nuls.

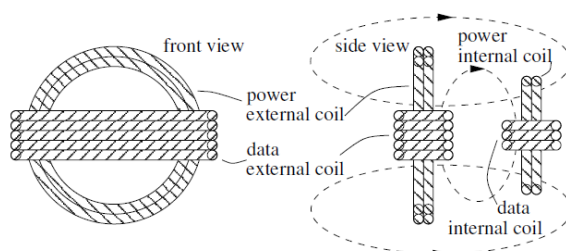


Figure 3-9: Deux liens inductifs orthogonaux pour une séparation de la transmission de puissance de celle des données: Vue de face et vue de profil. Le flux des champs magnétiques est indiqué avec des pointillés (© 2008 IEEE, [94]).

Malgré le grand nombre d'électrodes ultimement nécessaire, les prototypes d'implants rétiniens servant à l'expérimentation animale se limitent à de faibles nombres de canaux. L'un des prototypes les plus finalisés est l'implant rétinien de Boston [96], [97], [98]. La Figure 3-10(a) montre une première version de ce prototype où l'on peut distinguer une puce fabriquée

en technologie CMOS 0.5 μm et intégrant la majorité du système de stimulation. Elle est assemblée sur un PCB flexible ainsi que plusieurs composants discrets encore nécessaires autour de la puce, en particulier des condensateurs pour la régulation et le filtrage des alimentations et des diodes Schottky pour le redressement. De l'autre coté du PCB on trouve un assemblage de deux bobines concentriques permettant un lien inductif de puissance 125 KHz et un autre de données à 13.56 MHz. Cette version a été améliorée, miniaturisée encore plus et encapsulée adéquatement afin de mener des expériences sur des porcs miniatures (Yacatan) (Figure 3-10(b)) [99].

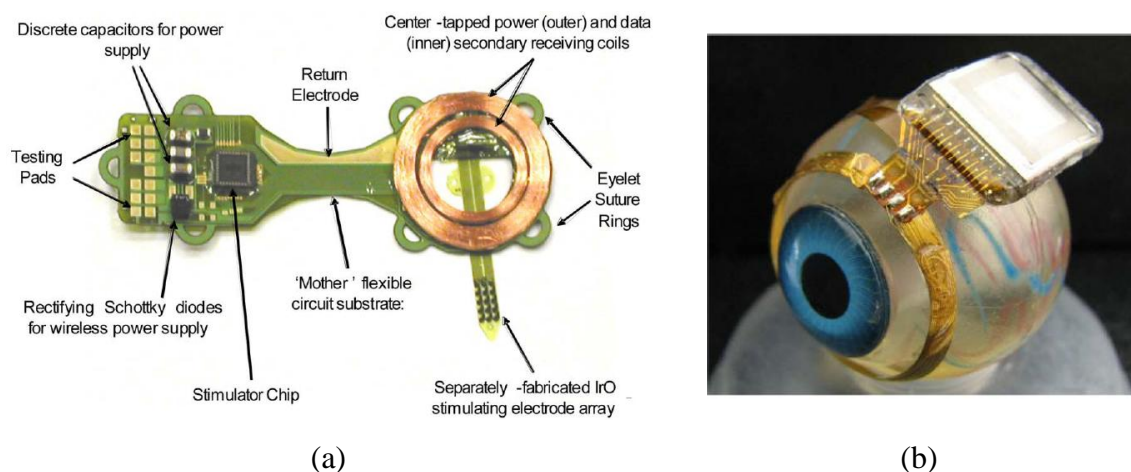


Figure 3-10: Prototype implantable d'un neurostimulateur de la rétine: (a) Assemblage du système sur un PCB flexible (© 2009 IEEE, [98]); (b) Encapsulation et mise en place d'une version améliorée autour d'un globe oculaire (© 2009 IEEE, [96]).

L'encapsulation en titane est incurvée pour épouser la forme du globe oculaire et mesure 11 mm x 11 mm x 2 mm. Mais dans ce système, la tension inductive redressée est simplement limitée à 5 V par une diode Zener qui n'est pas nécessairement efficace. Le système est capable de fournir jusqu'à 930 μA par canal mais le courant de stimulation serait typiquement de l'ordre de 30 à 120 μA .

3.2.3 Les neurostimulateurs de moins de 100 électrodes

Entre le neurostimulateur générique miniature de type BION ayant une seule électrode et le neurostimulateur dédié à une application particulière qui requiert plus de 100 sites de stimulation, il existe de nombreux autres exemples d'applications avec des degrés de complexité et d'intégration qui ne sont pas nécessairement liés au nombre d'électrodes requis. Par exemple,

[100] propose un prototype de 64 canaux de stimulation et 8 canaux d'enregistrement, dédié à une application de neurostimulation en boucle fermée telle que la stimulation profonde du cerveau pour traiter la maladie de Parkinson entre autres. Le système est basé sur une puce dont le schéma bloc est donné à la Figure 3-11(a). La puce est réalisée en technologie CMOS 0.18 μm , occupe 2.7 mm^2 , et fonctionne avec une alimentation de 1.8 V. Le reste du système est complété avec des composants discrets disponibles commercialement menant à une surface de PCB de 19 mm x 27 mm comme le montre la Figure 3-11(b). Avec 10 mW de consommation de puissance, ce système permet de surveiller l'activité neurologique et de déclencher une stimulation conditionnelle à l'observation d'un événement neurologique particulier.

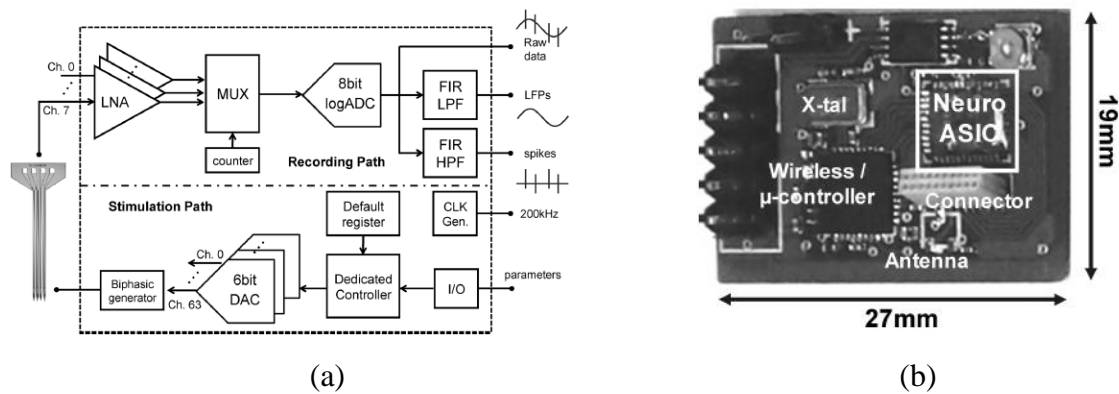
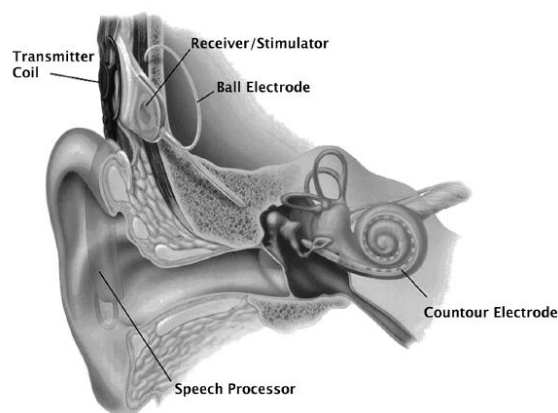


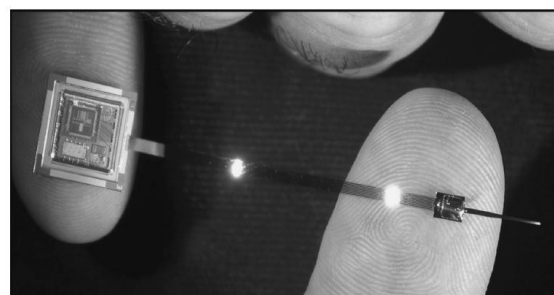
Figure 3-11: Prototype à 64 canaux de stimulation et 8 canaux d'enregistrement pour neurostimulation en boucle fermée: (a) Architecture de la puce dédiée et (b) photographie de l'ensemble du système assemblé. (© 2010 IEEE, [100])

Prenons aussi l'exemple de l'implant cochléaire [101], [102] qui est illustré à la Figure 3-12(a). Bien qu'il soit déjà très populaire et largement adopté sous différentes marques et modèles, il existe encore plusieurs travaux de recherche visant à améliorer certaines performances et en particulier l'augmentation du débit de transmission de données, et la réduction de la taille et de la consommation d'énergie [101], [103], [104], [105]. Dans [105], il est proposé un stimulateur hautement intégré offrant 4 canaux de stimulation mais permettant par multiplexage 32 sites de stimulation. Chaque canal consomme 2.5 mW et peut fournir un courant de stimulation maximum de 500 μA à partir d'une alimentation de 5 V. La Figure 3-12(b) montre ce système miniature où la puce intégrée principale est montée sur un substrat miniature avec d'autres composants discrets et connectée à une matrice d'électrode de haute densité où 32 sites

de stimulation sont alignés sur une longueur de 8 mm. La puce est fabriquée en technologie CMOS 0.5 μm et occupe 7 mm². Cet assemblage hybride est ensuite encapsulé avec du silicone biocompatible.



(a)



(b)

Figure 3-12: Implant cochléaire: (a) Schéma représentant un exemple d'implantation typique (© 2006 IEEE, [103]); (b) Photographie d'un prototype de stimulateur hautement intégré (© 2005 IEEE, [105]).

Il en est de même pour la stimulation de la moelle épinière pour laquelle existent de nombreuses options d'implant tel que le dispositif RestoreULTRA de Medtronic [106]. Ce système qui mesure 54 mm x 54 mm x 10 mm possède une batterie rechargeable et offre 16 électrodes avec une amplitude de stimulation qui peut monter jusqu'à 10 V. Plusieurs travaux de recherche essayent encore d'améliorer différents aspects mais une plus grande intégration et miniaturisation reste généralement le principal objectif.

Par exemple, [107] propose le système illustré à la Figure 3-13(a) et l'intégration de l'étage de stimulation dont l'architecture est donnée à la Figure 3-13(b). La puce est réalisée en technologie haute-tension CMOS 0.25 μm de 60 V. Elle offre notamment 16 canaux de stimulation et inclut une pompe de charge qui permet de générer une tension de 10 V requise par la stimulation à partir d'une alimentation de 2.5 V. Dans cet exemple, il est intéressant de constater le gain qu'apporte l'intégration. La Figure 3-14(b) montre la puce à 16 canaux de stimulation qui occupe une surface de silicium de 5.43 mm² comparée à une implémentation

précédente [108] en composants discrets (Figure 3-14(a)) qui occupe une surface de PCB de 32 cm² et qui offre 4 canaux de stimulation seulement.

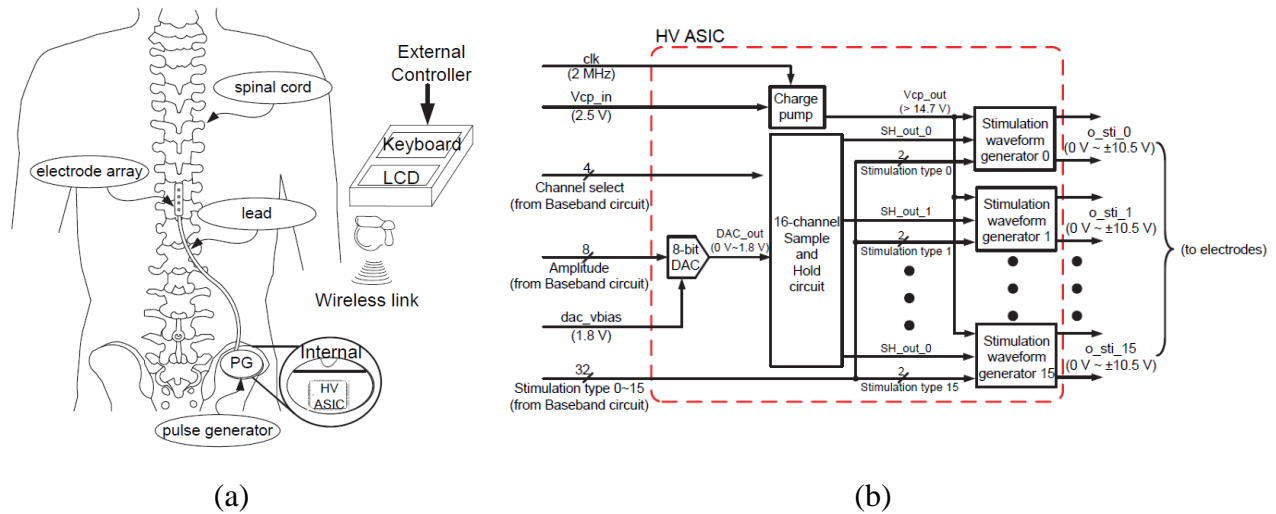


Figure 3-13: Stimulation de la moelle épinière: (a) Schéma d'implantation du système; (b) Bloc-diagramme d'une puce intégrant un stimulateur de 16 canaux. (© 2012 IEEE, [107])

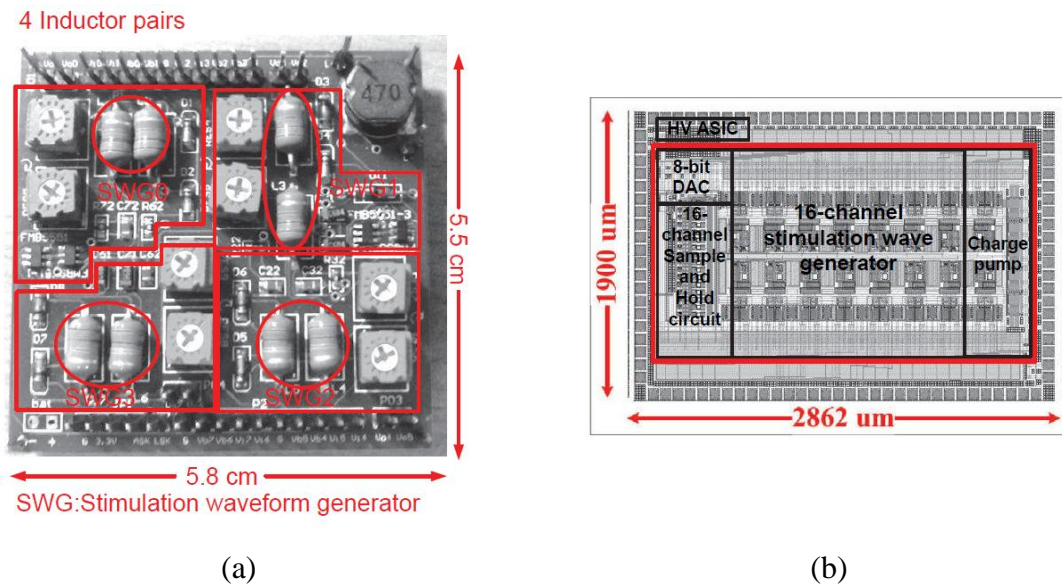


Figure 3-14: (a) Étage de stimulation réalisé en composants discrets comparé à (b) un étage de stimulation intégré en technologie CMOS haute-tension. (© 2012 IEEE, [107])

Mais pour mener des expériences sur des petits animaux, [109] propose un système implantable finalisé avec une conception encore plus intégrée où les seuls composants discrets

nécessaires pour compléter le système sont deux condensateurs et la bobine du lien inductif. L'architecture du système est donnée en Figure 3-15(a) et le prototype encapsulé en Figure 3-15(b). La puce est réalisée en technologie BiCMOS 0.8 μm , mesure 20 mm² et offre également 16 canaux de stimulation avec une alimentation de 5 V et un courant de stimulation maximum de 64 μA . Les électrodes sont des micro-fils dont les bouts sont dénudés et qui seront insérés dans la moelle épinière.

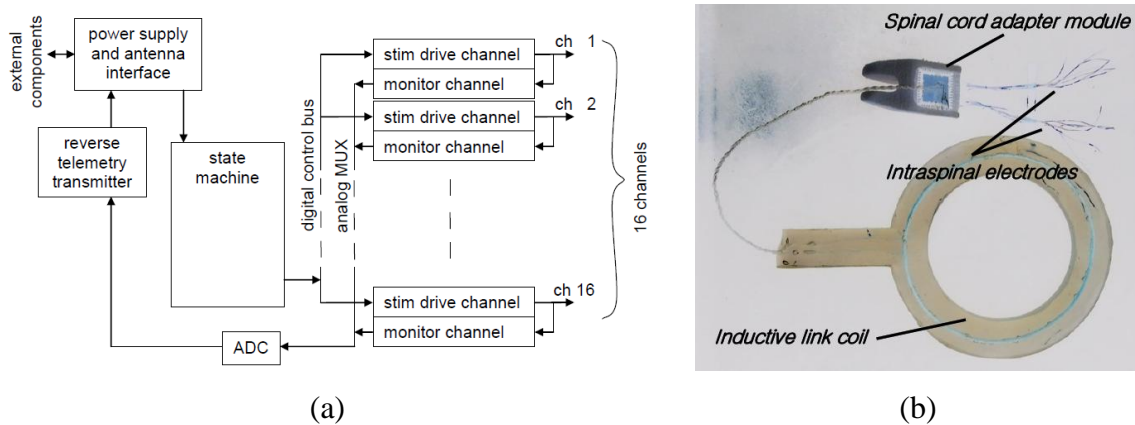


Figure 3-15: (a) Architecture et (b) encapsulation d'un système hautement intégré pour la stimulation de la moelle épinière chez des petits animaux. (© 2012 IEEE, [109])

Le stimulateur cardiaque ou pacemaker est évidemment la référence du stimulateur implantable même s'il rentre dans la catégorie de stimulation musculaire plutôt que de celle de neurostimulation. Depuis sa première version implantable introduite en 1958, le pacemaker a connu une longue et importante évolution. Aujourd'hui, il est proposé par différentes compagnies et sous différents types, mais reste assez volumineux à cause de la capacité de batterie (généralement non-rechargeable) nécessaire à cette application. Dans ce contexte, [110] propose un microstimulateur implantable basé sur une puce intégrant la majorité du système et utilisant une pile rechargeable comme le montre son architecture à la Figure 3-16. La puce réalisée en technologie CMOS 0.35 μm occupe une surface de 4.6 mm². Elle inclut notamment, un redresseur, un système de détection et de recharge de batterie, un régulateur, une pompe de charge, un étage de stimulation et un autre de monitoring. Deux piles ayant une tension nominale de 1.2 V et une capacité de 6 mAh, sont utilisées en alternance pour permettre à l'une d'être rechargée pendant que l'autre alimente le système. A partir d'une pile, le régulateur fournit une

tension de 1 V qui alimente la majorité du système excepté l'étage de stimulation qui lui est alimenté à 3.2 V grâce à la pompe de charge. Le lien inductif opérant à 256 kHz permet de recharger la pile avec un courant de 2 mA. Avec une tension induite de 2.9 V crête à crête, la tension à la sortie du redresseur intégré est de 2 V, ce qui implique un taux de conversion de tension autour de 70 %. Comparé aux pacemakers actuels, ce système présente l'avantage d'être grandement miniaturisé avec une faible consommation de puissance et un mécanisme de recharge de batterie permettant l'utilisation d'une pile de plus faible capacité et de plus petites dimensions. La Figure 3-17(a) montre le dispositif finalisé qui a été encapsulé, implanté et testé sur des rats comme l'illustre la Figure 3-17(b).

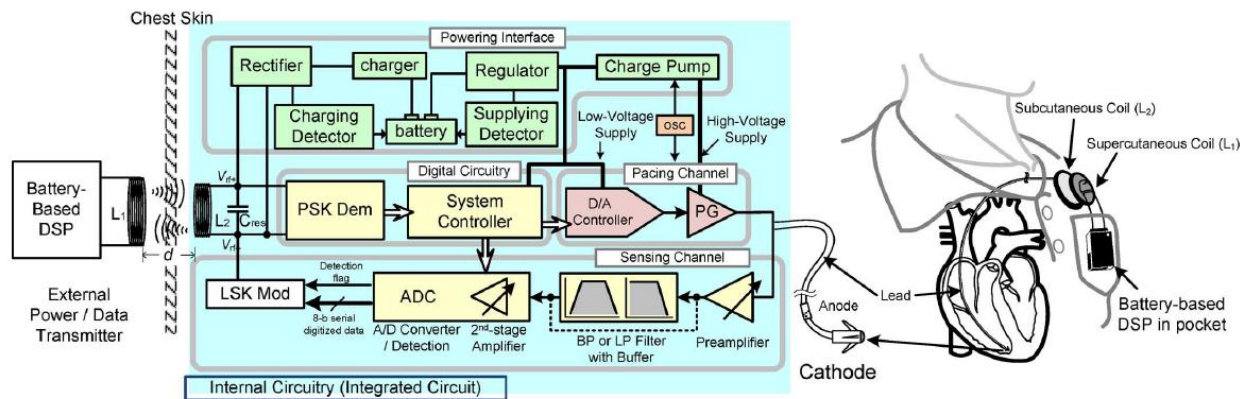


Figure 3-16: Architecture d'un pacemaker implantable basé sur une puce intégrant la majorité du système et utilisant une pile rechargeable. (© 2011 IEEE, [110])



Figure 3-17: (a) Prototype de pacemaker miniature et (b) schéma d'implantation sur un rat. (© 2011 IEEE, [110])

Cette même équipe de recherche a proposé plus récemment l'utilisation d'une architecture similaire appliquée au contrôle de la vessie [111]. Comme l'illustre la Figure 3-18, l'approche considérée ici est la stimulation du nerf honteux [112], [113], [114]. En particulier, il est proposé

une méthode de stimulation par rafales d'impulsions qui peut s'avérer plus efficace pour déclencher des contractions reflexes de la vessie [113]. Tout le système est alimenté sous 1.8 V grâce à la pile rechargeable et au régulateur, excepté l'étage de stimulation qui est alimenté à 3.3 V grâce à une pompe de charge. Mais cette alimentation reste généralement faible pour fournir un courant de stimulation suffisant étant donné la haute impédance présentée par l'électrode à gaine enroulée autour du nerf.

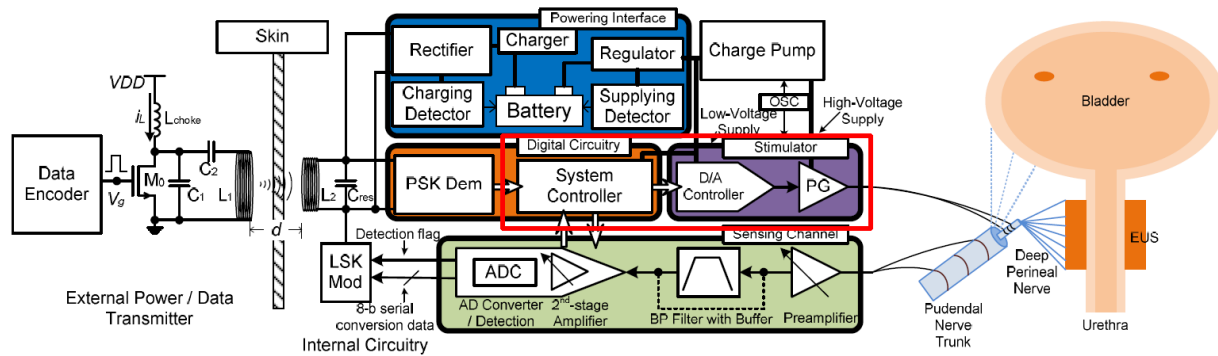


Figure 3-18: Architecture d'un implant de la vessie ciblant la neurostimulation du nerf honteux. (© 2012 IEEE, [111])

3.2.4 Neurostimulateurs visant la réhabilitation de fonctions urinaires

Comme nous l'avions évoqué précédemment, seules deux compagnies proposent actuellement des neurostimulateurs implantables visant la réhabilitation de fonctions urinaires : Medtronic et Finetech Medical. Medtronic a introduit récemment une nouvelle version de son dispositif [115].

3.2.4.1 Neurostimulateur Interstim II de Medtronic

Le neurostimulateur, ou plus précisément neuromodulateur Interstim II que l'on peut voir à la Figure 3-19(a), mesure 44 mm x 51 mm x 7.7 mm et pèse 22 g. Comparé à la précédente version, il a été allégé de 48 % et miniaturisé de 36 % en termes de volume. Il possède pareillement 4 électrodes en anneau disposées en longueur au bout d'un même câble. Comme le montre la Figure 3-19(b), ce câble est inséré à l'aide d'une fine canule à travers l'un des orifices du sacrum pour être positionné finalement au plus proche des nerfs sacrés. Les paramètres de stimulation sont de 10 à 14 Hz de fréquence, 180 à 240 μ s de largeur d'impulsion, et 0 à 8.5 V

d'amplitude. La batterie est non rechargeable et possède une capacité de 1.3 Ah. Elle aurait une durée de vie de 5.4 années en supposant une stimulation sur deux électrodes à 2 V/10 Hz/210 μ s et une utilisation cyclique de 16 s ON/8 s OFF. Si la stimulation est plutôt à 4 V/14 Hz/210 μ s et l'utilisation continue, la durée de vie chuterait à 2.9 années. Dans ces mêmes conditions, la précédente version de cet implant aurait une durée de vie de 9.2 et 5.5 années respectivement, et ce grâce à une plus grande batterie de 2.7 Ah. De plus, l'amplitude de stimulation pouvait monter jusqu'à 10.5 V. Par conséquent, Interstim II est limité aux patients sur lesquelles des paramètres de stimulation relativement plus faibles que la moyenne, donnent tout de même des résultats satisfaisants. Mais si l'opération chirurgicale est relativement moins invasive (comparée aux électrodes à gaines), le positionnement des électrodes reste très variable entraînant un impact direct sur les paramètres de stimulation, sur son efficacité, et sur la durée de vie de l'implant.

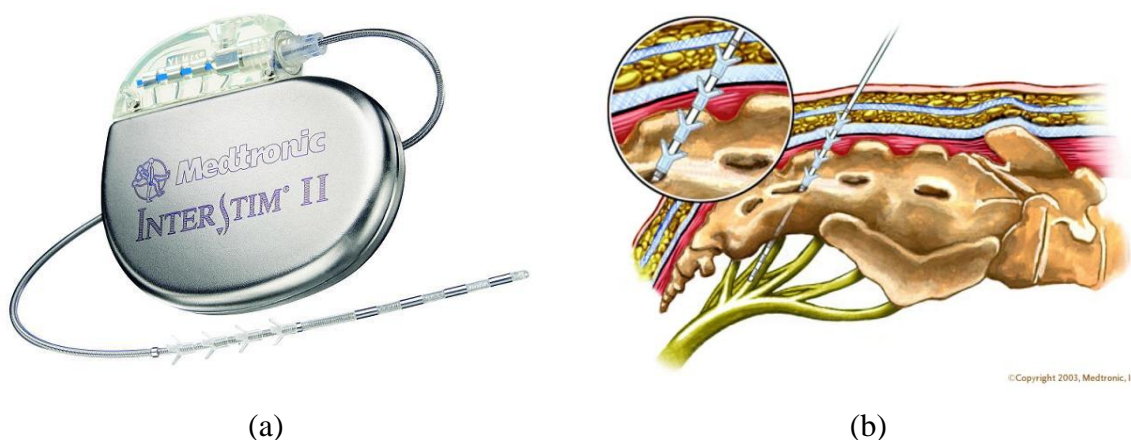


Figure 3-19: Neurostimulateur de Medtronic : (a) Dispositif implantable InterStim II pour la neuromodulation sacrale [115]; (b) Insertion du câble d'électrodes à travers l'un des orifices du sacrum pour être positionné près des nerfs sacrés [116].

3.2.4.2 Neurostimulateur Finetech-Brindley de Finetech Medical

Quant au neurostimulateur de Finetech Medical, il a globalement peu changé depuis sa première introduction en 1982 par Brindley [117]. Le système est nommé Finetech-Brindley, mais également connu sous le nom de Vocare. Contrairement au neuromodulateur Interstim, ce neurostimulateur doit être activé ponctuellement par le patient lui-même (ou une tierce personne) au moment voulu. Comme le montre la Figure 3-20(a), le système se compose d'un contrôleur

externe (D), d'un dispositif miniaturisé implantable de 2 ou 3 canaux de stimulation (C), et des électrodes pour une stimulation intra durale (A) ou extradurale (B). Quelque soit le type d'électrodes choisies, la procédure d'implantation est souvent combinée avec une rhizotomie irréversible. La Figure 3-20(b) illustre l'emplacement du système implanté. Il faut noter ici que la majorité de l'électronique est embarquée dans le contrôleur externe alors que le dispositif implantable ne contient qu'une interface permettant de transformer des impulsions du lien inductif en impulsions de stimulation. L'approche du neurostimulateur implanté est donc minimaliste comme les exemples vus au début de ce chapitre. Si cela présente des avantages de coûts, de simplicité et de fiabilité, le contrôle des paramètres de stimulation reste limité. Si l'on considère les spécifications de Vocare [118], seulement 2 canaux de stimulation sont utilisés. Le lien inductif de l'un fonctionne à 7 MHz alors que le second est à 9 MHz. Le dispositif implanté mesure 50 mm x 80 mm x 8.5 mm et pèse 12 g. Les paramètres de stimulation sont de 8 à 46 Hz de fréquence, 24 à 720 μ s de largeur d'impulsion, et 0 à 40 V d'amplitude.

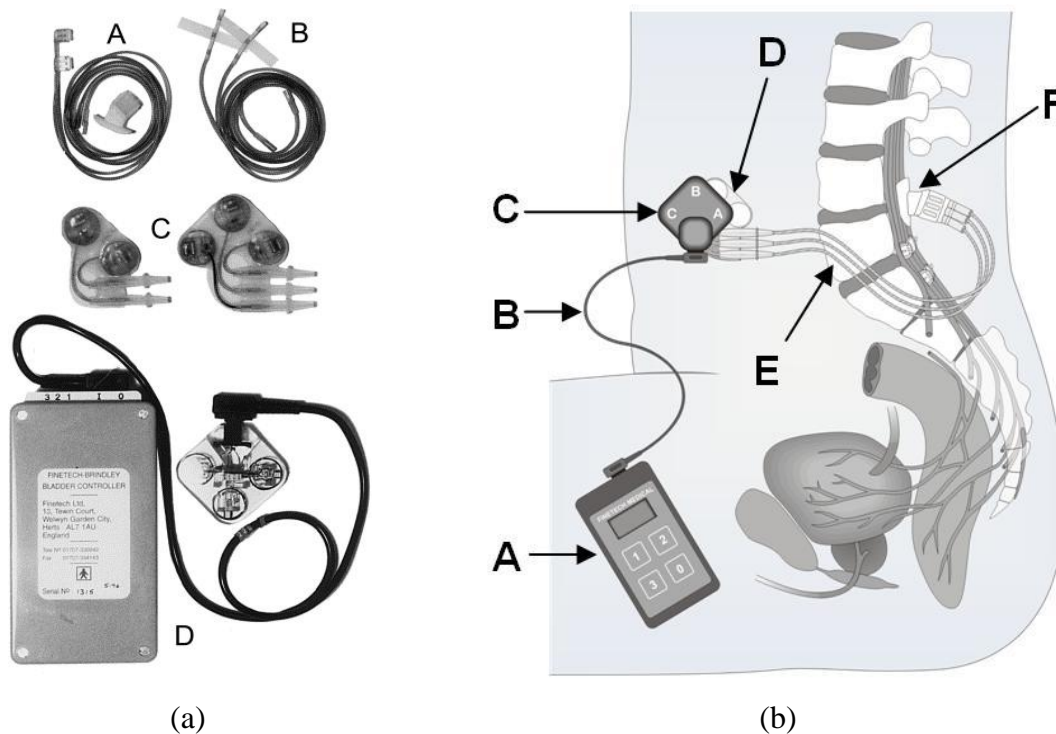
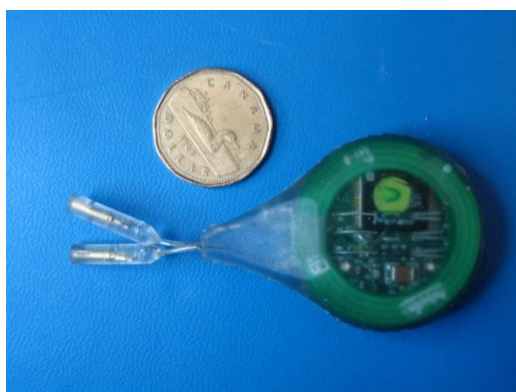


Figure 3-20: Neurostimulateur de Finetech Medical: (a) Système de Finetech-Brindley (ou Vocare) [117] et (b) schéma d'implantation [119].

3.2.4.3 Neurostimulateurs Polystim et Victhom Bionique Humaine

D'autre part, l'implant urinaire développé par l'équipe de recherche PolyStim avait fait l'objet d'un brevet déposé en 2000 [120]. L'implant regroupe une fonction de neurostimulation dite sélective permettant la miction volontaire et d'une fonction de neuromodulation dite stimulation permanente qui permet de réduire les problèmes d'hyperréflexie et tous les effets qui y sont rattachés. Cette version nommée Neurostimulateur Sélectif et Permanent (NSP) [60], sera également désignée UroStim3. En 2005, dans le cadre d'un projet commandité par Victhom Bionique Humaine, nous avons développé au sein de Polystim un prototype d'implant urinaire discret nommé Neurostimulateur Mixte Discret (NMD) ou UroStim5 que l'on peut voir à la Figure 3-21(a) [121]. Afin de mener des tests in-vivo chez l'animal, le prototype NMD se veut une version améliorée et optimisée du système originel NSP dont Victhom a acquis les droits d'exploitation. Dans cette optique, les spécifications fonctionnelles et l'architecture du neurostimulateur ont été revues [64], [122]. La Figure 3-21(b) présente le prototype développé par Victhom par la suite. Malheureusement, Victhom a abandonné ce projet vers 2009 pour des raisons financières.



(a)



(b)

Figure 3-21: (a) Prototype d'implant urinaire de Polystim (UroStim5) [121] sur lequel (b) Victhom Bionique Humaine s'est basée pour réaliser son propre prototype commercialisable.

3.3 Aperçu général et comparaison de différents paramètres

Dans notre revue des travaux de pointe d'intégration, nous avons considéré ceux qui sont pertinents aux stimulateurs implantables, qu'ils proposent une intégration totale ou partielle du système. Le Tableau 3.1 présente un aperçu des différents procédés de fabrication utilisés.

Tableau 3.1: Revue des différents procédés de fabrication choisis pour l'intégration

Nœud technologique	CMOS	BiCMOS	HV CMOS
65 nm	[89], [123]		
0.13 μm	[124]		
0.18 μm	[80], [100], [125], [126]		[93], [127]
0.25 μm	[128]		[107]
0.35 μm	[84], [85], [110], [129], [130], [131]		[90], [95], [132], [133], [134], [135]
0.5 μm	[97], [99], [136]		
0.6 μm	[105], [137]	[86]	[138], [139], [140], [141]
0.8 μm		[109]	[104], [129], [142]

On constate qu'une grande plage de nœuds technologiques est utilisée mais la médiane se situerait à 0.35 μm . S'il est clair que la technologie CMOS est largement adoptée, on constate que l'option Haute-Tension (HV) est de plus en plus privilégiée pour les applications où un fort courant doit être injecté à travers une interface tissus-électrodes dont l'impédance est élevée. En effet, on peut voir à travers les différentes références du Tableau 3.2, la distribution des alimentations adoptées pour l'étage de stimulation. Cela correspond à la tension maximale de stimulation qui sera en réalité inférieure à l'alimentation de 0.2 à 1 V approximativement.

Tableau 3.2: Revue des différents niveaux d'alimentation choisis pour l'étage de stimulation

Tension maximale de stimulation (V)	Références
1.8 - 3.2	[100], [110], [129], [143]
3.3	[80], [89], [111], [123], [124], [130], [144], [145]
3.4	[146]
4.2	[104]
4.7	[147]
5	[84], [86], [96], [97], [98], [99], [103], [105], [109], [137]
5.8 - 8.5	[75], [131], [136], [148], [149]
10	[106], [107], [125], [150], [151], [152]
12 - 18	[76], [95], [126], [127], [128], [132], [138], [139], [140], [141], [153]
20	[90], [91], [94], [134], [135], [154]
22 - 24	[93], [133], [155]

Pour le transfert de puissance par lien inductif, différentes fréquences sont adoptées comme le montre le Tableau 3.3. Si dans certaines applications particulières une haute fréquence telle que 400 MHz est utilisée, la majorité des applications utilisent des fréquences dans la plage de 2 à 20 MHz. En particulier, la fréquence de 13.56 MHz faisant partie de la bande ISM (industrielle, scientifique et médicale) est largement adoptée. Même si cela nécessite des valeurs d'inductance plus élevées, la plage de 125 kHz à 500 kHz est également utilisée pour de nombreuses applications.

Tableau 3.3: Revue des différentes fréquences choisies pour le lien inductif d'alimentation

Fréquence du lien inductif d'alimentation	Références
400 MHz	[74]
13,56 MHz	[80], [90], [91], [95], [133], [136]
5/10 MHz	[105]
2 - 4 MHz	[86], [93], [129], [130], [145], [150]
500 kHz	[94], [149]
256 kHz	[110]
125 - 175 kHz	[76], [128], [142], [146]
125 kHz	[97], [98], [99], [148]

La consommation de puissance des neurostimulateurs n'est généralement donnée que pour une partie du système et que dans des conditions d'opération nominales qui ne sont pas les mêmes d'un dispositif à un autre. Il est donc difficile de les comparer d'autant plus que la consommation de puissance dépend grandement du mode d'utilisation (continue, cyclique ou ponctuel), des paramètres de stimulation et du nombre de canaux activés [130]. La plage de consommation de puissance observée peut aller de moins de 1 mW [80], jusqu'à plus de 100 mW [130] mais se situe généralement entre 1 mW et 50 mW [91], [100], [105], [129], [138], [139], [140], [153]. Les batteries implantées ont des tensions nominales de 1.2 V [110] à 3.6 V [148], [156] avec des capacités qui vont de 3 mAh [76] à près de 3 Ah [115]. Finalement, le Tableau 3.4 donne un comparatif incluant des travaux ciblant différentes applications qui sont listées par ordre croissant de la tension maximale de stimulation.

Tableau 3.4: Comparatif de travaux ciblant différentes applications

Application	Tension maximale de stimulation (V)	ASIC (mm ²)	Technologie (CMOS)	Fréquence du lien inductif (Alimentation)	Ref.	Year
Bladder	3	4	0.35 μm	2 MHz	[129]	2005
Pacemaker	3.2	2.3	0.35 μm	256 kHz	[110]	2011
Cortex	3.3	11	0.18 μm	13.56 MHz	[80]	2007
Generic	3.3	4.3	0.35 μm	2 MHz	[130]	2004
Retinal	5	5.3	0.5 μm	125 kHz	[97]	2008
Cortex	5	24.8	BiCMOS 0.6 μm	2.765 MHz	[86]	2009
Cochlear	5	7.5	0.6 μm	5/10 MHz	[105]	2005
Retinal	7	2.25	0.5 μm	13.56 MHz	[136]	2005
Generic	13.1	2.52	HV 0.35 μm	13.56 MHz	[95]	2012
Retinal	22.5	22	HV 0.35 μm	13.56 MHz	[133]	2007
Retinal	24	27	HV 0.18 μm	2 MHz	[93]	2010

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté plusieurs exemples d'applications pour illustrer le fait que l'architecture et les spécifications du neurostimulateur dépendent étroitement de l'application et de la stratégie de stimulation. Pour l'intégration, le choix du procédé de fabrication est également lié à cela, et en particulier à la tension maximale de stimulation et au degré de miniaturisation requis. Mais avant d'arriver à des dispositifs finalisés et approuvés pour des tests cliniques et ultimement la commercialisation, l'expérimentation sur des animaux reste une phase inévitable. Par conséquent, en parallèle à cet effort d'intégration, on trouve également le développement de prototypes de laboratoires hybrides ou totalement discrets pour réaliser à court terme et à moindre coût un système réellement implantable et fiable pour mener des expériences en phase chronique sur des petits animaux. Même si ces dispositifs sont souvent volumineux et limités en performances, ils permettent l'investigation et une meilleure compréhension des stratégies de stimulation.

CHAPITRE 4 OBJECTIFS DE RECHERCHE ET DÉMARCHE

4.1 Objectifs

L'objectif général de cette recherche est de développer un dispositif électronique implantable associé à une nouvelle stratégie de neurostimulation pour améliorer la contraction de la vessie tout en minimisant la dyssynergie du sphincter. En effet, si pour les expériences en phase aigüe, des stimulateurs et des équipements externes suffisent, les expériences en phase chronique ne peuvent être menées qu'avec un neurostimulateur implantable répondant à un certain nombre d'exigences en plus de ses spécifications fonctionnelles :

- Il doit être encapsulé avec des matériaux biocompatibles pour le protéger et l'isoler électriquement des fluides corporels.
- Il doit être implanté sous la peau pour pouvoir lui transmettre par induction à l'aide d'un contrôleur externe, l'énergie nécessaire aux stimulations ponctuelles.
- Étant placé sous la peau, son épaisseur et son volume doivent être minimisés autant que possible.
- Il doit offrir un nombre de canaux paramétrables suffisants pour la stratégie de stimulation ciblée.
- Il doit générer une haute tension d'alimentation ($\sim 10V$) afin de pouvoir fournir le courant nécessaire (2mA) à la stimulation tout au long de l'expérience en phase chronique. En effet, dans les expériences en phase chronique menées précédemment par le laboratoire Polystim, si l'impédance de l'interface tissus-électrodes est autour de 1 k Ω au moment de l'implantation, elle peut augmenter et dépasser éventuellement 4 k Ω avant de se stabiliser.

Un prototype réalisé avec des composants discrets disponibles dans le marché permettrait de répondre à ces spécifications dans une certaine mesure. Une réalisation microélectronique est préférable voir indispensable pour bien des aspects. En particulier, l'intégration sur puce permettrait, dans de grandes proportions, de réduire la consommation et de miniaturiser l'implant.

Elle devient immédiatement nécessaire pour augmenter le nombre de canaux de stimulation et pour rajouter de nouvelles fonctionnalités telles que la télémetrie. De plus, certaines technologies haute-tension permettraient d'intégrer également l'étage de récupération d'énergie inductive au point d'envisager l'intégration totale de l'implant sur une ou deux puces avec pour seuls composants externes une inductance et quelques condensateurs.

Ainsi, les objectifs spécifiques de cette recherche sont les suivants :

1) Proposer et évaluer lors d'expériences animales en phase aigüe une nouvelle stratégie de neurostimulation permettant d'augmenter la sélectivité de la stimulation et l'efficacité de l'évacuation d'urine sans avoir recours à une quelconque rhizotomie.

2) Réaliser, à l'aide de composants commerciaux, un prototype de neurostimulateur implantable associé à la stratégie de stimulation proposée. Un tel prototype discret répondrait dans une moindre mesure aux exigences discutées ci haut, mais aurait l'avantage d'offrir une solution à court terme pour mener des expériences en phase chronique, et de préparer la phase d'intégration.

3) Réaliser et tester des circuits intégrés comprenant des sous-systèmes du neurostimulateur (excluant la partie numérique) et permettant de démontrer la possibilité d'une intégration totale. En particulier, l'intégration de l'étage de récupération d'énergie inductive avec une technologie haute-tension serait grandement avantageuse. Cela permettra notamment de proposer et d'évaluer une nouvelle approche de récupération d'énergie inductive pour fournir les différentes alimentations nécessaires tout en maximisant l'efficacité énergétique.

4) Proposer un neurostimulateur complet basé sur les circuits intégrés dédiés.

Précisons que la validation d'une nouvelle stratégie de stimulation avec des expériences en phase chronique ne fait pas partie des objectifs spécifiques de cette recherche mais plutôt des objectifs à long terme du laboratoire Polystim. En effet, en supposant une capacité d'accueil du centre animalier de 2 chiens, une telle étude, comprenant par exemple un minimum de 12 chiens implantés pour une durée de 8 mois, nécessiterait 4 années d'expérimentation.

4.2 Démarche

4.2.1 Expérimentation

Tout au long de notre recherche, nous avons mené des expériences animales (chiens) en phases chronique et aigüe. Les expériences en phase chronique ont toutes utilisé une version intermédiaire Urostim4 [62] du neurostimulateur basé sur la stratégie combinant la stimulation Sélective et la stimulation Permanente décrites précédemment. Cette stratégie utilisait un seul des deux nerfs sacrés S2 identifiés lors de l'implantation. Les plus grands bénéfices découlant de ces expériences sont l'évolution de l'architecture du neurostimulateur et l'amélioration des électrodes. Pour l'investigation de nouvelles stratégies, ce sont plutôt des expériences en phase aigüe qui s'avèrent plus adéquates. Notamment, une première série d'expériences a permis d'investiguer la stimulation bilatérale et de proposer une nouvelle forme d'onde monophasique alternée telle qu'illustrée dans la Figure 4-1 et décrite dans [157].

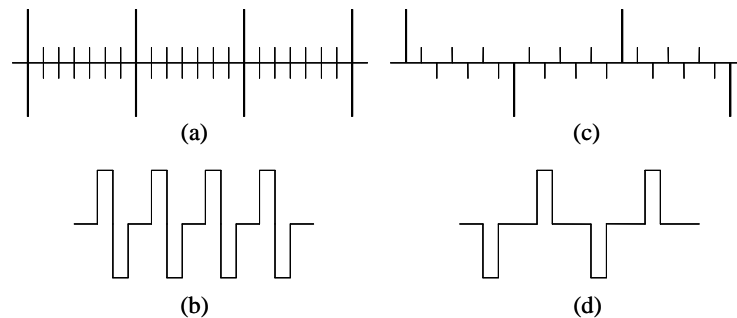


Figure 4-1: Formes d'ondes de stimulation : (a) Stimulation Sélective biphasique (b) Stimulus biphasique (c) Stimulation Sélective monophasique alternée (d) Stimulus monophasique alterné [63]

Après l'élaboration d'une nouvelle stratégie de stimulation, une seconde série de 8 expériences en phase aigüe ont été menées pour tester sa validité. L'hypothèse de recherche derrière la nouvelle stratégie de stimulation ainsi que l'approche proposée et les résultats des expériences sont présentés dans la publication [1] qui est incorporée dans le chapitre 5.

4.2.2 Prototypes discrets

Avant de proposer une nouvelle stratégie de stimulation et le neurostimulateur implantable qui lui serait dédié, nous avons développé plusieurs prototypes discrets basés sur la stimulation dite Sélective de l'implant UroStim5 évoqué dans le chapitre précédent.

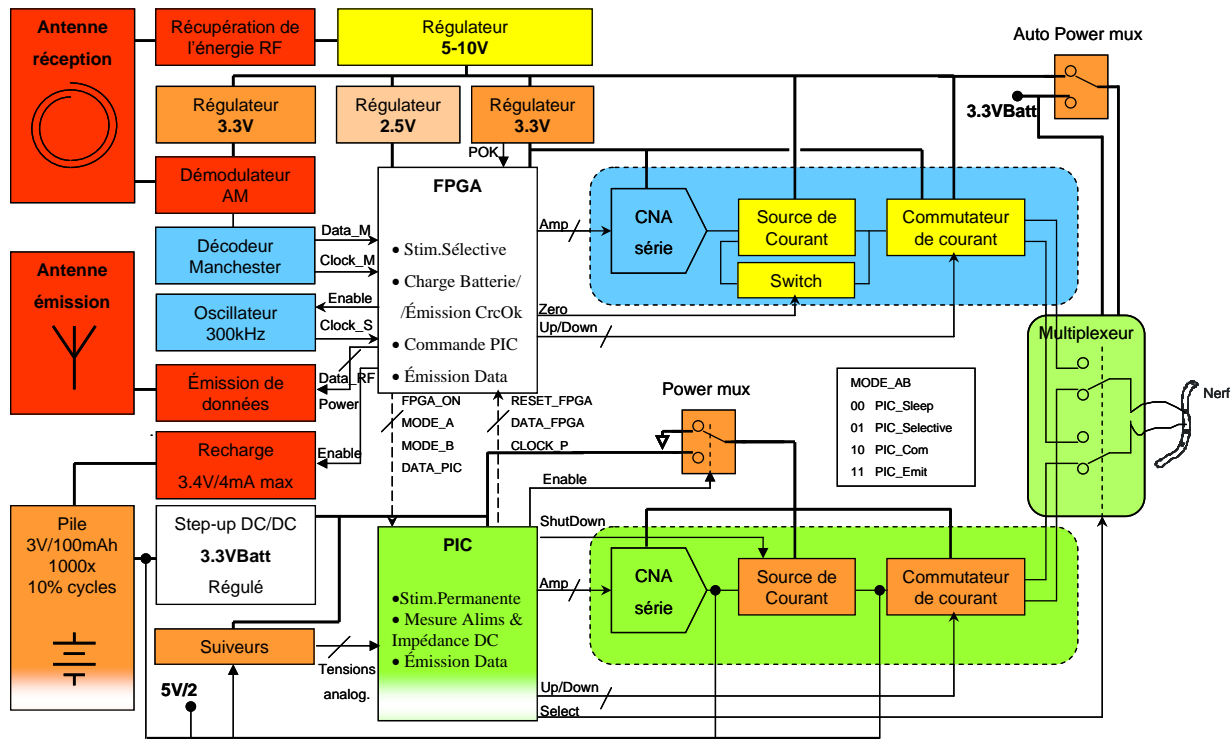


Figure 4-2: Architecture détaillée du neurostimulateur discret NMZ ou UroStim6

En particulier, nous avons développé un implant discret nommé Neurostimulateur avec Mesure d'impédance (NMZ) dans une version distincte UroStim6 et avancée par rapport à ses prédécesseurs. Non seulement il permet les mêmes types de stimulations mais offre en plus la possibilité de mesurer l'impédance DC du contact électrodes-nerf et d'émettre le résultat vers le contrôleur externe. Il possède également une plus grande durée de vie pour la stimulation permanente grâce à une pile rechargeable par l'énergie inductive. La tension de la pile ainsi que l'alimentation inductive peuvent être mesurées pour s'assurer d'un bon fonctionnement. La Figure 4-2 présente l'architecture de ce prototype et la Figure 4-3 donne un aperçu de l'assemblage et de l'encapsulation. Cet implant est décrit plus en détail dans [158].

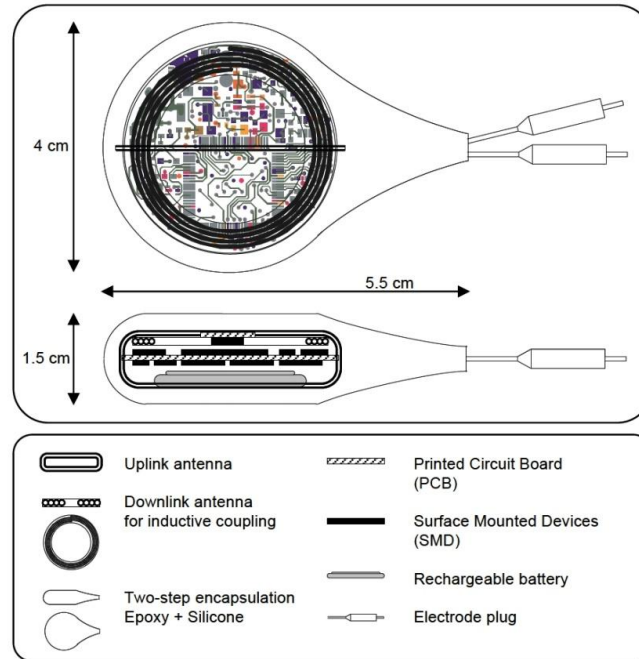


Figure 4-3: Assemblage et encapsulation du neurostimulateur discret NMZ ou UroStim6

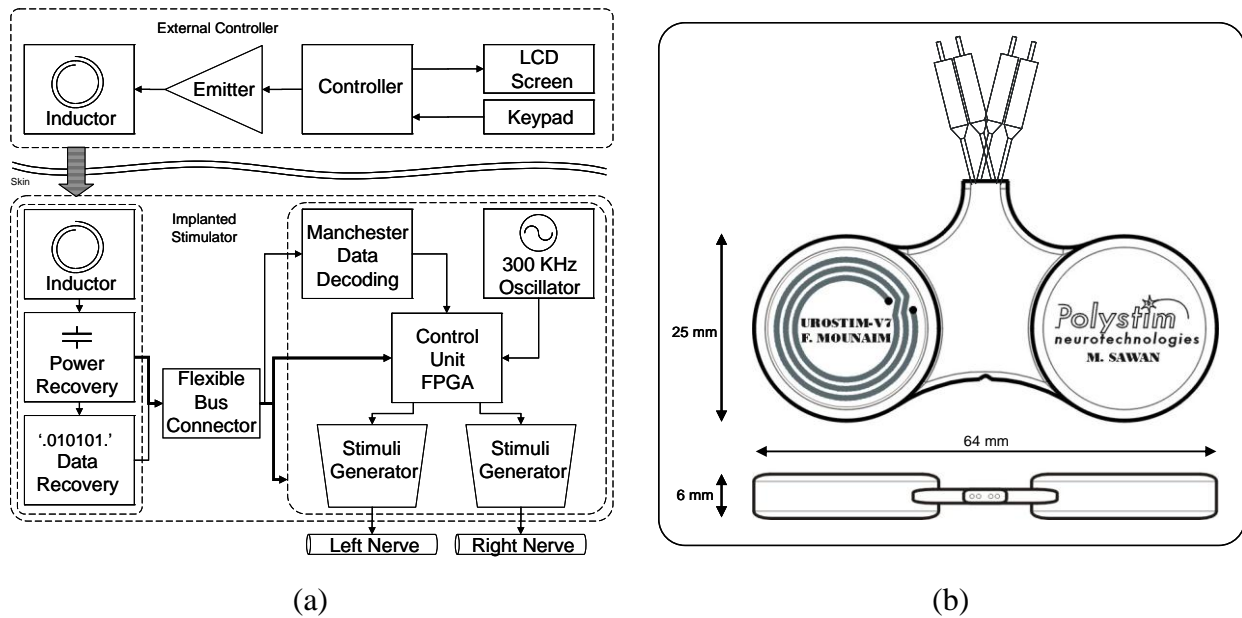


Figure 4-4: Neurostimulateur Sélectif Bilatéral (NSB) ou Urostim7 : (a) Architecture du système et (b) dimensions de l'implant encapsulé.

Un autre implant nommé Neurostimulateur Sélectif Bilatéral (NSB) ou UroStim7, est une version simplifiée et miniature destinée à des expériences sur des Rats. Il possède deux canaux de stimulation qui permettraient d'investiguer entre autres, le mécanisme de stimulation bilatérale. La Figure 4-4(a) présente l'architecture de ce prototype et la Figure 4-4(b) illustre ses dimensions une fois encapsulé. Cet implant est décrit plus en détail dans [157]. Une fois la nouvelle stratégie de neurostimulation proposée, nous avons réalisé un prototype de neurostimulateur implantable, UroStim8, qui permettrait de la tester sur du long-terme avec des expériences animales en phase chronique. L'architecture du neurostimulateur et ses dimensions une fois encapsulé sont données à la Figure 4-5. Ce prototype discret est capable de générer des impulsions à une fréquence aussi basse que 18 Hz tout en générant simultanément une forme d'onde alternative à une fréquence aussi haute que 8.6 kHz, et ce sur de multiples canaux. Lorsque tous les étages de stimulation et leurs différentes sorties sont activés avec des fréquences d'impulsions (2 mA, 217 μ s) et de sinusoïdes de 30 Hz et 1 kHz respectivement, la consommation de puissance totale est autour de 4.5 mA (rms). Avec 50 mW de puissance inductive disponible par exemple et 4.5 mA de consommation de courant, le régulateur haute-tension peut être réglé à 10 V permettant ainsi une stimulation de 2 mA avec une impédance nerf-électrode de 4.4 k Ω . Le nombre effectif de sorties activées et le maximum réalisable des paramètres de stimulation sont limités par l'énergie disponible fournie par le lien inductif et l'impédance des interfaces nerf-électrode. Cet implant est décrit plus en détail dans [159].

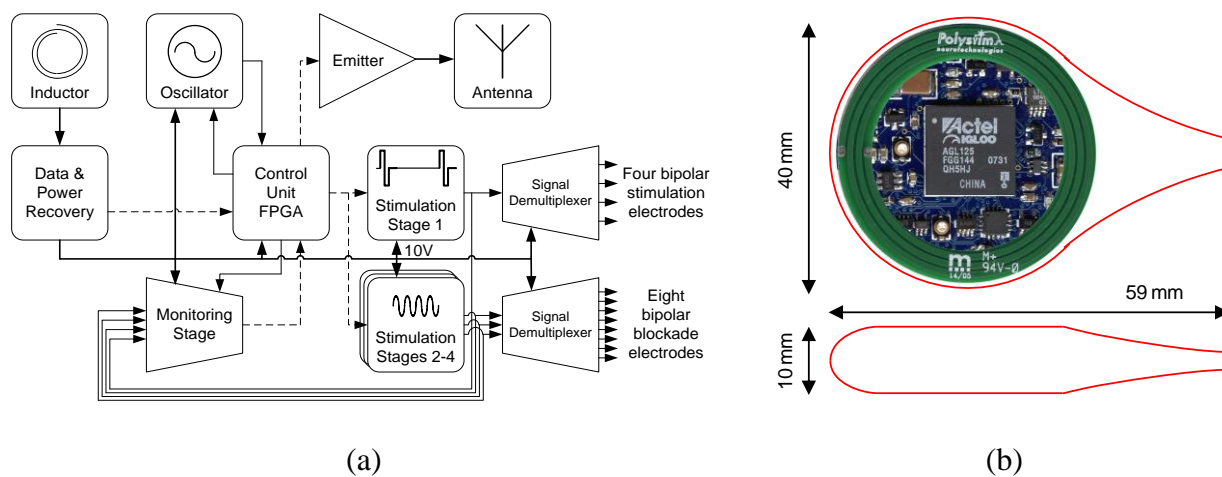


Figure 4-5: Neurostimulateur UroStim8 dédié à la nouvelle stratégie de stimulation : (a) Architecture et (b) dimensions de l'implant encapsulé.

Ces prototypes discrets réalisés uniquement avec des composants discrets disponibles commercialement, ne seront pas décrits dans les chapitres suivants. Toutefois, ce dernier prototype Urostim8 a fait l'objet d'un chapitre de livre qui est incorporé en Annexe A. Cette annexe présente la conception, le test, le prototypage, et l'encapsulation du neurostimulateur.

4.2.3 Intégration

Dans un objectif de miniaturisation et de réduction de la consommation d'énergie du neurostimulateur, nous avons d'abord participé à la réalisation de plusieurs circuits intégrés en technologie CMOS 0.18 μ m.

4.2.3.1 Circuits intégrés en technologie CMOS 0.18 μ m

4.2.3.1.1 *Module de communication (code ICFPMCMS)*

Pour cette puce, nous avons réalisé une PLL (Phase-Locked Loop) permettant une communication par lien inductif entre l'implant et un contrôleur externe avec une modulation PSK. En synchronisant un oscillateur avec la fréquence porteuse, il est possible de détecter les sauts de phase. En plus de transmettre l'information avec un plus grand débit, la modulation PSK offre l'avantage de transmettre deux fois plus d'énergie inductive que la modulation OOK utilisée actuellement dans le neurostimulateur discret. Ce travail est décrit dans [160].

4.2.3.1.2 *Module de stimulation (code ICFPMABB)*

Cette puce est une seconde version de celle réalisée par A. Ba. (ICFPMABA). Elle intègre toute la partie numérique du stimulateur ainsi que l'étage de stimulation. Nous avons corrigé et amélioré cet étage de stimulation qui inclut un convertisseur numérique à analogique (CNA), une source de courant et des commutateurs. De plus, un oscillateur permet de quantifier l'impédance de charge en convertissant la tension aux bornes des électrodes en une fréquence qui peut être mesurée simplement à l'aide d'un compteur. Ce travail est décrit dans la publication [63].

4.2.3.1.3 *Module de monitoring (code ICFPMETM)*

Cette puce réalisée par G. Lesbros apporte une solution de télémétrie d'impédance pour surveiller la qualité de l'interface tissus-électrode. C'est un circuit mixte qui interface la partie

numérique du stimulateur avec les électrodes connectées au nerf. Il génère le courant de stimulation selon la forme d'onde voulue, tout en échantillonnant la tension résultante aux bornes des électrodes. L'étage de stimulation inclut une source de courant programmable basée sur un convertisseur CNA, une référence en tension, et des interrupteurs CMOS. Un pont d'interrupteurs configuré en H est utilisé pour fournir une stimulation bipolaire biphasique afin d'assurer que des quantités de charges égales sont injectées durant les phases positive et négative. L'étage d'acquisition inclut un amplificateur d'instrumentation et un convertisseur analogique à numérique (CAN) qui permettent de mesurer la tension générée aux bornes des électrodes. Les deux convertisseurs CAN et CNA ont une résolution limitée à 6-bit comme compromis entre la précision, la consommation et la superficie de silicium requise. Ce travail est décrit dans [161].

4.2.3.2 Intégration totale en technologie haute-tension HV-CMOS 0.8 μ m

Les circuits intégrés réalisés jusqu'à ce point par les membres de Polystim incluent seulement des modules ou un ensemble de blocs fonctionnels du neurostimulateur. Malheureusement, ces circuits sont généralement incompatibles puisqu'ils ont été conçus sans aucune architecture système commune. Il est donc difficile des les assembler pour construire un neurostimulateur complet. De plus, même si un prototype peut être réalisé avec un ensemble de circuits-intégrés, l'objectif ultime serait d'intégrer la totalité du neurostimulateur au sein d'une même puce. Ceci présente des avantages évidents tels qu'une miniaturisation maximale et une réduction du coût de fabrication. La diminution des interconnexions est particulièrement bénéfique pour la distribution et la qualité des alimentations. De plus, une conception qui tient compte du système complet mènera à un neurostimulateur plus fiable et plus robuste. Dans cette optique, nous avons proposé l'architecture présentée à la Figure 4-6.

Cette architecture propose d'intégrer l'ensemble des blocs analogiques et mixtes au sein d'une même puce, à l'exception de la partie numérique. En effet, il est plus avantageux d'implémenter cette dernière dans un FPGA reprogrammable qui permettrait des corrections et des mises à jour ultérieurs du système. Le récent FPGA d'Actel nommé IGLOO est un excellent candidat pour sa très faible consommation d'énergie rendue possible grâce à une alimentation de son cœur sous 1.2V. Avec une seconde alimentation pour ses entrées/sorties, il peut opérer avec une logique sous 3.3V. De plus, il offre la possibilité d'être programmé en étant dans le système (In-System Programming - ISP) ce qui s'avère très intéressant. Pour la récupération d'énergie et

l'alimentation du neurostimulateur, nous proposons une approche abaisseur de tension « step-down » que nous allons élaborer dans les chapitres 6 et 7. Des régulateurs additionnels à faible chute de tension (Low Drop-Out – LDO), sont éventuellement nécessaires au cas où la tension générée par les convertisseurs DC/DC ne soit pas suffisamment régulée. Dans ce cas, la tension de 10V à la sortie du régulateur série devrait être augmentée pour permettre une bonne régulation du LDO de 3.3V. Une tension de 12V par exemple est largement suffisante. Elle alimentera les canaux de stimulation ainsi que le canal de monitoring. La tension de 1.2 V alimente le cœur du FPGA uniquement et la 3.3 V alimente les entres/sorties et le reste du neurostimulateur.

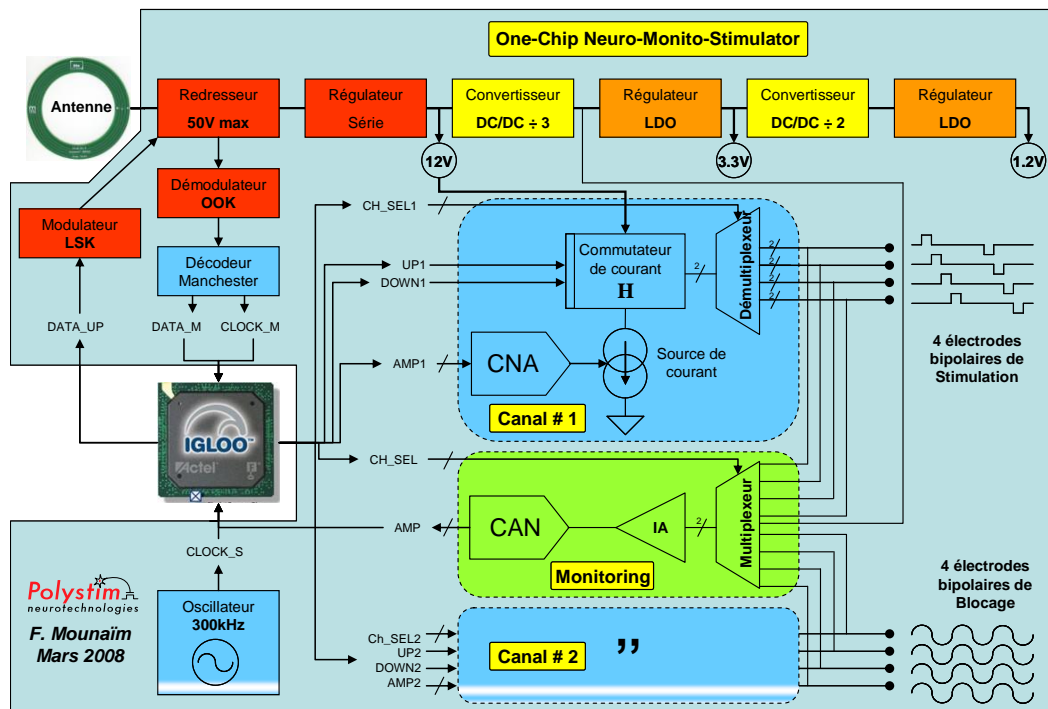


Figure 4-6: Architecture d'un neurostimulateur totalement intégré

Étant donné la haute tension (50V max) du signal inductif à l'entrée du redresseur, et la haute tension requise pour la stimulation (12V), l'intégration totale au sein d'une même puce n'est envisageable qu'avec une technologie HV-CMOS telle que celles proposées par Teledyne DALSA en 0.8 μm (C08G ou C08E). La technologie C08G peut supporter des tensions V_{ds} allant jusqu'à 300 V, mais comme nous allons le voir, sa limitation du V_{gs} à 5 V rend difficile la conception et en particulier celle du redresseur. La C08E peut supporter des tensions V_{ds} et V_{gs}

allant jusqu'à 20 V. Comme nous l'avons vu dans la section précédente, de précédents travaux au laboratoire Polystim, ont déjà démontré la possibilité d'intégrer dans différentes technologies, la majorité des blocs constituant un neurostimulateur implantable excepté l'étage de récupération d'énergie inductive. Porter ces travaux d'intégration vers une technologie HV-CMOS telle que C08G ou C08E ne devrait pas poser de problème puisque ces deux technologies incluent également des transistors CMOS 3 V/5 V. Mais une intégration avec un nœud technologique de 0.8 μm risque de nécessiter plus de surface de silicium qu'avec un nœud de 0.18 μm par exemple. Si cela s'avère non souhaitable, alors une intégration multi-puces reste une alternative intéressante, en particulier avec les récentes techniques d'assemblage comme les montages puce-sur-puce, multi-puces sur PCB, multi-puces dans un même package, et la technique « Flip-chip ».

Par conséquent, l'étude de faisabilité d'une intégration totale du neurostimulateur se réduit principalement à celle de l'intégration de l'étage de récupération d'énergie inductive. Nous focaliserons donc là-dessus dans les chapitres 6, 7 et 8.

4.3 Organisation des chapitres suivants

Le chapitre 5 présente une nouvelle stratégie de neurostimulation pour améliorer la miction chez les paraplégiques. L'annexe A décrit le neurostimulateur implantable qui lui est dédié et qui a été réalisé avec des composants discrets uniquement. Le chapitre 6 présente l'intégration de l'étage de récupération d'énergie inductive et des données en utilisant une technologie haute-tension et en adoptant une nouvelle topologie abaisseur de tension. Celle-ci s'avère plus efficace que l'approche élévatrice de tension dans les conditions de notre application. Le chapitre 7 complète la description des travaux d'intégration et propose un neurostimulateur hybride et hautement intégré en utilisant les puces réalisées. Le chapitre 8 présente des résultats complémentaires incluant la conception d'une dernière version de redresseur et l'investigation du problème de verrouillage observé dans de précédentes versions. Ce chapitre inclut également des résultats de mesures d'efficacité de puissance et une caractérisation complète du redresseur, prenant en compte le choix et la calibration des instruments de mesure. À la suite de ces résultats, une discussion générale et une conclusion sont présentées.

CHAPITRE 5 ARTICLE 1: NEW NEUROSTIMULATION AND BLOCKADE STRATEGY TO ENHANCE BLADDER VOIDING IN PARAPLEGICS

5.1 Résumé

La stimulation des racines nerveuses sacrées est l'une des techniques les plus prometteuses pour la réhabilitation de la vessie chez les patients ayant subi une lésion de la moelle épinière (SCI). Le seul neurostimulateur implantable commercialisé, ciblant l'amélioration de la miction et ayant obtenu des résultats satisfaisants nécessite une rhizotomie afin de réduire la dyssynergie entre le détrusor et le sphincter (DSD). Cependant, la rhizotomie est irréversible et peut abolir les réflexes sexuels, de défécation ainsi que les sensations sacrales si encore présents dans le cas de lésions incomplètes. Afin d'éviter la rhizotomie, nous proposons une nouvelle stratégie de stimulation multi-site appliquée aux racines sacrées extradurale (combinant les racines dorsales et ventrales), et basée sur le blocage de la conduction des nerfs à l'aide d'une stimulation à haute fréquence comme alternative à la rhizotomie. Cette approche permettrait une meilleure miction en augmentant sélectivement la contraction de la vessie et en diminuant la DSD. Huit (8) expériences en phase aigüe ont été menées sur des chiens pour vérifier la réponse de la vessie et du sphincter urétral externe à la stratégie de stimulation proposée. Le blocage à haute-fréquence (1 kHz) combiné à la stimulation basse-fréquence (30 Hz) a augmenté la différence de pression intra-vésicale/intra-urétrale moyenne jusqu'à 53 cmH₂O et a réduit la pression intra-urétrale moyenne jusqu'à hauteur de 86 % relativement au niveau de référence. Une électrode à double gaine a été développée et conçue sur mesure pour être enroulée autour de deux nerfs à l'aide de gaines distinctes. Ceci pourrait apporter une technique de miction plus efficace pour les patients ayant subi une lésion de la moelle épinière. Ce chapitre a fait l'objet d'un article qui a été publié dans Contemporary Engineering Sciences, Hikari Ltd.

5.2 New Neurostimulation and Blockade Strategy to Enhance Bladder Voiding in Paraplegics

(The published paper is reproduced here)

New Neurostimulation and Blockade Strategy to Enhance Bladder Voiding in Paraplegics

Fayçal Mounaïm¹, Ehab Elzayat², Mohamad Sawan¹, Jacques Corcos², and Mostafa Elhilali²

¹ Polystim Neurotechnologies Laboratory, Department of Electrical Engineering,
École Polytechnique, Montreal (QC), Canada

² Department of Urology, McGill University, Montreal (QC), Canada

Publication source:

F. Mounaim, E. Elzayat, M. Sawan, J. Corcos, and M.M. Elhilali, “New neurostimulation and blockade strategy to enhance bladder voiding in paraplegics,” *Contemporary Engineering Sciences*, Hikari Ltd, vol. 3, no. 7, pp. 321–337, 2010.

Abstract - Sacral root stimulation is one of the most promising techniques for bladder rehabilitation in spinal cord-injured (SCI) patients. The only commercialized implantable neurostimulator aiming for improved micturition and having obtained satisfactory results requires rhizotomy to reduce detrusor-sphincter dyssynergia (DSD). However, rhizotomy is irreversible and may abolish sexual and defecation reflexes as well as sacral sensations, if still present in case of incomplete SCI. In order to avoid rhizotomy, we propose a new multisite stimulation strategy applied to extradural combined (dorsal plus ventral) sacral roots, and based on nerve conduction blockade using high-frequency stimulation as an alternative to rhizotomy. This approach would allow a better micturition by increasing bladder contraction selectively and decreasing DSD.

Eight (8) acute dog experiments were carried out to verify the bladder and the external urethral sphincter (EUS) responses to the proposed stimulation strategy. High-frequency blockade (1 kHz) combined with low-frequency stimulation (30 Hz) increased the average intravesical-intraurethral pressure difference up to 53 cmH₂O and reduced the average intraurethral pressure with respect to baseline by up to 86 %. A custom bi-cuff-electrode design has been developed to be applied around two nerves in distinct cuffs. This could provide a more efficient micturition technique for SCI patients.

Keywords - Sacral root stimulation, High-frequency nerve block, Micturition, Detrusor-sphincter dyssynergia, Rhizotomy, Cuff-electrodes.

5.2.1 Introduction

The efficiency of micturition by means of sacral neurostimulation in spinal cord-injured (SCI) patients depends on the capability to contract the bladder muscle without generating detrusor-sphincter dyssynergia (DSD). In order to improve the neurostimulation selectivity that allows reducing DSD, several techniques have been proposed, among which are rhizotomy, anodal block and high-frequency blockade.

Introduced at the end of the 19th century, dorsal rhizotomy consists of severing afferent sacral nerve roots that are involved in pathological reflex arc in suprasacral spinal cord lesions. When combined with sacral ventral root stimulation, dorsal rhizotomy abolishes detrusor overactivity. As a beneficial result, the bladder capacity and compliance are increased, the uninhibited contractions are reduced, and the upper urinary tract is protected from ureteral reflux and hydronephrosis. In addition, rhizotomy reduces DSD, improves urine flow, and prevents autonomic dysreflexia. In case of a complete SCI, rhizotomy is combined with an implantable sacral ventral root stimulator such as the Finetech-Brindley Bladder System (also known as the VOCARE in North America) [162]. Actually, this neurostimulation system is the only commercialized and FDA-approved solution aiming for micturition in SCI patients [44]. Unfortunately, rhizotomy which is obviously irreversible, has a fundamental disadvantage which is the abolition of sexual and defecation reflexes, as well as sacral sensations if still present in case of incomplete SCI.

The propagation of a nerve action potential can be blocked by hyperpolarization of the nerve fibre membrane with an anodal electrode. If sufficiently hyperpolarized, a complete blockade of the compound action potential (CAP) propagating on different fibres within a nerve bundle can be achieved. Moreover, the anodal blockade threshold of large diameter fibres is lower than that of small diameter. Thus, a selective activation of small fibres can be obtained by combining a high-intensity stimulation to excite all fibres, with a distant low-intensity anodal electrode to block large axons only [44]. In 1994, Koldewijn et al. used this technique and reported the blockade of the external urethral sphincter (EUS) contraction in 7 dogs among 10 with current amplitudes of 0.4 to 0.9 mA and pulse widths of 600 to 800 μ s [45]. In 1998, Rijkhoff et al. investigated the anodal blockade in spinal cord injured patients having the FineTech-Brindley implanted stimulator. In 8 patients among 12, EUS contractions have been blocked completely with a 6 mA current and 700 μ s pulse width. However, such combination of high-current and long-duration anodal pulse means a large amount of injected charge that would lead to irreversible electrochemical reactions at the electrode-nerve interface, especially if those charges are not retrieved using a biphasic pulse. In addition, it may be difficult to find the optimal blockade parameters and chronic studies are necessary to investigate their variation over time [46].

High-frequency stimulation can be used to achieve a complete or graded block of the CAP propagating on different fibres within a nerve bundle. In 1984, Solomonow demonstrated that the blockade can be achieved with an alternating stimulation and found that 600 Hz was an optimum frequency in terms of required stimulation intensity [47]. The mechanism may be explained by a refractory status in which the nerve fibres and/or the motor end-plate are maintained. In 1998, Shaker et al. studied the efficiency of this technique in acute dog experiments using a neurostimulator designed by Polystim Neurotechnologies Laboratory [163], [49]. Similar results were reported by Zhang and Jiang that combined a low-amplitude frequency of 550 Hz with a high-amplitude frequency of 33 Hz [48]. The Polystim's stimulator generated a rectangular waveform combining two frequencies (e.g. 600 Hz and 30 Hz) such that the higher frequency blocks the EUS activity and reduces DSD during micturition. It is important to point out in this case, that stimulation and blockade are both applied simultaneously at the same nerve site, with the same bipolar electrode. It was observed that blockade depends greatly on the high-frequency amplitude. The optimal amplitude window giving a maximal blockade of the urethral contraction

with minimal blockade of the bladder was 1.1 to 1.5 mA. The same neurostimulator was also implanted in paraplegic dogs for chronic experiments where it was demonstrated that urine evacuation improved up to 91% of the mean bladder capacity during the six months of chronic stimulation [50].

However, these neurostimulation approaches suffer from different drawbacks such as rhizotomy, non-physiological micturition, large amount of charge injection, and/or high volume of residual urine. The only clinically available implantable neurostimulator aiming for micturition and having obtained satisfactory results, requires rhizotomy to avoid DSD. So, how can we maximize the sacral neurostimulation selectivity in paraplegics in order to induce urine evacuation as close as possible to the physiological micturition, free from DSD, and without the use of rhizotomy?

5.2.2 Hypothesis

In the case of blockade using the high-frequency stimulation (600 Hz) described earlier, the term “blockade” refers more to the stimulation result which is the inhibition of the EUS muscle contraction. In fact, the mechanism by which this inhibition is obtained is not well understood and three explanations are possible: high-frequency stimulation may stop the propagation of nerve action potentials, may maintain the motor end-plate (neuromuscular junction) in a refractory status, or may fatigue the aimed muscle [164], [165], [166].

According to Kilgore et al. [164], an alternating stimulation at high-frequency produces a reversible nerve blockade. A complete blockade can be achieved with different waveforms at higher frequencies between 2 and 20 kHz. It is shown that this blockade is not indirectly induced by fatigue. In addition, some simulations corroborate the hypothesis that high-frequency stimulation maintains the nerve membrane in a depolarization status. It is also stated that a frequency of 600 Hz can achieve a complete blockade but would require high stimulation currents (higher than 4 mA). Thus, blockade with 600 Hz is probably due to a muscle fatigue mechanism rather than nerve conduction blockade. In fact, nerves can fire action potentials at frequencies as high as 700 Hz for short periods of time.

In the report by Schuettler et al. [167], we learn that in the case of sinusoidal waveforms, frequencies from 300 Hz to 10 kHz are suitable for blocking CAPs travelling along a peripheral

amphibian nerve. Keeping the same amount of charge injected per phase, lower frequencies waveforms would require lower amplitudes. But increasing the frequency has the advantage of lowering the amount of injected charge per-phase needed for blockade. Below 1 kHz, the sinusoidal stimulation can generate CAPs at the same or a submultiple rate and cause “collision block”. The generated CAP amplitude vanishes for frequencies beyond 1 kHz.

In fact, this may be more complex according to simulations proposed by Tai et al. [165]. Blockade of each axon within the nerve is also influenced by the stimulation amplitude as well as the axon diameter. Thus a graded blockade can be achieved. If applied in combination with low-frequency stimulation (at different nerve sites), selectivity with respect to axon diameter can be obtained by adjusting stimulation amplitudes [166]. The blockade discussed so far concerned motor action potentials induced by neurostimulation. A complete blockade of sensory activity would probably require higher stimulation amplitudes [164].

In the urinary system case, Sievert et al. present several animal experimental results especially the bladder and EUS pressure responses to a sinusoidal stimulation up to 10 kHz [168]. It is shown that the EUS pressure is maximal around 100 Hz, and decreases drastically as the frequency is increased. Beyond 1 kHz, the EUS pressure becomes very low (less than 10 % of the maximum). Bhadra et al. [169] applied the high frequency block to the pudendal nerves of male cats and successfully blocked the EUS contractions. It is demonstrated that a complete reversible conduction block could be achieved over all tested frequencies (1 to 30 kHz) at varying stimulus amplitudes (1 to 10 V). Finally, Boger et al. [170] demonstrated effective micturition in male cats by combining sacral root stimulation with bilateral high frequency pudendal nerve block.

In view of these observations, we propose the following hypothesis in the case of the lower urinary tract: The use of a high-frequency alternating stimulation waveform (e.g. sinusoidal or rectangular) with optimum parameters, allows a blockade of the nerve activity (motor and/or sensory), that may be complete (all axons) or partial (large diameter axons only). If the blockade is complete, the effect would be equivalent to that of rhizotomy while being controlled and totally reversible. If the blockade is partial, a selective stimulation can be achieved by blocking large axons. Consequently, a neurostimulation strategy based on this technique would allow a better micturition by increasing bladder contraction selectively and decreasing DSD without any rhizotomy. To our knowledge, such a strategy has not been tested yet in the particular case of

sacral roots stimulation. In fact, our team recently presented preliminary results obtained with this strategy [171], which we elaborate in this proposed work.

5.2.3 Materials and Methods

5.2.3.1 Neurostimulation strategy

We propose a new neurostimulation strategy based on the hypothesis we stated previously. The strategy, based on a dog model, is illustrated in Figure 5-1.

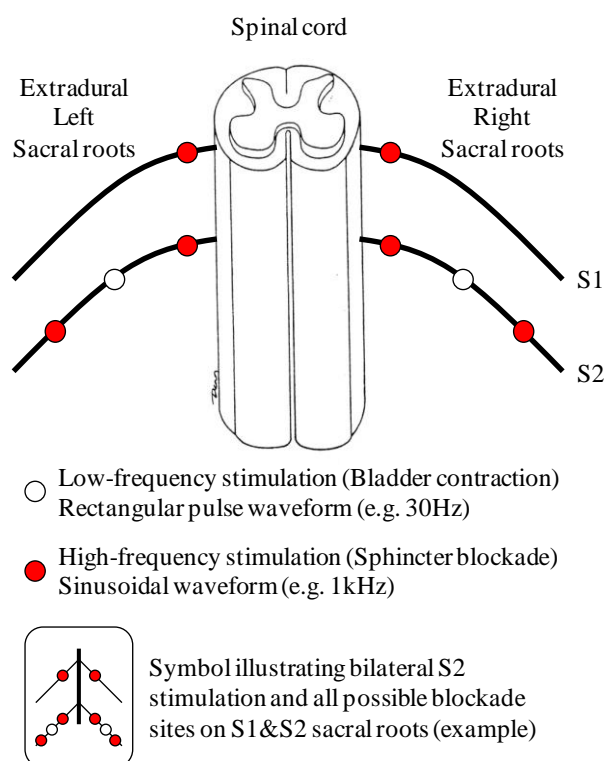


Figure 5-1: Proposed neurostimulation strategy (dog model). Low-frequency stimulation is applied, unilaterally or bilaterally, to S2 or S1 sacral nerves in order to induce a satisfactory contraction of the bladder muscle. Distal selective and/or proximal complete high-frequency blockade is applied to S2 and/or S1 to eliminate direct and reflex stimulation-evoked EUS contractions.

A low-frequency (e.g. 30 Hz) monophasic current stimulation is applied, unilaterally or bilaterally, to S2 sacral nerve(s) (or S1 eventually) in order to induce a satisfactory contraction of the bladder muscle. The degree of contraction can be modulated by adjusting the amplitude and pulse width of stimulation. In most cases, detrusor contractions are present and the EUS contracts

as well. The stimulation-evoked EUS contraction can be triggered by direct and/or reflex mechanisms due to efferent and/or afferent fibres activation respectively. According to our hypothesis, both types of EUS activation can be avoided by blocking axons innervating the EUS with high-frequency stimulation. In the example of Figure 5-1, a sinusoidal waveform at 1 kHz is chosen. In order to eliminate direct EUS activation, a selective blockade can be applied distally (between the low-frequency stimulation site and the EUS), whereas for reflex EUS activation, a complete blockade can be applied proximally (between the low-frequency stimulation site and the spinal cord). However, reflex EUS activation may involve sacral root(s) other than the one(s) stimulated by the low-frequency, which should be blocked as well in this case. We should note that blocking at all sites as shown in Figure 5-1 is just for illustration purposes. Anatomically, the lower urinary tract innervations are the same from one animal to another but there is a functional variability. It is possible that one type of the direct or reflex EUS activation mechanisms is dominant, or that only one blockade site is sufficient. Conventional sacral nerve stimulation in patients with incomplete SCI may lead to pain perception. Rhizotomy can be a way to avoid the stimulation-evoked pain but will probably not be considered if important reflexes and sensations are still present. With the proposed stimulation strategy, proximal high frequency stimulation can achieve a complete blockade of sensory activity and consequently prevent pain sensation as well.

5.2.3.2 Acute animal experiments

In order to evaluate the proposed stimulation strategy, acute animal experiments are mandatory before designing an implantable neurostimulator and moving on to chronic experiments. For the present project, a total of 8 acute studies have been approved by the McGill Animal Care Ethics Committee and conducted on male mongrel dogs at the Animal Resource Center of The Montreal General Hospital. The dog has been chosen as it is known to provide an acceptable model to study the effect of neurostimulation on the peripheral nervous system [172].

Under A-chloralose anaesthesia (100 mg/kg), animals are subjected to laminectomy at the T10-11 level and spinal cord transection, followed by a limited sacral laminectomy in order to expose the sacral roots. Although the spinal shock affects the micturition reflex, the spinal micturition center is still intact and responds to stimulation. The S1-S3 combined (dorsal plus ventral) sacral roots supplying the bladder and the EUS are separated extradurally and clearly identified by their anatomical arrangement as well as by electrical stimulation with hook

electrodes while recording the intravesical and urethral pressure changes with computerized urodynamic equipment (Laborie Medical Technologies Inc – AQUARIUS UDS-120). The urinary bladder is emptied and a 7-French triple lumen urethral catheter (C.R. Bard Inc. – Bard Urodynamic catheter) is inserted into the bladder. One channel of the catheter is used to monitor the intravesical pressure (PVES), the second channel to monitor the intraurethral pressure (PURA), and the third channel to fill the bladder when needed. The position of the catheter is confirmed by gently pressing on the bladder and the posterior urethra, which results in changes in PVES and PURA, respectively. The catheter is then secured to the foreskin to avoid displacement during the experiment. Electromyographic activity (EMG) of the EUS and pelvic floor muscles are continuously recorded using needle electrodes and an EMG amplifier (Laborie Medical Technologies Inc – UDS-110). Thus our aim is to assess the effect of the stimulation strategy on voiding parameters in terms of PVES, PURA and EMG. In general, S1 root is identified to be of a large diameter (1.5-2 mm) and gives rise to a marked increase in PURA with a minimal change in PVES. Stimulation of S2 nerve root gives mixed bladder and sphincteric responses, while stimulation of S3 nerve gives rise to almost no or a very weak change in both PVES and PURA. Then, according to the desired strategy, cuff-electrodes are wrapped around the targeted sacral roots. The bladder is slowly filled with saline to its full capacity then evacuated by neurostimulation. The bladder capacity was first determined by cystometry prior to the surgery. After the experiment, the animal under study is sacrificed by the animal care technician.

5.2.3.3 Cuff-Electrodes

In previous chronic studies, we used split-cylinder cuff electrodes with a shape memory alloy (SMA) armature embedded inside the cuff wall [79]. The electrode cuff is moulded in a biocompatible silicone, and the electrode contacts are platinum foil bands welded to leads made of multi-strands stainless steel wires coated with Teflon. The SMA electrode is easy to manipulate at low temperature, but it automatically recovers its original shape (cylindrical around the nerve) when heated at body temperature. However, despite the advantage of such an innovative design, the production of the electrodes remains laborious and costly, especially that our strategy requires multiple electrodes.

For our acute experiments, we proposed a simpler electrode design, yet very practical and efficient. Instead of silicone, we used a hydrophilic vinyl polysiloxane material used for dental

impressions (DENTSPLY/CAULK, Reprosil®Light Orange), that is much easier and faster to prepare. The stainless steel wires are embedded inside the cuff wall but exposed at the inner surface of the cuff by removing the Teflon coat. Thus the exposed wires serve as electrode contacts and no platinum is used. Without any SMA armature, the resulting Reprosile cuff-electrode already offers interesting mechanical properties. It is easy to manipulate and it also recovers its original shape to a certain degree, at least for the time of the acute experiment. Keeping the cuff opened by pulling apart its two edges, the nerve can be easily inserted inside. As soon as the cuff is released, it self-closes around the nerve. In order to maintain the installed electrode closed and stable for the duration of the experiment, the cuff edges are attached together with a small staple or sutures.

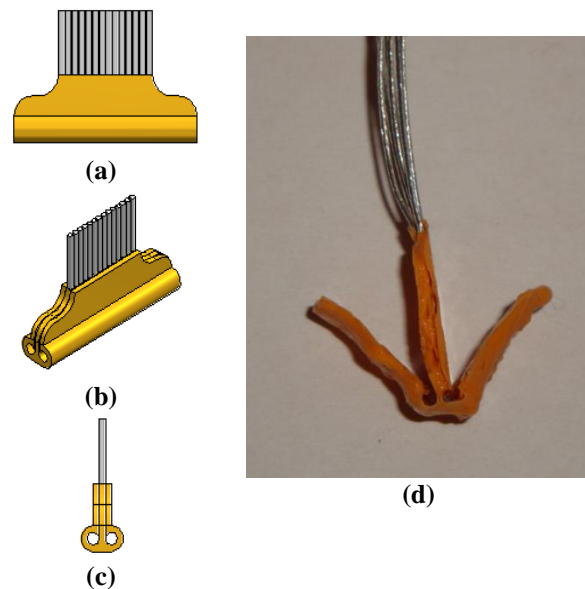


Figure 5-2: Different views of the proposed and used bi-cuff electrode. The electrode is made of hydrophilic vinyl polysiloxane material. Stainless steel wires are embedded inside the cuff wall but exposed at the inner surface of the cuff. Exposed wires serve as electrode contacts. The cuff edges are attached together with a small staple. The resulting electrode can host two nerves in distinct cuffs.

In addition, instead of using a dedicated cuff for each stimulation or blockade site, we proposed to merge the cuffs that are placed on the same nerve. In other words, only one cuff is placed around each sacral nerve. If on a single nerve for example, one tripolar stimulation site and two bipolar (distal and proximal) blockade sites are required, then the cuff-electrode must offer 7 different contacts. With a contact width of less than 1 mm, and an inter-electrode distance

of 1 mm, the maximum cuff length is 15 mm. The cuff inner diameter must be slightly larger than the nerve diameter (between 1 and 2 mm). Moreover, given that our strategy involves S1 and S2 sacral nerves, we also propose that both S1 and S2 cuffs (of the same side) be moulded together. Thus, the designed bi-cuff-electrode shown in Figure 5-2 can host two nerves in distinct cuffs. Each cuff may have a different inner diameter and may contain up to 7 contacts.

5.2.3.4 Electrical stimulation setup

A square pulse stimulator (GRASS Technologies - SD9) with built-in output isolation circuit was used to apply a monophasic low-frequency voltage stimulation to sacral nerve S2 (or possibly S1), unilaterally or bilaterally (Figure 5-3). The pulse frequency was fixed to 30 Hz, the pulse width was 300 μ s in most experiments, while the pulse amplitude was adjusted to the minimum value that produced a satisfactory intravesical pressure (about 40 cmH₂O). Tripolar electrode configuration was preferred in general.

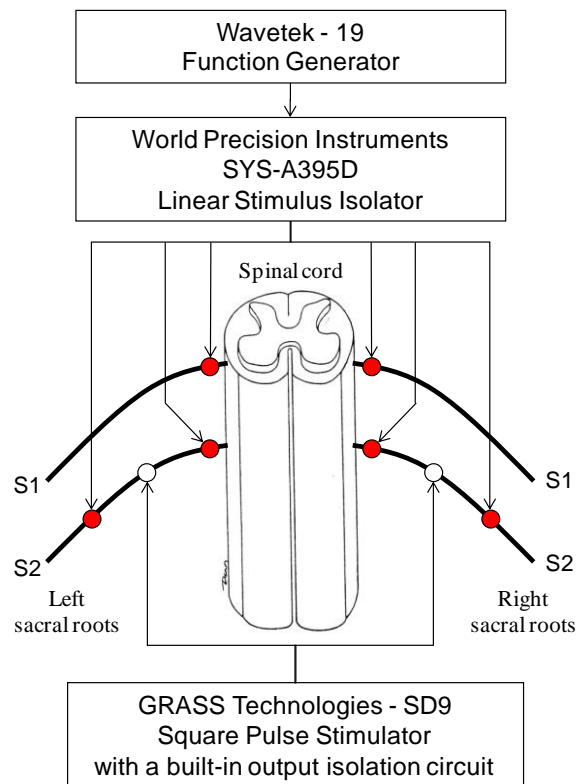


Figure 5-3: Block diagram of the electrical stimulation setup

A function generator (Wavetek - 19) was used to produce the high-frequency AC voltage waveform that is converted into current with a linear stimulus isolator (World Precision

Instruments - SYS-A395D). The resulting current was delivered to one or multiple blockade sites on sacral nerves S1 and/or S2 using bipolar electrode configuration (Figure 5-3). The stimulation amplitude was adjusted to the minimum value that produced a satisfactory blockade of the EUS. Frequency of 1 kHz has been chosen because with increasing frequency, the voltage required to achieve a complete block increases [169], and so does the stimulation current for a given electrode impedance. Consequently, such combination of high frequency and high stimulation current leads to high current consumption and high supply voltage requirements that are difficult to meet for a chronic implantable neurostimulation device. However, the charge per phase required for a complete block decreases with increasing frequency [167]. If we keep the same amount of charge injection per phase (CIP) using a sinusoidal waveform, stimulation at 2 kHz would require twice the current amplitude of that at 1 kHz. If we extrapolate results from [167], the mean required CIP would be about 0.65 and 0.4 μC for 1 and 2 kHz respectively. So the required blockade current amplitude at 2 kHz would be about $(2 \times 0.4) / (1 \times 0.65) = 1.23$ times that of 1 kHz. Thus using higher frequency for blockade is not necessarily advantageous with respect to stimulation intensity.

5.2.4 Results

We present in this section results from 8 acute dog experiments carried out with the objective of verifying the potential benefit of the proposed strategy. The result of stimulation is observed with a real time recording of the intravesical and urethral pressures (PVES and PURA respectively) as well as the EUS and pelvic floor muscles EMG activity. Figure 5-4 shows the EUS EMG activity during 30 sec of low-frequency stimulation of S2 nerve and 1 kHz distal blockade that is applied for 10 sec only after a delay of 5 sec. The EMG activity clearly decays when blockade is activated. If the blockade intensity is increased, the EMG decay is faster and reaches lower values. Once the blockade is stopped, the EMG returns back to a higher value as the low-frequency stimulation continues. However, using high amplitude currents seems to induce some fatigue as the EMG is lower and decreases after the blockade has been stopped.

Figure 5-5 and Figure 5-6 represent stimulation sets from four different animals. They have been selected for being the most representative. In each experiment, we looked for the best stimulation strategy that would lead to an optimal micturition. That corresponds to a maximal rising of PVES associated with a maximal relaxation of the EUS which can be observed as a

decrease of PURA. In Figure 5-5, “Stimulation 1” shows the response to conventional unilateral S2 low-frequency stimulation, “Stimulations 2 and 3” represent various configurations of stimulation/blockade, whereas “Stimulation 4” gives the best strategy that has been tested.

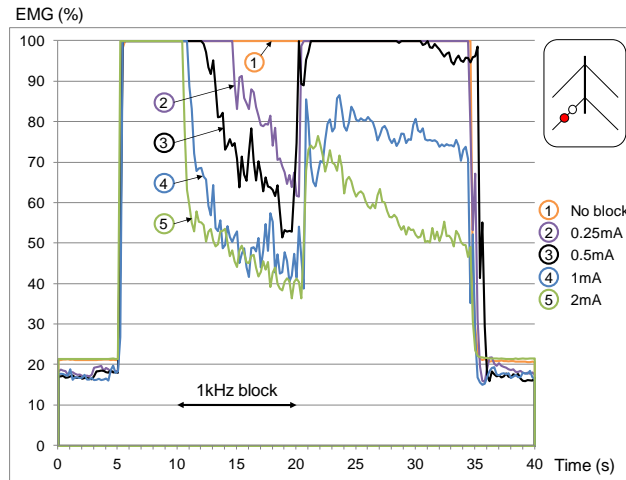
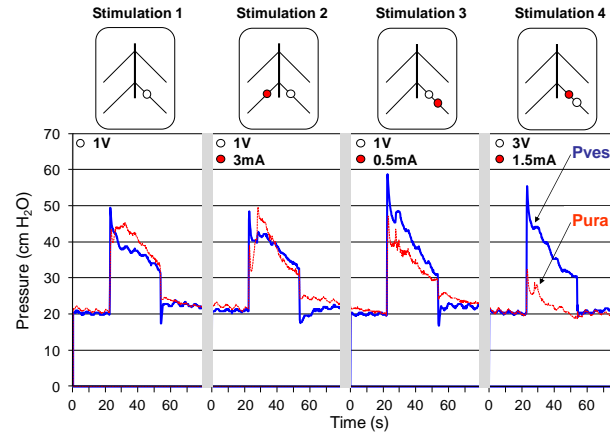


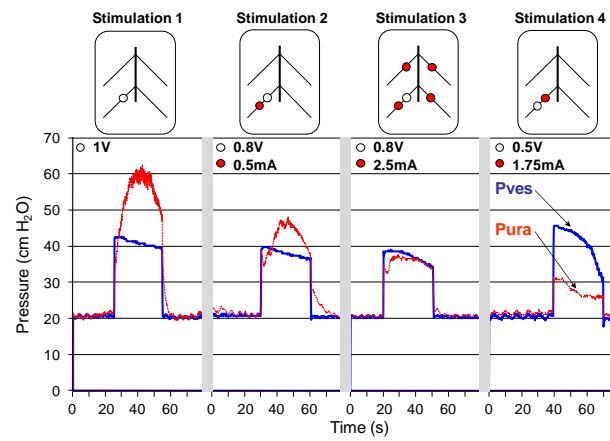
Figure 5-4: The EUS EMG activity for different blockade intensities. Low-frequency (30 Hz) stimulation is applied unilaterally to S2 nerve for 30 sec. High-frequency (1 kHz) distal blockade is applied for 10 sec after a delay of 5 sec. The EMG activity decays when blockade is activated. For higher blockade intensities, the EMG decay is faster and more important.

In Figure 5-5(a) (animal 4), the bladder response to unilateral stimulation (Right S2 nerve) was satisfactory with a maximum PVES increase of over 20 cmH₂O (Stimulation 1). However, PURA remained higher than PVES preventing bladder emptying. Blockade of Left S2 nerve (Stimulation 2) led to a slight reduction of PURA. Distal blockade of Right S2 nerve (Stimulation 3) achieved a PVES higher than PURA, but both latter blockade types remained insufficient. It is a proximal blockade of the Right S2 nerve (Stimulations 4) that proved to be a very efficient strategy even without distal blockade. This means that, in this case, reflex EUS activation triggered by the low-frequency stimulation is dominant and should be blocked.

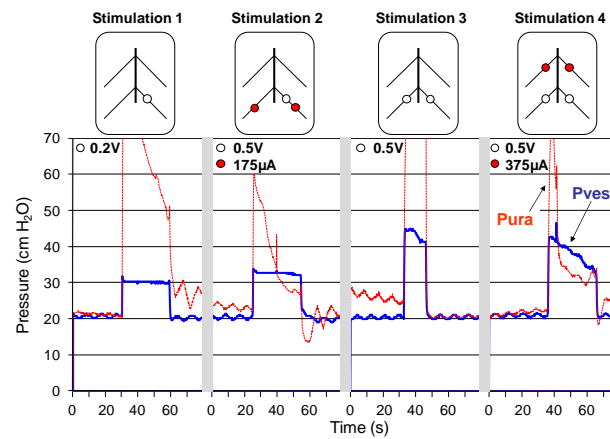
In Figure 5-5(b) (animal 2), it is a unilateral stimulation of the Left S2 nerve that has been chosen to induce a satisfactory PVES response (Stimulation 1). In this case, PURA is much higher than PVES during stimulation. A distal blockade of Left S2 nerve (Stimulation 2) showed a significant decrease of PURA but still insufficient. Adding blockade on all other (S1 & S2)



(a)



(b)



(c)

Figure 5-5: Stimulation sets from different animals: (a) animal 4, (b) animal 2, and (c) animal 1. “Stimulation 1” shows the response to conventional unilateral S2 low-frequency stimulation. “Stimulations 2 and 3” represent various configurations of stimulation/blockade. “Stimulation 4” is the best strategy that has been tested for that particular animal.

sacral nerves reduced even more PURA but it remained almost equal to PVES (Stimulation 3). Again, similarly to animal 4, it is a proximal blockade of the Left S2 nerve, without distal blockade, that proved to be efficient (Stimulations 4).

In Figure 5-5(c) (animal 1), we observed a particularly high PURA peak that prevented us from increasing the Right S2 unilateral stimulation intensity to reach a satisfactory PVES amplitude (Stimulation 1). A simultaneous blockade of Left S2 nerve and a distal blockade of Right S2 nerve showed a significant decrease of PURA but PVES remained insufficient (Stimulation 2). Bilateral S2 stimulation was beneficial in increasing PVES (Stimulation 3) and the best strategy was to apply blockade on both S1 roots. This means that, in this case, reflex EUS activation involving S1 nerves (as opposite to the stimulated S2 nerves) is not only present but important to the point that it becomes necessary to block it.

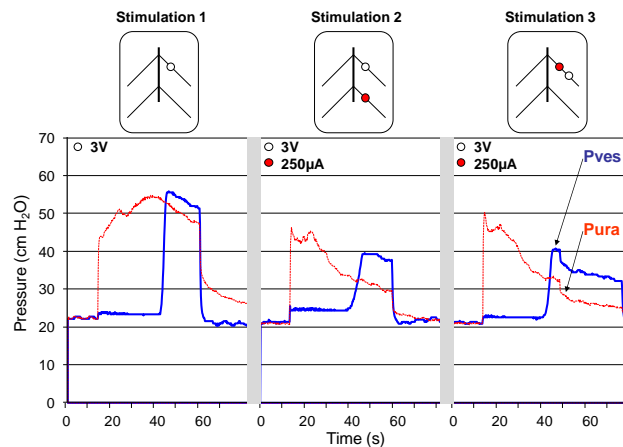


Figure 5-6: Stimulation set from animal 5. “Stimulation 1” shows the response to Right S1 nerve low-frequency stimulation that is maintained for more than 45 sec. A large second PVES rising pressure occurs after a delay of about 30 sec, while no change has been made to the stimulation setup. Adding blockade as in “Stimulations 2 and 3” makes it an efficient strategy in this case.

In Figure 5-6 (animal 5), we had to stimulate the Right S1 nerve in order to obtain a response of the bladder (Stimulation 1). However, this response is quite different from that of common S2 stimulation. Interestingly, there is first, a small increase of PVES when low-frequency stimulation is switched on, then a second large PVES rising pressure occurs after a delay of about 30 sec, while no change has been made to the stimulation setup. This delayed rising pressure brings PVES to a value higher than PURA, and adding blockade as in Stimulations 2 and 3 makes it an efficient strategy in this case. Such a response was never

reported in our previous Polystim experiments as the duration of stimulation was limited to less than 15 sec in general. We also observed this response, even though less important, in three other animals using S2 nerves in two of them. We can hypothesize that a longer stimulation of S1 or S2 nerves may trigger a spinal micturition reflex.




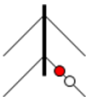
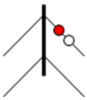
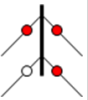
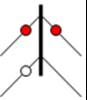
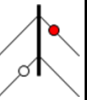
A summary of best stimulation strategies and achieved results from the 8 acute dog experiments is presented in Table 5.1. For each animal, the best stimulation strategy is the one that led to a maximum (PVES-PURA) pressure difference that is maintained as long as possible during the target stimulation period of about 30 sec. Mean(PVES-PURA) and Mean(Δ PURA) values are both given with and without blockade. Δ PURA is PURA during stimulation minus PURA baseline prior to stimulation. The increase of Mean(PVES-PURA) and the percentage reduction of Mean(Δ PURA) give a measure of the achieved selectivity and EUS blockade success respectively. The animals are ordered with respect to the former. The achieved increase of Mean(PVES-PURA) ranged from -4 to 53.2 cmH₂O, while the percentage reduction of Mean(Δ PURA) ranged from 10.7 to 86.1 %. The blockade current intensity used in these cases ranged from 125 μ A to 1.75 mA. When multiple blockade electrodes are used, blockade current is distributed depending on their impedances. Electrode impedances measured at 1 kHz ranged from 1.2 to 4.8 k Ω . In animal 8, even if blockade was observed, all utilized strategies did not improve the response. Among the best stimulation strategies, three of them involved bilateral blockade of S1 nerves (animals 1, 6, 7), and four others involved proximal blockade of the same stimulated nerve (animals 2-5).

5.2.5 Discussion

Following these experiments, the first observations are that the optimal configuration of stimulation/blockade is different from one animal to another and that the success of blockade is variable. In addition, for the same animal, the response to stimulation varies along the 6 hours experiment. Even if the blockade efficiency was variable, it was possible to block the EUS in all 8 experiments. A sinusoidal waveform of 1 kHz frequency is capable of blocking the nerve activity with different degrees depending on the current amplitude. Indeed, in the case of blockade of direct EUS activation, which assumes blocking only large fibres innervating the EUS, if the sinusoid amplitude is increased above a threshold even the bladder contraction is blocked, which assumes blocking all fibres including small ones innervating the detrusor muscle.

Table 5.1: Summary of best stimulation strategies for each animal and achieved results.

The best stimulation strategy is the one that led to a maximum (PVES-PURA) pressure difference that is maintained as long as possible during the target stimulation period of about 30 sec. The animals are ordered with respect to the increase of Mean(PVES-PURA) which gives a measure of the achieved selectivity. The percentage reduction of Mean(Δ PURA) gives a measure of the EUS blockade success. Among the best stimulation strategies, three of them involved bilateral blockade of S1 nerves (animals 1, 6, 7), and four others involved proximal blockade of the same stimulated nerve (animals 2-5).

Animal n°	1	2	3	4	5	6	7	8
Best stimulation strategy								
Blockade intensity² (mA)	0.375	1.75	2.5	1.5	0.250	1	1.25	0.125
Mean(Pves-Pura) with blockade (cmH₂O)	4.7	13.5	-9.7	13.7	7.5	6.1	6.6	3.2
Mean(Pves-Pura) without blockade (cmH₂O)	-48.5	-12.8	-28.2	-2.7	3.9	3.1	3.7	7.2
Increase of Mean(Pves-Pura) (cmH₂O)	53.2	26.3	18.5	16.4	3.6	3	2.9	-4
Mean(ΔPura)³ with blockade (cmH₂O)	12.6	7.9	20.4	2.8	7.2	2.1	10.8	10
Mean(ΔPura)³ without blockade (cmH₂O)	71.1	33.8	47.1	20.2	28.7	12.4	12.1	13.4
Reduction of Mean(ΔPura)³ (%)	82.3	76.6	56.7	86.1	74.9	83.1	10.7	25.4
Second Response⁴	with S2 root	with S2 root	with S1 root	N.A.	with S1 root	N.A.	N.A.	N.A.

¹“Pves > Pura” period during second response⁴.

²Current is shared by all blockade electrodes depending on their impedances.

³ Δ Pura = Pura during stimulation – Pura baseline prior to stimulation.

⁴Second large Pves pressure rising observed about 30 sec after start of stimulation (see Fig. 6).

Anatomically, the lower urinary tract innervations are the same from one animal to another but there is a functional variability. Thus it is necessary to look for an optimal

stimulation/blockade configuration. In most cases, a satisfactory contraction of the bladder can be obtained with a unilateral or bilateral stimulation of S2 sacral nerves at low-frequency. If that is not enough, then S1 nerve stimulation may be considered even though it leads to higher sphincteric pressures. Afterwards, blockade can be tested on all S1 and S2 sacral nerves, individually first, then in combination. The optimal stimulation/blockade configuration is the one which gives a minimal EUS pressure in presence of maximal bladder contraction. It is important to note here that during the time of experiments, effective blockade was reversible as the EUS is activated whenever blockade action was removed.

Finally, we don't know how different can be the response to the proposed stimulation strategy in a chronic condition of DSD compared to that obtained in a state of acute spinal shock with A-chloralose anaesthesia. So acute experiments are not sufficient to validate our hypothesis especially that spinal shock generally lasts several weeks after the spinal cord transection. However, the presented results are promising and we consider chronic experiments in order to evaluate the long-term efficiency of the proposed strategy. This obviously requires a custom implantable neurostimulator that implements the proposed strategy and electrodes properly modified for chronic experiments with biocompatible materials. We are currently designing such neurostimulator that will be capable of generating conventional stimulation waveforms as well as high-frequency sinusoids simultaneously over multiple channels.

5.2.6 Conclusion

We proposed a new sacral multisite stimulation strategy based on nerve conduction blockade using high-frequency stimulation as an alternative to rhizotomy. This approach aims at increasing bladder contraction selectively and decreasing DSD. Thus, better micturition could be achieved while preserving sexual and defecation reflexes as well as sacral sensations, if still present in case of incomplete SCI. Acute dog experiments were carried out to test the proposed strategy and EUS blockade has been achieved in 8 animals. Given the eventually high number of electrodes required for this strategy, a custom multiple-contacts bi-cuff-electrode design has also been developed to be applied around two nerves in distinct cuffs. Following these experiments, the main observations are that high-frequency blockade can be very efficient in reducing the EUS resistance and that the optimal strategy is different from one animal to another. Results show an interesting potential benefit of the proposed strategy in decreasing DSD without any rhizotomy.

5.2.7 Acknowledgement

The Authors would like to acknowledge the financial support from The Canada Research Chair in Smart Medical Devices and from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). Also, thanks are due to Marie-Paule Bombardier for the fabrication of the bi-cuff-electrodes.

CHAPITRE 6 ARTICLE 2: INTEGRATED HIGH-VOLTAGE INDUCTIVE POWER AND DATA-RECOVERY FRONT END DEDICATED TO IMPLANTABLE DEVICES

6.1 Résumé

Dans les liens inductifs à champ proche, la tension induite est généralement beaucoup plus grande comparée aux alimentations à faible tension des technologies de circuits intégrés (IC) utilisées pour l'implémentation de dispositifs implantables. Par conséquent, la majorité des approches intégrées de récupération de puissance limite le signal induit à de faibles tensions à l'aide de régulation shunt ou d'écèlement de tension qui s'avèrent inefficaces. Dans ce chapitre, nous proposons d'utiliser une technologie CMOS à haute tension afin d'intégrer totalement l'étage d'entrée de récupération de puissance inductive et de données, tout en adoptant une approche basée sur un abaisseur de tension, où la tension induite est laissée libre jusqu'à 20 ou 50 V. L'avantage est que l'excès de puissance inductive se traduit en charge additionnelle qui peut être stockée par un condensateur, au lieu de court-circuiter vers la masse un excès de courant comme ce serait le cas avec des limiteurs de tension. Nous présentons la conception de deux circuits intégrés à haute-tension –IC1 et IC2– fabriqués avec les technologies de Teledyne DALSA C08G et C08E, respectivement, pour une surface de silicium totale (incluant les plots de connexion) de 4 et 9 mm², respectivement. Ces deux circuits incluent un redressement et une régulation à haute-tension; cependant, IC2 inclut deux redresseurs améliorés, un doubleur de tension et un pont redresseur, ainsi qu'un étage de récupération de données. Les simulations, après extractions des masques de fabrications, démontrent que les deux redresseurs d'IC2 atteignent plus de 90 % d'efficacité en puissance à 1 mA de charge et fournissent suffisamment de tension pour une régulation à 12 V, à 3 mA de charge et avec une puissance inductive maximale disponible de 50 mW seulement. Les résultats de mesures réussies démontrent que les régulateurs à haute-tension fournissent une alimentation stable entre 3.3 et 12 V à partir d'une tension d'entrée allant jusqu'à 50 ou 20 V pour IC1 et IC2, respectivement, et ce avec une performance qui correspond aux résultats de simulation. Ce chapitre a fait l'objet d'un article qui été publié dans IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems.

6.2 Integrated High-Voltage Inductive Power and Data-Recovery Front End Dedicated to Implantable Devices

(The published paper is reproduced here)

Integrated High-Voltage Inductive Power and Data-Recovery Front End Dedicated to Implantable Devices

Fayçal Mounaïm, *Student Member*, IEEE, and Mohamad Sawan, *Fellow*, IEEE

Polystim Neurotechnologies Laboratory, Dept. of Elec. Eng.
Ecole Polytechnique de Montreal, (QC) Canada

Publication source:

F. Mounaim and M. Sawan, “Integrated High-Voltage Inductive Power and Data Recovery Front-End Dedicated to Implantable Devices,” *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol.5, no.3, pp.283-291, June 2011.

Abstract—In near-field electromagnetic links, the inductive voltage is usually much larger than the compliance of low-voltage integrated-circuit (IC) technologies used for the implementation of implantable devices. Thus most integrated power-recovery approaches limit the induced signal to low voltages with inefficient shunt regulation or voltage clipping. In this paper, we propose using high-voltage (HV) complementary metal–oxide semiconductor technology to fully integrate the inductive power and data-recovery front end while adopting a step-down approach where the inductive voltage is left free up to 20 or 50 V. The advantage is that excessive inductive power will translate to an additional charge that can be stored in a capacitor, instead of shunting to ground excessive current with voltage limiters. We report the design of two consecutive HV custom ICs—IC1 and IC2—fabricated in DALSA semiconductor C08G and C08E technologies, respectively, with a total silicon area (including pads) of 4 and 9

mm², respectively. Both ICs include HV rectification and regulation; however, IC2 includes two enhanced rectifier designs, a voltage-doubler, and a bridge rectifier, as well as data recovery. Postlayout simulations show that both IC2 rectifiers achieve more than 90 % power efficiency at a 1-mA load and provide enough room for 12-V regulation at a 3-mA load and a maximum-available inductive power of 50 mW only. Successful measurement results show that HV regulators provide a stable 3.3- to 12-V supply from an unregulated input up to 50 or 20 V for IC1 and IC2, respectively, with performance that matches simulation results.

Index Terms—Bridge circuits, complementary metal–oxide semiconductor (CMOS) integrated circuits, high-voltage techniques, implantable biomedical devices, inductive power transmission, rectifiers, regulators.

6.2.1 Introduction

Chronic implantation of biomedical power-consuming devices requires wireless power transmission through inductive links in order to avoid the limited operation lifetime of batteries. In some applications, such as neurostimulation for bladder rehabilitation, a near-field inductive link may be the only possible solution to provide sufficient power to address the large electrode-nerve impedance and high-current stimulation requirements. However, during low-current consumption periods, the inductively recovered voltage may largely exceed the low-voltage integrated circuits (ICs) compliance. To protect the system from these high voltages, power-recovery circuits use voltage limiters either on-chip using voltage clipping, or off-chip using discrete components, such as Zener diodes or shunt regulators [173], [174]. These approaches are usually not energy efficient and this was the case of the most recently published system architectures [60], [62], [175], where a shunt regulator was used to limit the rectified voltage to 3.3 or 5 V as shown in Figure 6-1.

Using inductively coupled spiral antennas, energy is transmitted to the implant by an external controller. The transmitted energy is recovered as the parallel LC network resonates at a carrier frequency of 13.56 MHz. This frequency is chosen within the industrial-scientific-medical (ISM) radio band so that coupling attenuation through the skin tissues remains acceptable with the use of 4-cm diameter antennas. The inductive voltage is then rectified and filtered with the

capacitor C_{filter} which also can be seen as the energy storage for the implant. The shunt regulator was mainly chosen to provide a simple voltage limiting option with small space requirements in a discrete implementation. However, the regulator must be adjusted according to the worst case so that it remains capable of providing the maximum required stimulation current when available inductive energy is minimal. Since the inductive voltage is limited, any excessive inductive power that is not used by the system will be heat-dissipated by the shunt regulator because the resulting excessive current will be simply shunted to ground.

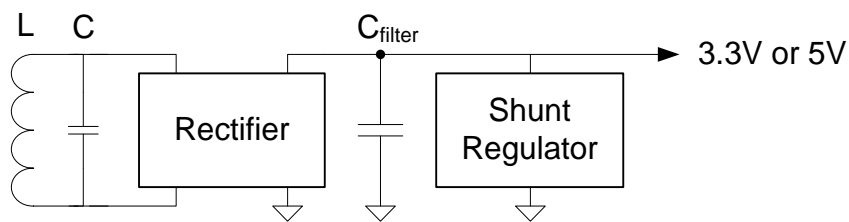


Figure 6-1: Inductive power recovery with simple shunt regulation.

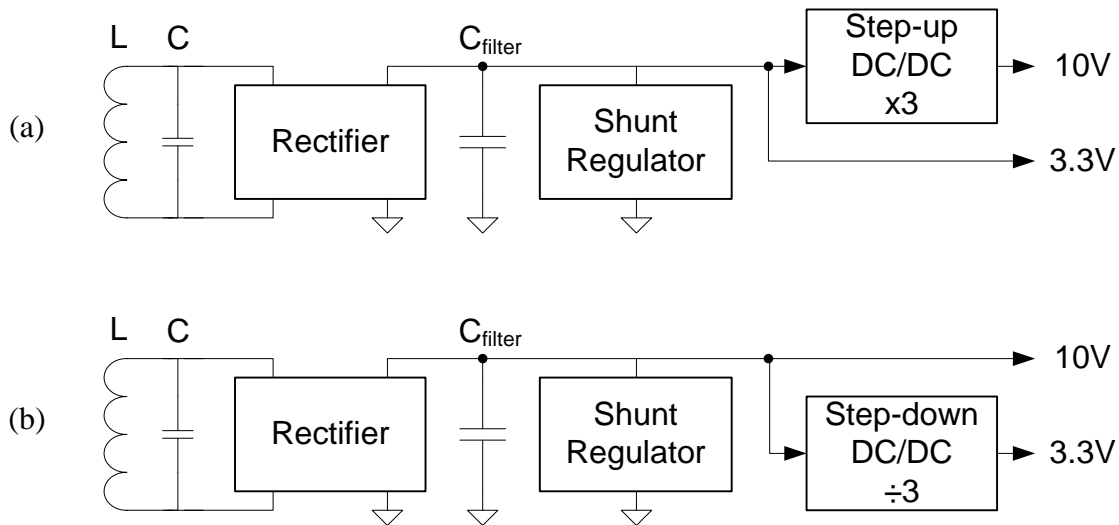


Figure 6-2: Inductive power-recovery topologies. (a) Step up. (b) Step down.

Moreover, the 5-V supply turned out to be insufficient over time in recent chronic dog experiments as the cuff-electrode/nerve interface impedance may become higher than 4 k Ω eight

months after implantation. Consequently, the stimuli generator supply must be increased to at least 9 or 10 V to provide the 2-mA required stimulation current to these high electrode impedances. The rest of the system should still run at 3.3 V or lower to reduce power consumption.

Assuming that the rectified voltage is limited by a shunt regulator, there are two possible approaches in order to provide dual supplies (Figure 6-2). These approaches are based on voltage step-up and step-down topologies, where switched-capacitor dc/dc converters are used to provide better efficiency. The step-up approach is preferred in general and is used in most inductively powered systems since minimizing the inductive voltage would improve efficiency. However, when considering the total efficiency of the system, it is not a trivial task to select the most advantageous topology [176]. If the shunt regulator and the rectifier efficiencies are disregarded, the following parameters should be taken into account: the load current on each supply, the inductive-link secondary equivalent source resistance (R_s), as well as the converters' efficiencies in those conditions. Considering the actual conditions of a bladder neurostimulator (more than 1-mA system current consumption from 3.3 V, up to 2-mA stimulation pulses from 10 V and 12.36 k Ω) and applying the theoretical study published in [176], the step-down approach would be more efficient if the converter efficiency is higher than 40 % and its output impedance is less than 12 k Ω . The latter is normally satisfied since the output impedance of dc/dc converters is generally of the order of 100 Ω . Thus, the step-down approach is worth being investigated in this case with a dc/dc converter of at least 40 % efficiency.

In addition to the step-down approach, it is possible not to limit the rectified voltage at all by using high-voltage (HV) technology. The advantage would be that excessive inductive power will translate to an additional charge that can be stored in the filtering capacitor, leading to a higher rectified voltage. This additional charge can be used to provide higher stimulation pulse current for a given pulse duration if needed and that without additional inductive power. With voltage limiting, excessive inductive power is simply heat dissipated as it translates to an excessive current that is shunted to ground. Thus, the shunt regulator of Figure 6-2(b) can be replaced by an HV buck converter that can cope with a variable input and still offer the best efficiency and regulation. Yet, unless the feasibility of a high-frequency HV buck converter using an integrated inductance is demonstrated without degraded performance, it remains unsuitable since it requires a high value discrete inductor that does not favor integration and miniaturization.

As an alternative and a better compromise between the shunt regulator and the buck converter, an HV series regulator can be used as shown in Figure 6-3. The rectified voltage will not be limited by the series regulator as in the case of the shunt regulator, but will rather be limited indirectly by the maximum-available inductive power and the minimum system power consumption, including power dissipated by the series regulator.

This paper proposes the implementation of the inductive power and data-recovery front end in HV CMOS technology using a step-down approach where the rectified voltage is left free as shown in Figure 6-3. The fabrication cost with HV CMOS technology may be relatively higher than standard processes, but it is becoming widely used in many applications, such as flat-panel displays, micro-mirrors, microfluidics, and microelectromechanical systems (MEMS) in general. The design of two consecutive HV custom ICs (IC1 and IC2) is reported. They have been fabricated in DALSA Semiconductor C08G and C08E technologies, respectively. Both ICs include HV rectification and regulation; however, IC2 includes two enhanced rectifier designs—a voltage-doubler and a bridge rectifier—as well as a data-recovery block. In fact, preliminary results were presented in [177] and [178], which are elaborated in this proposed work. The remainder of this paper presents the design of the fabricated ICs and compares postlayout simulation with measurement results.

6.2.2 Designs description

As a first step toward full integration of the power-recovery stage, a first IC (IC1) has been designed and implemented in C08G technology, which is able to operate at drain-source voltages (V_{ds}) as high as 300 V. As shown in Figure 6-3, IC1 includes three main HV building blocks: 1) bridge rectifier, 2) series regulator, and 3) voltage reference—all can be driven by an input voltage as high as 50 V. Due to the gate-source voltage (V_{gs}) limitation to 5V of the C08G technology, no special design technique could be used for the bridge rectifier in IC1 to improve its efficiency and protect its transistors from latch-up or substrate leakage current. The V_{gs} limitation also proved to be a major obstacle for the design of an efficient dc/dc converter. For those reasons, we changed our target technology to C08E which can operate at V_{gs} up to 20 V even if V_{ds} is also limited to 20 V. The block diagram of Figure 6-4 shows the second IC (IC2) within the proposed inductive power and data-recovery front end.

IC2 includes similar building blocks as IC1 but offers two enhanced rectifier designs—a voltage-doubler and a bridge rectifier—as well as a data-recovery circuit. Depending on the available inductive power and the system power consumption, the inductive voltage can be rectified using either a voltage-doubler or a bridge rectifier.

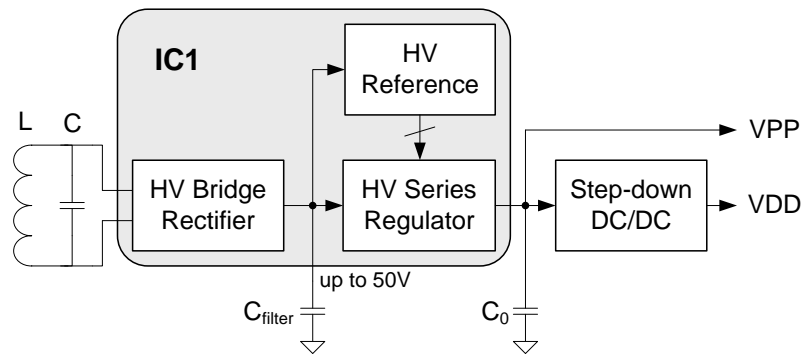


Figure 6-3: Proposed power-recovery topology with integrated IC1.

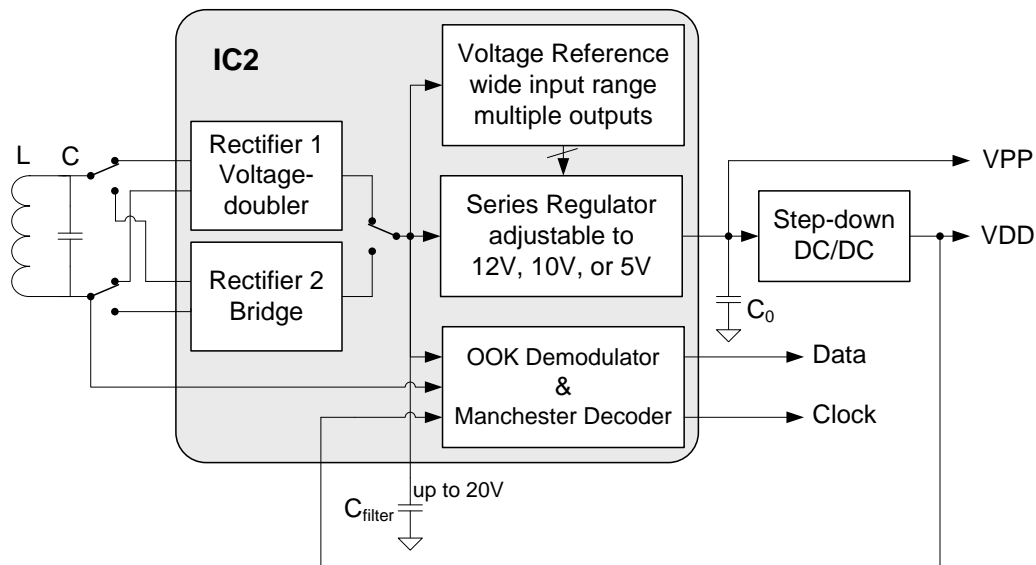


Figure 6-4: Proposed power and data-recovery topology with integrated IC2.

Both rectifier designs were implemented for comparison purposes. The rectified voltage may exceed the C08E technology 20-V limit in case of high inductive coupling and a light load. Consequently, on-chip voltage clipping (not included in IC2) can be added wherever needed in a

dedicated design. For an implanted neurostimulator, the presence of an HV node is safe as long as safety measures are implemented at the system level to prevent unwanted operation in case of any device failure. Thus, a maximum of 20 V is applied to the voltage reference, the series regulator, and the demodulator. The voltage reference provides stable multiple outputs over a wide input range while the series regulator provides a supply voltage (VPP) that can be adjusted to 5, 10, or 12 V. The capacitor C0 is meant for the regulator stability and additional carrier filtering. The on-off keying (OOK) demodulator and the Manchester decoder are responsible for data and clock recovery.

6.2.2.1 HV Bridge Rectifier in IC1

In a CMOS implementation, diodes can be replaced by diode-connected MOS transistors; however, their threshold voltage (V_{th}) and the voltage drop across them limit the rectifier efficiency. In order to improve efficiency, several techniques have been proposed in the literature. Cross-coupling allows decreasing the transistor ON resistance [179], [180], [181], [182], [183], [184], [185]. An active diode using a comparator or “smart” rectification virtually cancels the transistor V_{th} [179], [181], [182], [183], [184], [185], [186], [187], [188], [189]. Other techniques aim at protecting against latch-up and substrate leakage currents [180]. Using C08G technology, the implementation of these techniques has been considered for the rectifier design even if the targeted input voltage exceeds all examples in the literature. Unfortunately, the V_{gs} is limited to 5 V, making it a major obstacle. Designing an active rectifier in this technology requires level shifters that will affect total efficiency. In addition, these level shifters [190] are designed, in general, for a specific fixed input voltage, which is not our case. Thus, in IC1, the HV rectifier is implemented with simple diode-mounted transistors. The maximum input voltage and current are 100 V and 16 mA, respectively. The transistors are diode-connected by short-cutting the gate with the source instead of the drain because of the same V_{gs} limitation [191]. Among all HV transistors available in the design kit, the chosen NMOS transistor has a floating source that can go up to 100 V and gives the best overall efficiency. Using PMOS transistors led to a less efficient rectifier due to larger charge injection into the substrate.

6.2.2.2 Voltage-Doubler Rectifier in IC2

The voltage-doubler rectifier has been a topology of choice for all of our discrete neurostimulator prototypes so far. It enables the output to reach the required dc voltage while

keeping the inductive voltage low. In addition, the voltage-doubler requires only two diodes and introduces only one diode voltage drop. Therefore, with equivalent diodes, the voltage-doubler would be a more efficient solution compared to the bridge rectifier (two diode voltage drops).

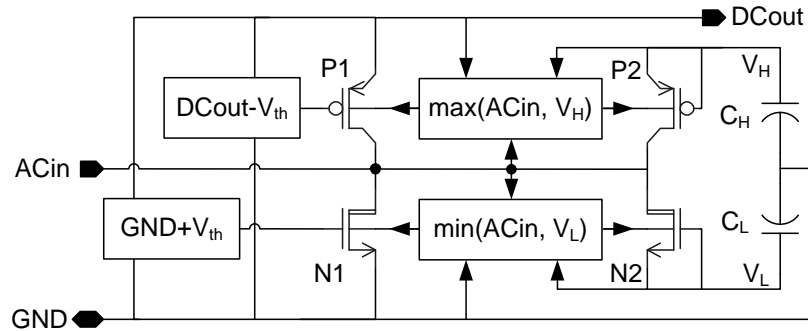


Figure 6-5: Schematic of the voltage-doubler rectifier in IC2.

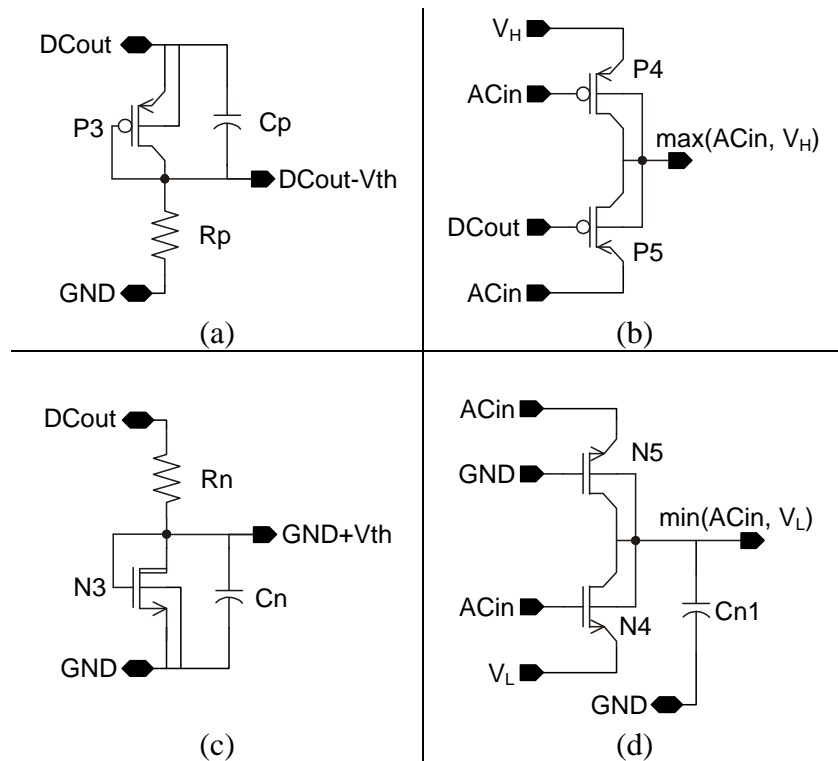


Figure 6-6: Functional blocks used in Figures 5 and 7 (a) “ $DCout - V_{th}$ ”, (b) “ $\max(ACin, V_H)$ ”, (c) “ $GND + V_{th}$ ”, (d) “ $\min(ACin, V_L)$ ”.

The schematic of the designed voltage-doubler rectifier and its building elements are shown in Figure 6-5 and Figure 6-6, respectively. For all figures, the HV transistor symbols of the C08E design kit are adopted. All transistors operate at V_{gs} and V_{ds} voltages up to 20 V. In these figures, PMOS devices (P1-P5) and NMOS devices (N4-N5) are bidirectional with double

extended channels, have threshold voltages around 1 V, and breakdown voltages above 30 V. Both devices can have a floating source (up to 20 V relative to Bulk), but NMOS devices can be isolated from the P-substrate with a deep N-well if required. While the PMOS device model is fully scalable, the NMOS model is provided either for a fixed gate length or a fixed width. NMOS devices (N1-N3) are multiples of an elementary LDMOS transistor whose layout and corresponding model are provided in the design kit with fixed dimensions. This LDMOS transistor has a low-voltage floating source (5 V max relative to bulk), a breakdown voltage of 50 V, a higher threshold voltage but a lower R_{on} . The core of the rectifier is formed by MOS diodes N1 and P1. Instead of the simple diode-connected configuration [173], a technique that virtually cancels the transistor threshold is used. It results in higher rectified voltage (DC_{out}) and higher efficiency. Capacitor C_p (C_n) holds the V_{th} voltage of diode P1 (N1) by replicating its threshold voltage with a matched diode P3 (N3) to track process and temperature variations [188].

Resistances R_n and R_p are made large to reduce the bias current. In order to avoid latch-up and substrate leakage current, P1 bulk was first connected to the highest of AC_{in} and DC_{out} , and N1 bulk to the lowest of AC_{in} and GND [180]. However, at high load current, the voltage difference between the AC_{in} positive peak and DC_{out} (and similarly, the AC_{in} negative peak and GND) becomes higher, making it difficult to follow for the bulk nodes, especially at the 13.56-MHz carrier frequency. Thus, a dummy unloaded voltage-doubler rectifier (diode connected P2 and N2) and filtering capacitors C_H and C_L are used to provide the highest and lowest possible voltages (V_H and V_L) from AC_{in} . So transistors P4 and P5 connect the P1 bulk to V_H most of the time and to AC_{in} when it gets higher than DC_{out} . Similarly, transistors N4 and N5 connect N1 bulk to V_L most of the time and to AC_{in} when it gets lower than GND. The additional capacitor C_{n1} helps in filtering fluctuations transmitted through parasitic capacitances from AC_{in} to N1 bulk. The rectifier was optimized for maximum power efficiency at 1-mA load current and input power so that output voltage is maximum without exceeding the 20-V limit. Tuning was limited by fixed NMOS transistors gate length and fixed LDMOS dimensions. The main compromise in sizing N1 and P1 is between losses due to their ON resistances (R_{on}) or their parasitic capacitances.

6.2.2.3 Bridge Rectifier in IC2

Among the disadvantages of the voltage-doubler rectifier is the silicon area because of the required large transistors to reduce R_{on} and improve efficiency. The bridge topology benefits from opposite-phase signals that can be used to switch-on harder much smaller transistors, yet achieving the same R_{on} as large transistors. In addition, compared to the voltage-doubler, the full-wave bridge rectifier offers a lower output ripple and a higher equivalent input resistance. The schematic of the designed bridge rectifier is shown in Figure 6-7. Its building elements are the same presented earlier in Figure 6-6. The rectifier core is formed by MOS diodes N11, N12, P11, and P12. Cross-coupling the PMOS transistors (P11 and P12) allows reducing their size [179], [192]. For MOS diodes N11 and N12, the same V_{th} cancellation technique described earlier is used except that it is common for both transistors. Sharing the V_{th} cancellation circuit offers a more stable gate voltage because fluctuations of V_{ac1} and V_{ac2} , which are transmitted through drain-gate parasitic capacitances, cancel each other.

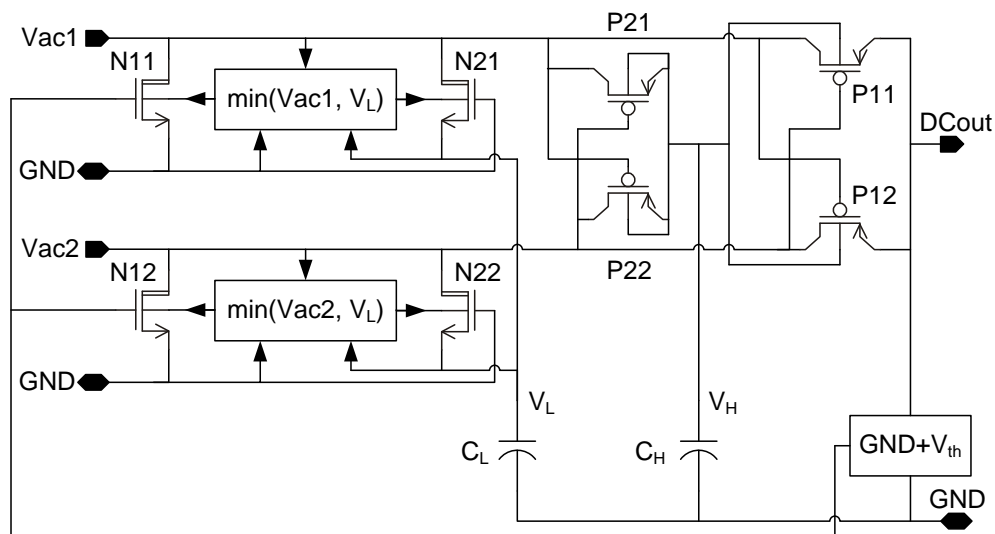


Figure 6-7: Schematic of the bridge rectifier in IC2.

A dummy unloaded bridge rectifier formed by cross-coupled transistors (P21, P22), diode-connected transistors (N21, N22), and filtering capacitors C_H and C_L provide the highest (V_H) and lowest (V_L) possible voltages from V_{ac1} and V_{ac2} . Note that N21 and N22 have their

gate connected to GND instead of V_L . This was advantageous in this bridge differential configuration only since it provided some V_{th} cancellation for N21 and N22, as opposed to simple diode-connected N2 in the voltage-doubler (Figure 6-5). Using the V_L voltage, transistors N11 and N12 are protected from latch-up and substrate leakage current the same way as in the voltage-doubler. However, here, transistors (P11, P12) and (P21, P22) are protected from latch-up by connecting their bulk to V_H . This was enough to keep their bulk at the highest voltage even in high load conditions.

6.2.2.4 High-Voltage Series Regulators

The designed HV regulator in IC1 provides a 10-V output voltage and can deliver a maximum current of 10 mA with a maximum input voltage of 50 V. It consists of a pass transistor, a differential amplifier, a voltage reference, and a startup circuit. For low dropout, an HV-PMOS pass transistor is chosen [193]. A large output capacitor is then needed for stability to reduce the output impedance at high frequency. The total current consumption has been limited to less than 150 μ A. The amplifier and the voltage reference use 5-V PMOS active loads whose N-well can support voltages as high as 300 V. The regulator schematic, with voltage reference and start-up circuit, is presented in Figure 6-8. The single-stage amplifier uses HV-NMOS transistors with a floating source for the differential pair (M1-M2). The HV-PMOS pass transistor M12 is protected by limiting its V_{gs} to less than 5 V using the diode-connected transistor P0. This HV amplifier has been introduced by Ballan with a technique improving PSRR and compensation [194]. The PSRR improvement is achieved by biasing transistor M3 in the saturation region with current sources (N1-N2) and the current mirror (P3-P4). In the feedback path (from output V_{out} to the M12 transistor gate), the impedance is very low, in the order of $1/g_m$ of transistor M3, whereas in the feedforward path, impedance is very high, in the order of $1/g_{ds}$ of transistor M3.

Thus, the direct path of power-supply variations is interrupted while feedback and compensation remain functional. The C08G kit does not offer the possibility of changing the HV transistors dimensions. Consequently, the design optimization of this amplifier is difficult since it is not possible to adjust the transistors parameters. This is especially the case since performance and stability, in particular, must be ensured over a large input voltage range. It has also been ensured that the critical node, which is the M12 gate, does not go below 5 V relative to the input voltage. This has been verified in different situations of process corners, temperature, and power

supply as well as in static and dynamic conditions. The most critical dynamic situation corresponds to power-on with a steep input voltage step from 0 to 50 V. The gate of transistor M12 is then protected as long as the power supply rising time is higher than a certain value. If needed, the rising time of the rectified voltage can be increased with a larger filtering capacitor.

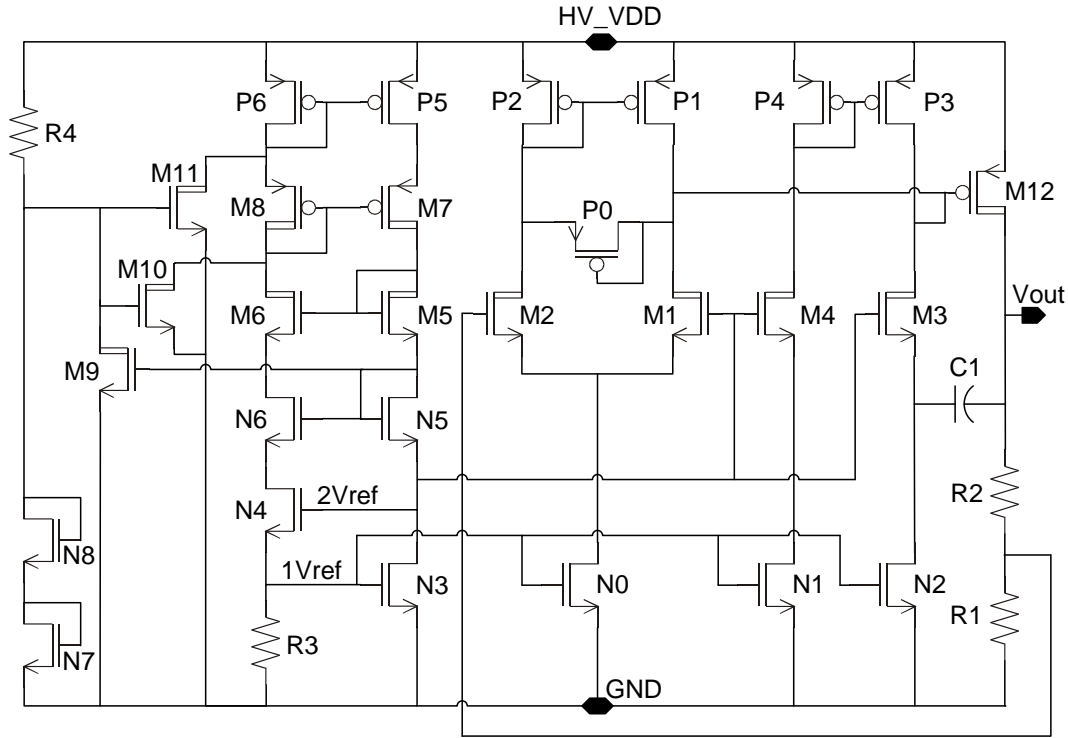


Figure 6-8: Schematic of the HV series regulator in IC1 with reference and startup circuit.

The voltage reference circuit uses a V_{gs} -referenced supply-independent technique as described in [195] and [196]. The V_{gs} of transistor N3 is applied across a 100-k Ω resistor (R3). When the power supply increases, P5 V_{ds} increases and so does the current in that branch. Consequently, N3 V_{gs} and the resistor current increase as well. With optimization, N4 V_{gs} can decrease and compensate for the increase of N3 V_{gs} . If temperature dependency is neglected, this autocompensation mechanism allows the circuit to provide very stable voltage references (1Vref, 2Vref) with respect to supply variations over a large voltage range [195]. However, to support higher voltages, HV cascade transistors are used [194]. In Figure 6-8, those are NMOS (M5, M6) and PMOS (M7, M8) transistors. The resulting high-voltage reference consumes 20- μ A total current, operates up to 50 V, and makes the design of the presented HV regulator possible. In

addition, a startup circuit is mandatory in order to place the reference at the desired operating point at power-on. During startup, the gates of transistors M10 and M11 are pulled up toward the supply by R4, but are limited by protection diode-connected transistors N7 and N8. Thus, transistors M10 and M11 activate the reference since they are initially closed and pull down the gates of transistors P5, P6, M7, and M8 to ground. As soon as the gate of M9 reaches the threshold voltage, the gates of M10 and M11 are pulled down to ground and the startup circuit is deactivated. R4 is a large resistor ($\sim 5 \text{ M}\Omega$) that is made of highly resistive Polycap P-type material with a serpentine layout. With a maximum supply of 50 V, the startup branch will consume 10 μA at most. An external resistor can be added in series to increase the resistance value and reduce even more current consumption if needed.

The voltage reference and series regulator design in IC2 is similar to that in IC1 except that no gate protection is necessary in this case. In addition, all transistors used in the IC2 regulator are bidirectional with double extended channels that can operate at V_{gs} and V_{ds} up to 20 V with a breakdown voltage above 30 V. The IC2 regulator design optimization was easier than in IC1 because the PMOS device model in the C08E kit is fully scalable and the NMOS model is provided either for a fixed length or a fixed width.

6.2.3 Simulation and measurement results

The designed and implemented chips IC1 and IC2 have been fabricated in DALSA C08G and C08E technologies, respectively. Their micrographs are presented in Figure 6-9 where the implemented blocks are identified. Total silicon area including input/output (I/O) pads is 4 mm^2 and 9 mm^2 for IC1 and IC2, respectively. In both ICs, there is one ground ring but no high-voltage supply ring. However, IC2 has a 5-V maximum VDD ring section dedicated to data-recovery low-voltage input/outputs (I/Os). In IC1, the upper part of the chip corresponds to the HV regulator that includes a voltage reference and a startup circuit. The pass transistor M12 is in the upper-right and is made of three parallel HV-PMOS, while the compensation capacitor C1 is in the upper left (Figure 6-8). The diode-connected bridge rectifier and a duplicated voltage reference for testability are in the lower part of the chip. In IC2, the HV regulator in the upper left does not include the voltage reference but gives access to N0 and M1 gates (Figure 6-8) to set the amplifier tail current and input reference. The voltage reference has been implemented as stand-alone block to be shared by other circuits in the system, such as the dc/dc converter in particular.

The bridge rectifier (Rectifier 2) silicon area is around half that of the voltage-doubler (Rectifier 1). Both rectifiers' areas comply with the space requirements of the targeted neurostimulator prototype which will be assembled on a 21-mm printed-circuit board (PCB) diameter.

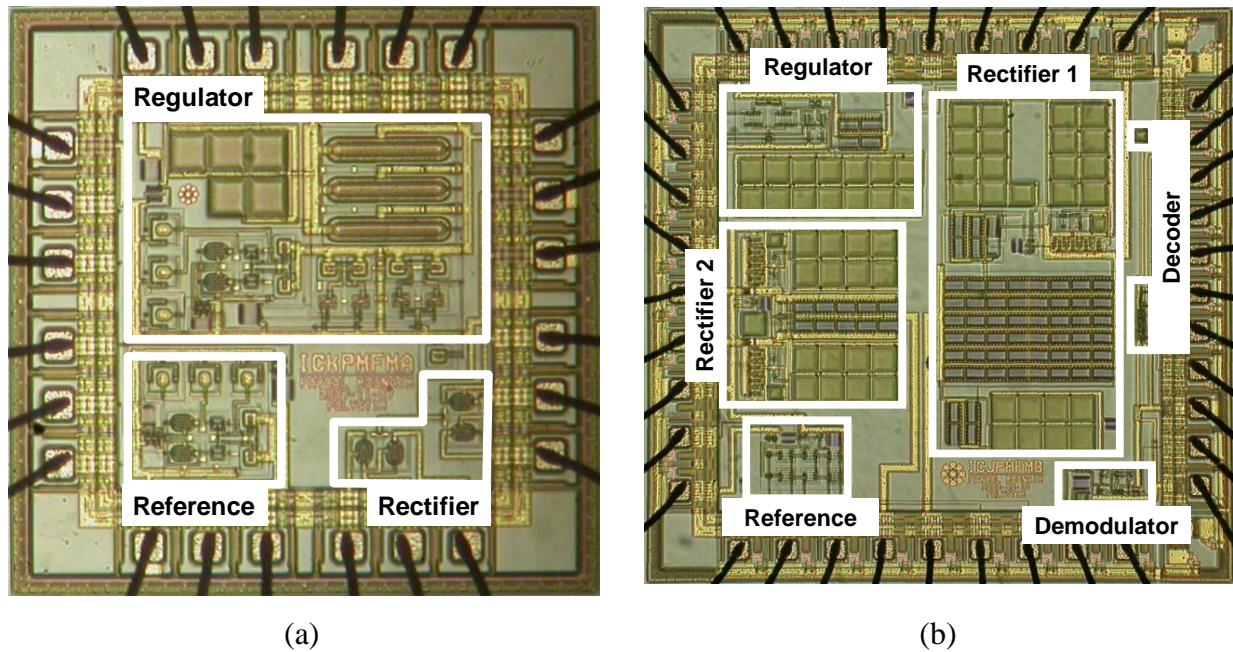


Figure 6-9: Micrographs of (a) IC1 and (b) IC2.

6.2.3.1 Rectifiers

Table 6.1 presents the expected IC1 rectifier power efficiency from postlayout simulations that include extracted parasitics. In all presented simulations and measurements results, power efficiency is calculated by using the following equation:

$$\eta = \frac{V_{out} \cdot I_{out}}{P_{in}}$$

where V_{out} is the dc output voltage or its average value in the presence of large ripple, I_{out} is the dc load current and P_{in} is the average value of the instantaneous product of input voltage and input current.

Table 6.1: Postlayout simulation of the IC1 rectifier power efficiency at different input and loading conditions

Power efficiency (%)		Output load (Ohms)				
		500	5 K	50 K	500 K	5 M
Input voltage	50 V	49	82	91	80	29
	30 V	48	80	89	77	26
	10 V	40	68	77	68	21

Measurements showed that the rectifier is prone to high substrate leakage current and latch-up. Even though the rectifier may appear functional at first, high ripple on the rectified output and high input current indicate the presence of substrate leakage currents. After a random time, latch-up occurs and the rectifier heavily loads the input source especially when using a limited power inductive link. Figure 6-10 presents postlayout transient simulations of the IC2 voltage-doubler and bridge rectifiers, at 13.56 MHz, 3-mA output load, and 50-mW input power. The time window of around 74 ns represents one single period of an unmodulated carrier signal that is single ended (ACin) or differential (Vac1, Vac2) for the voltage-doubler and bridge rectifiers, respectively. Figure 6-10(a) shows how P1 (N1) bulk remains higher (lower) than ACin when ACin becomes higher (lower) than DCout (GND). Similarly, in Figure 6-10(b), N11 (N12) bulk remains lower than Vac1 (Vac2) when Vac1(Vac2) gets lower than GND.

Rectifiers are often compared with respect to the voltage conversion ratio. However, due to the voltage-doubler, power efficiency is more appropriate for comparison. Table 6.2 and Figure 6-11 compare power efficiency simulation results for the voltage doubler and bridge rectifiers in different loading conditions. The target load range is 0.3 to 1 mA, to which a stimulation pulse current adds a maximum of 2 mA. Both rectifiers have been optimized for this range but may provide a maximum current of 10 mA with higher input power.

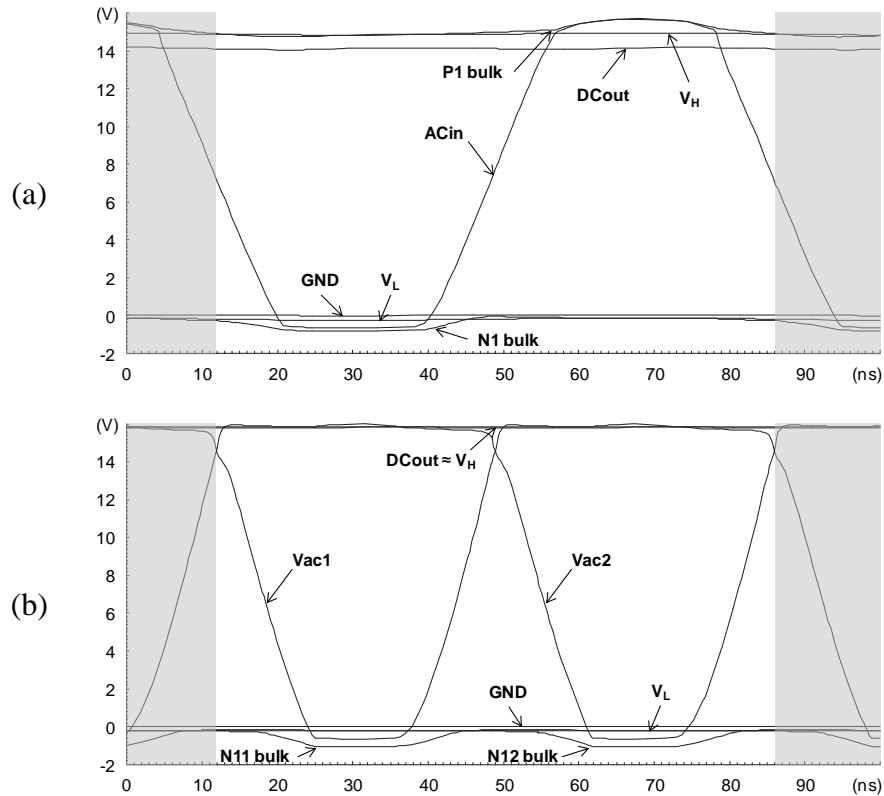


Figure 6-10: Postlayout simulation of (a) the voltage-doubler and (b) bridge rectifiers in IC2.

Table 6.2: IC2 Rectifiers comparison at 13.56 MHz and three loading conditions: 0.3, 1, and 3 mA, Postlayout simulation results

Rectifier	Voltage-doubler			Bridge rectifier		
Output load (mA)	0.3	1	3	0.3	1	3
Input power (mW)	6.6	22.1	50	7	21	50
Input voltage amplitude (V)	10.7	11.1	8.2	20	20	16.8
Output voltage (V)	20	20	14.3	19.6	19.4	15.5
Output ripple (mV peak-to-peak) (C _{filter} = 1nF)	50	84	125	15	29	74
Power efficiency (%)	90.6	90.5	85.7	83.8	92.3	93.1

In Table 6.2, the sinusoidal input amplitude was adjusted to achieve the highest rectifier output voltage without exceeding 20 V at the rectifier input or output. We assume that voltage limiting will be provided to protect the chip either with voltage clipping or shunt regulation. In

addition, our target inductive coupling conditions lead to a maximum-available inductive power of 50 mW. So these simulations take into account those two limits, and shaded cells in Table 6.2 indicate when they are reached.

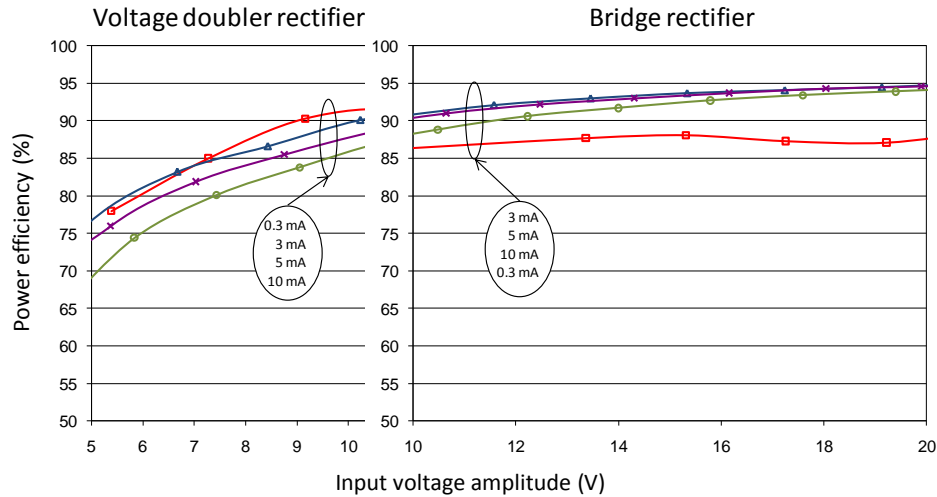


Figure 6-11: IC2 Rectifiers power efficiency postlayout simulation results.

In terms of power efficiency, both rectifiers are equivalent at a 1-mA load, but the bridge is more efficient at higher loads while the voltage-doubler is more efficient at lower loads. In terms of output voltage, the bridge rectifier provides a higher voltage at high loads, but both provide enough room for 12-V regulation at a 3-mA load. The voltage-doubler may look advantageous since it requires a lower input voltage but this also means that the required input current is doubled. In fact, the equivalent input impedance of the bridge rectifier is around 3 to 4 times higher than that of the voltage-doubler. Thus, for maximum power transfer, the inductive antenna should be characterized in order to evaluate the LC equivalent series resistance at the carrier resonance frequency, and the rectifier topology should be chosen according to best impedance matching.

Figure 6-12 and Figure 6-13 are oscilloscope captures showing the inputs and outputs of the voltage-doubler and bridge rectifiers, respectively, at 13.56 MHz and the 1-mA output load. Important differences with simulations can be noticed. First, when the voltage-doubler ac input becomes higher than DCount or lower than GND, it reaches a peak that is higher than the dropout

voltage seen in simulations. The bridge differential inputs also show that peak, but more important, they are abnormally loaded when they become higher than DCout, while the output load is only 1 mA. This is a clear indication of substrate leakage current. Moreover, when investigating different input and loading conditions, latch-up also occurs at higher loads and higher voltages. Figure 6-14 compares simulation and measurement results for the voltage conversion ratio and output ripple for both rectifier designs.

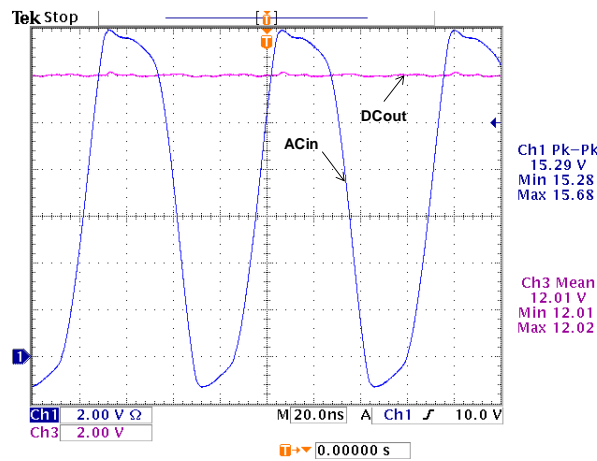


Figure 6-12: Oscilloscope capture of the voltage-doubler rectifier at 13.56 MHz & 15 Vpeak-to-peak single-ended input and 1 mA & 1 μ F output load

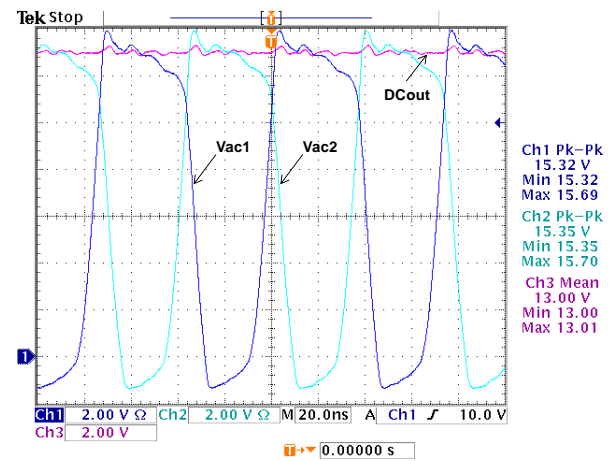


Figure 6-13: Oscilloscope capture of the bridge rectifier at 13.56 MHz & 15 Vpeak differential input and 1 mA & 1 μ F output load

The voltage conversion ratio is calculated as V_{out}/V_{in} , where V_{out} is the dc output voltage or its average value in the presence of large ripple and V_{in} is the ac input voltage (peak) amplitude, considering a single-end input for the voltage-doubler and a differential input for the bridge rectifier. Measurements are provided only in conditions where latch-up did not occur. At low load, the bridge rectifier conversion ratio is close to simulation but drops as the load is increased. The bridge rectifier ripple is also much higher than simulation and increases with input voltage and load current. Both deviations from simulation can be explained by the substrate leakage current. However, the voltage-doubler conversion ratio and ripple are within the

simulated range and do not show the effect of substrate leakage current. Yet, abnormally high input current clearly suggests the presence of substrate leakage currents.

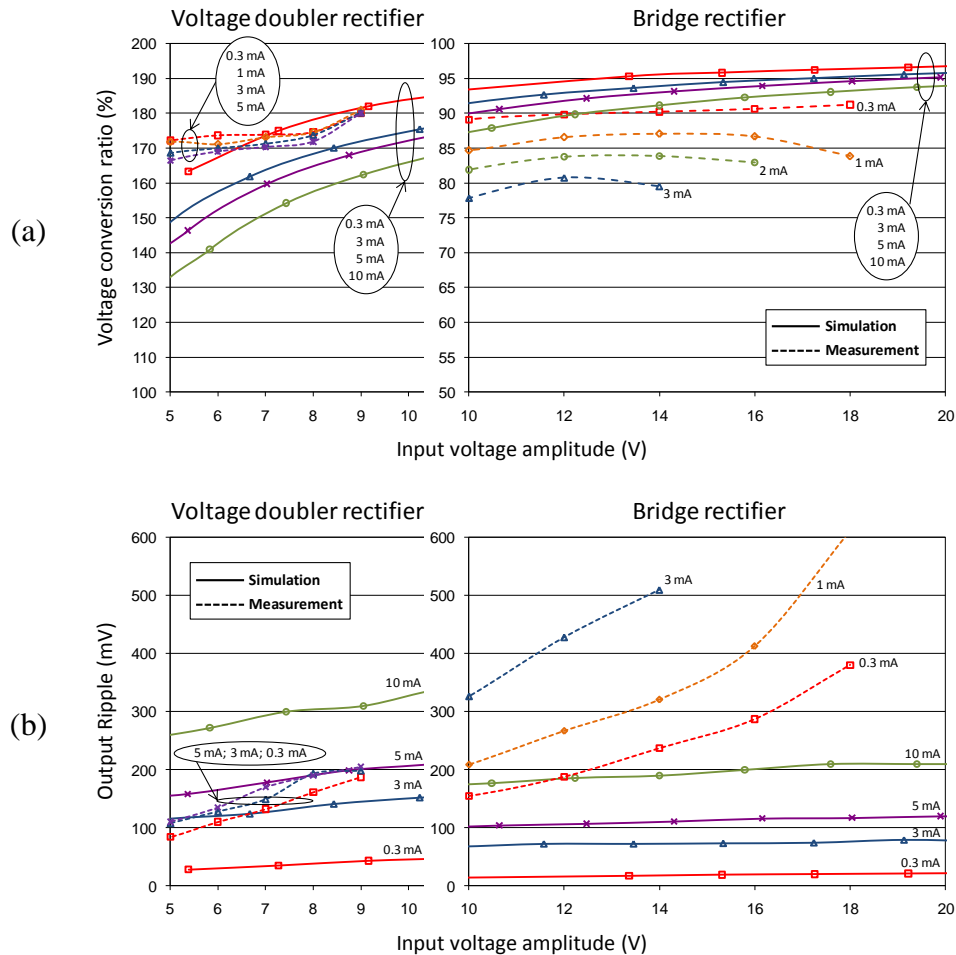


Figure 6-14: IC2 rectifiers' (a) voltage conversion ratio and (b) output ripple as well as postlayout simulation and measurement results.

6.2.3.2 Regulators

IC1 and IC2 regulators have been fully characterized. Table 6.3 summarizes and compares results for both designs. In general, measurements are in good agreement with postlayout simulations. The IC1 regulator has the advantage of operating at input voltages as high as 50 V with less than 112 μA . The IC2 regulator can be set to four different output voltages

thanks to an integrated resistive ladder. If process variations prove to be unacceptable, on-chip resistor trimming may be considered but remains costly.

Table 6.3: HV Regulators postlayout simulation (Sim.) and 10 samples measurement results (Meas.)

		IC2 Regulator			IC1 Regulator				
Parameter	Conditions	Setup	Sim.	Meas.	Sim.	Meas.	Units		
Output voltage	Vin= 13V Iout= 1mA	12V	12.537	12.287 ±72m	10.287	9.487 ±185m	V		
		10V	10.448	10.222 ±61m					
		5V	5.224	5.116 ±36m					
		3.3V	3.448	3.396 ±22m					
Dropout voltage	Iout= 5mA	12V	138	112	437	440	mV		
		10V	141	132					
		5V	291	293					
		3.3V	738	901					
Line regulation	Vout+1V to Vmax	12V	24	48	19	40 ±25			
		10V	16	30					
		5V	7	<10					
		3.3V	5	<10					
Load regulation	1mA to 10mA	12V	44	18	46	52			
		10V	32	14					
		5V	15	<10					
		3.3V	12	<10					
Ripple rejection @100Hz	Vin= 19V +1Vpeak ripple	12V	69	73	77	70 ±9	dB		
		10V	70	74					
		5V	77	75					
		3.3V	81	76					
Ripple rejection @1kHz			12V	69	52	64		65 ±4	
			10V	70	53				
			5V	77	53				
			3.3V	81	54				
GND current	Ladder	Vin= Vmax	48	33	2	<2	uA		
	Reference		14	22	31	26			
	Total		153	161	141	98 ±14			
Silicon area	Reference	0.154			0.217		mm²		
	Total	0.718			1				

Vin= Vout+1V; Iout= 10mA; Cout= 1uF unless otherwise stated
Vmax= 20V or 50V for IC2 or IC1 respectively

Vin= Vout+1V; Iout= 10mA; Cout= 1uF unless otherwise stated

Vmax= 20V or 50V for IC2 or IC1 respectively

For the proposed neurostimulator prototype, an off-chip resistive divider can also be used for easy external voltage adjustment. For around 10-V output voltage, the IC2 regulator is clearly better in terms of drop-out voltage and load regulation. This is mainly because its pass transistor can be driven by a Vgs as large as the supply (up to 20 V), leading to a smaller Ron even if the pass transistor silicon area is smaller. On the other hand, the IC2 regulator has a degraded ripple rejection at 1 kHz compared to simulation. This is due to the test fixture. The regulator biasing and reference signals suffer from some crosstalk with the supply as they are connected externally from the voltage reference to the regulator. Figure 6-15 is an oscilloscope capture that shows IC2

and IC1 regulators' outputs (Ch2 and Ch4, respectively) in response to the input (Ch1 and Ch3, respectively) at power-on with the 20- and 50-V step, respectively. Both regulators show good stability in the presence of large input voltage variations.

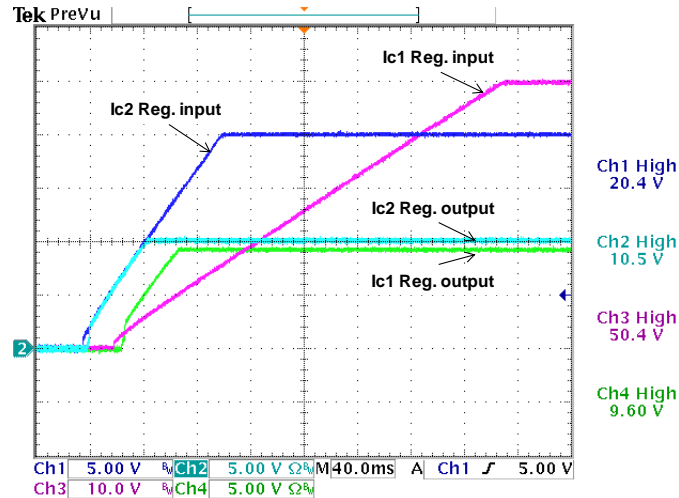


Figure 6-15: Oscilloscope capture of the HV regulators startup with a maximum input voltage step.

6.2.3.3 Data Recovery

The Manchester decoder is fully functional and the clock duty cycle can be easily adjusted with a tuning voltage which can be derived from the regulator output using an external resistive divider. However, the OOK demodulator is not functional in any of the tested chips. With a limited number of I/Os, no internal node is available for investigation. Considering the substrate leakage current and latch-up issues observed in the rectifiers, the LDMOS transistor (N1, N2 in Figure 6-5; N3 in Figure 6-6(c); N11, N12, N21, N22 in Figure 6-7) is suspected of not being suitable in those designs. This LDMOS transistor has been chosen mainly for its lower R_{on} and relatively smaller area, but its model was considered preliminary in the C08E design kit when we used it. This is being investigated and eventually it should be replaced by a more conventional but reliable bidirectional NMOS with double extended channels in all designs.

6.2.4 Conclusion

We proposed using HV CMOS technology to fully integrate the inductive power and data-recovery front end while adopting a step-down approach where the inductive voltage is left free up to a much higher voltage (20 or 50 V). We reported the design of two consecutive HV custom ICs: IC1 and IC2, fabricated in DALSA semiconductor C08G and C08E technologies, respectively, with a total silicon area (including pads) of 4 and 9 mm², respectively. Both ICs include HV rectification and regulation. IC2 includes two enhanced rectifier designs, a voltage-doubler, a bridge rectifier, as well as data recovery. Successful measurement results show that HV regulators can provide a stable 3.3- to 12-V supply from an unregulated input which can be as high as 20 or 50 V for IC2 and IC1, respectively, with performance that matches simulation results. Postlayout simulations show that both rectifier designs integrated in IC2 achieve more than 90% power efficiency at a 1-mA load and provide enough room for 12-V voltage regulation at a 3-mA load and a maximum-available inductive power of 50 mW only. Unfortunately, even if the design was focusing on protecting rectifiers from substrate leakage current and latch-up, both IC2 rectifiers showed high input current draw and latch-up for higher load currents and higher input voltages. However, this may be explained by a specific LDMOS transistor that was used in IC2 rectifiers and the data demodulator while its model was considered preliminary. This is being investigated and we suggest replacing the LDMOS transistor by a bidirectional NMOS with double extended channels in the proposed designs.

6.2.5 Acknowledgment

This work was supported in part by NSERC, in part by ReSMiQ, in part by the Canada Research Chair on Smart Medical Devices, and in part by the design and implementation tools from CMC Microsystems.

CHAPITRE 7 ARTICLE 3: TOWARD A FULLY INTEGRATED NEUROSTIMULATOR WITH INDUCTIVE POWER RECOVERY FRONT-END

7.1 Résumé

Dans l'objectif d'investiguer de nouvelles stratégies de neurostimulation ciblant la réhabilitation de l'appareil urinaire chez les patients ayant subi une lésion de la moelle épinière, des stimulateurs implantables dédiés sont requis pour mener des expériences animales en phase chronique. Cependant, une plus grande intégration du neurostimulateur devient de plus en plus nécessaire à des fins de miniaturisation, de réduction de consommation de puissance, et d'augmentation du nombre de canaux de stimulation. Comme première étape vers une intégration totale, ce chapitre présente la conception d'un neurostimulateur hautement intégré et qui peut être assemblé sur un circuit imprimé de 21 mm de diamètre. Le prototype est basé sur trois circuits intégrés, dédiés et fabriqués en technologie CMOS haute-tension, ainsi qu'un FPGA miniature à faible puissance et disponible commercialement. En utilisant une approche basée sur un abaisseur de tension, où la tension induite est laissée libre jusqu'à 20 V, l'étage d'entrée de récupération de puissance inductive et de données est totalement intégré. En particulier, cet étage inclut un redresseur en pont, un limiteur de tension à 20 V, un régulateur série ajustable (5 à 12 V), un convertisseur DC/DC abaisseur de tension (taux de conversion de 1:3, 1:2, ou 2:3), ainsi qu'un circuit de récupération de données. Les mesures démontrent que le convertisseur DC/DC réalise plus de 86 % d'efficacité de puissance tout en fournissant 3.9 V à partir d'une entrée à 12 V, avec une charge de 1 mA, un taux de conversion de 1:3, et une fréquence de commutation de 50 kHz. Avec une telle efficacité, l'architecture proposée et basée sur un convertisseur abaisseur de tension, est plus avantageuse que celle basée sur un convertisseur élévateur de tension pour la récupération de puissance inductive. Enfin, les résultats expérimentaux confirment une bonne fonctionnalité globale du système. Ce chapitre a fait l'objet d'un article qui été publié dans IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems.

7.2 Toward A Fully Integrated Neurostimulator With Inductive Power Recovery Front-End

(The published paper is reproduced here)

Toward A Fully Integrated Neurostimulator With Inductive Power Recovery Front-End

Fayçal Mounaïm, *Student Member*, IEEE, and Mohamad Sawan, *Fellow*, IEEE

Polystim Neurotechnologies Laboratory, Dept. of Elec. Eng.
Ecole Polytechnique de Montreal, (QC) Canada

Publication source:

F. Mounaim and M. Sawan, "Toward A Fully Integrated Neurostimulator With Inductive Power Recovery Front-End," IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, vol.6, no.4, pp.309-318, Aug. 2012.

Abstract—In order to investigate new neurostimulation strategies for micturition recovery in spinal cord injured patients, custom implantable stimulators are required to carry-on chronic animal experiments. However, higher integration of the neurostimulator becomes increasingly necessary for miniaturization purposes, power consumption reduction, and for increasing the number of stimulation channels. As a first step towards total integration, we present in this paper the design of a highly-integrated neurostimulator that can be assembled on a 21-mm diameter printed circuit board. The prototype is based on three custom integrated circuits fabricated in High-Voltage (HV) CMOS technology, and a low-power small-scale commercially available FPGA. Using a step-down approach where the inductive voltage is left free up to 20 V, the inductive power and data recovery front-end is fully integrated. In particular, the front-end includes a bridge rectifier, a 20-V voltage limiter, an adjustable series regulator (5 to 12 V), a

switched-capacitor step-down DC/DC converter (1:3, 1:2, or 2:3 ratio), as well as data recovery. Measurements show that the DC/DC converter achieves more than 86 % power efficiency while providing around 3.9-V from a 12-V input at 1-mA load, 1:3 conversion ratio, and 50-kHz switching frequency. With such efficiency, the proposed step-down inductive power recovery topology is more advantageous than its conventional step-up counterpart. Experimental results confirm good overall functionality of the system.

Index Terms— Complementary metal-oxide semiconductor (CMOS) integrated circuits, data demodulation and decoding, high-voltage techniques, implantable biomedical devices, inductive power transmission, rectifiers, switched-capacitor DC-DC converters, voltage limiters.

7.2.1 Introduction

Functional electrical stimulation (FES) has been investigated at different sites of the human body in order to restore organs or limbs function in spinal cord injured (SCI) patients for example. Sacral neurostimulation to recover the voluntary control of micturition is one of the most challenging FES applications. The efficiency of neurostimulation in this case depends on the capability to contract selectively the bladder muscle (detrusor) without triggering contraction of the external urethral sphincter (EUS) muscle, while both share the same sacral nerves as common innervations pathways. In case of a complete SCI, dorsal rhizotomy—which consists of selectively severing afferent sacral nerve roots that are involved in pathological reflex arc—is combined with an implantable sacral ventral root stimulator such as the Finetech-Brindley Bladder System (VOCARE) [162]. In fact, this neurostimulation system is the only commercialized and FDA-approved solution aiming for micturition in SCI patients [44]. Unfortunately, rhizotomy being irreversible, it has a fundamental disadvantage which is the abolition of sexual and defecation reflexes, as well as sacral sensations if still present in case of incomplete SCI. Polystim Lab. recently proposed a new multi-site sacral neurostimulation strategy to enhance micturition, based on nerve conduction blockade using high frequency stimulation as an alternative to rhizotomy. Preliminary results obtained with this strategy in acute dog experiments were presented [1]. However, such experiments are not sufficient to validate the strategy especially that spinal shock generally lasts several weeks after SCI. Chronic experiments are mandatory in order to evaluate the long-term efficiency. This obviously requires a custom

implantable neurostimulator that implements the proposed strategy, and will be capable of simultaneously generating conventional stimulation waveforms as well as high-frequency sinewaves over multiple channels. A preliminary version of this neurostimulator has been designed using commercially available discrete components [159] (Voir Annexe A). The inductive power and data recovery front-end (Figure 7-1) of this neurostimulator will be briefly described. Then, the design of a highly-integrated neurostimulator that is based on three custom integrated circuits (IC1 to 3) will be elaborated. ICs have been fabricated in DALSA Semiconductor High-Voltage (HV) 20 V CMOS technology (C08E). While IC3 includes a stimulation stage previously reported [197], IC1 and IC2 form a complete new HV RF front-end that will be elaborated in this paper with a focus on voltage rectification, limitation, and step-down DC/DC conversion, as well as data recovery.

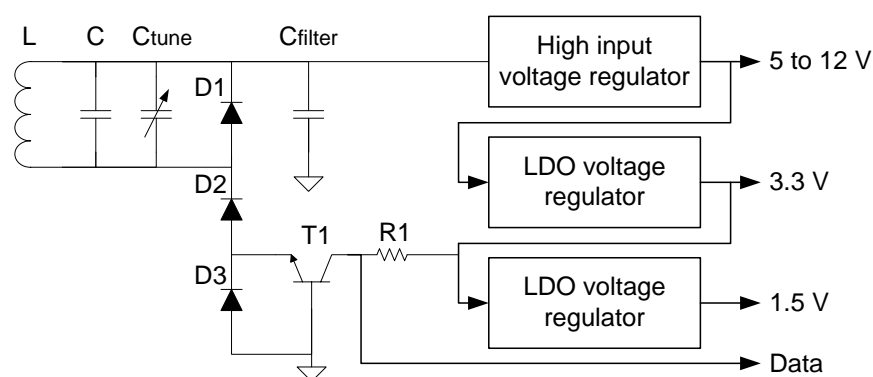


Figure 7-1: Power and data recovery front-end in discrete components based neurostimulator.

7.2.2 Discrete components based neurostimulator

In order to transmit energy and data wirelessly to the implanted neurostimulator, near-field inductive coupling with an external controller is used. The inductive power and data recovery front-end, as implemented in the previous neurostimulator, is presented in Figure 7-1. Inductive power is recovered by the parallel LC network resonating at the field frequency. Electromagnetic energy penetrates skin tissues with minimum losses between 1 and 10 MHz. Higher frequencies are prone to tissues absorption and lower frequencies to skin-air interface reflection. However, taking into account coupling attenuation through skin tissues and inductors characteristics while complying with the Industrial, Scientific and Medical (ISM) radio band, the

chosen inductive coupling frequency is 13.56 MHz [198]. Inductor L is custom-made using a thin and flexible printed circuit board (PCB). It is a 3-turn spiral antenna with 38-mm external diameter and 1-mm trace width to reduce its series resistance. Capacitor C is a set of HVparallel ceramic capacitors with high quality factor and stable characteristics under varying voltage and temperature. To recover maximum inductive energy, the LC resonant frequency must be tuned. This is achieved manually before packaging thanks to the miniature variable capacitor C_{tune} . With optimum tuning, high inductive coupling, and weak load conditions, the alternating signal across the LC network can exceed 60-V peak-to-peak amplitude in our system. This signal is rectified by the voltage-doubler consisting of diodes (D1, D2), then filtered by a large capacitor C_{filter} (6.8 μF /50 V) which acts as an energy storage for the implanted stimulator. From the resulting filtered but still unregulated high voltage, three linear regulators connected in series provide different supply voltages to the stimulator system. 1.5 V supply is used for the core of the control unit, a Field Programmable Gate Array (FPGA). 3.3 V supply is used for the FPGA's I/O buffers, digital to analog converters (DAC), and logic supply of CMOS switches in stimulation and monitoring stages. Finally, adjustable 5 to 12 V supply is used for current sources and analog supply of CMOS switches in stimulation and monitoring stages. Because the high input voltage regulator can operate up to 80 V, voltage limiting of the rectified signal is not needed as it is indirectly limited by the maximum available inductive power and the minimum system power consumption. This approach allows recovering 5 to 12 V supply for stimulation without using a step-up DC/DC converter as in topologies where the inductive voltage is limited to lower values. For data transmission, On-Off Keying (OOK) modulation scheme is used because of the design simplicity of demodulation which can be implemented as a simple lower-envelope detector. Indeed, by adding diode D3 in series between the rectifier and the ground, small variations due to the carrier modulation can be detected and amplified by common-base transistor T1 and pull-up resistor R1.

7.2.3 Highly-integrated neurostimulator

7.2.3.1 Architecture

The design of implantable prototypes using commercially available discrete components allowed testing previous stimulation strategies in chronic dog experiments. For the proposed new FES strategy there are three main constraints on the neurostimulator design: 1) at least 4 channels

to stimulate different sacral nerves with optimized parameters, 2) smaller animals for chronic experiments, and 3) recovered inductive power limited to 50 mW. Thus, custom and higher integration of the neurostimulator becomes increasingly necessary for larger number of channels, miniaturization and power consumption reduction. Previous integration work covered stimulation and monitoring stages [197], [161], eventually integrating the control unit [63].

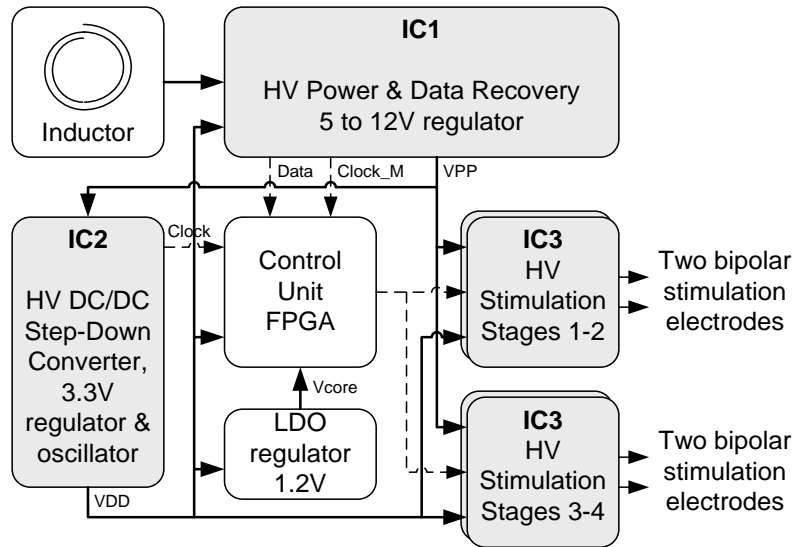


Figure 7-2: Architecture of the highly-integrated neurostimulator.

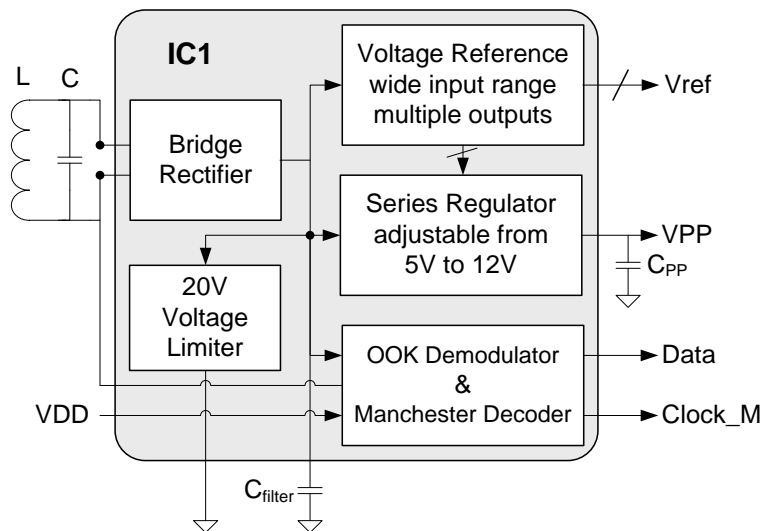


Figure 7-3: Block diagram of IC1.

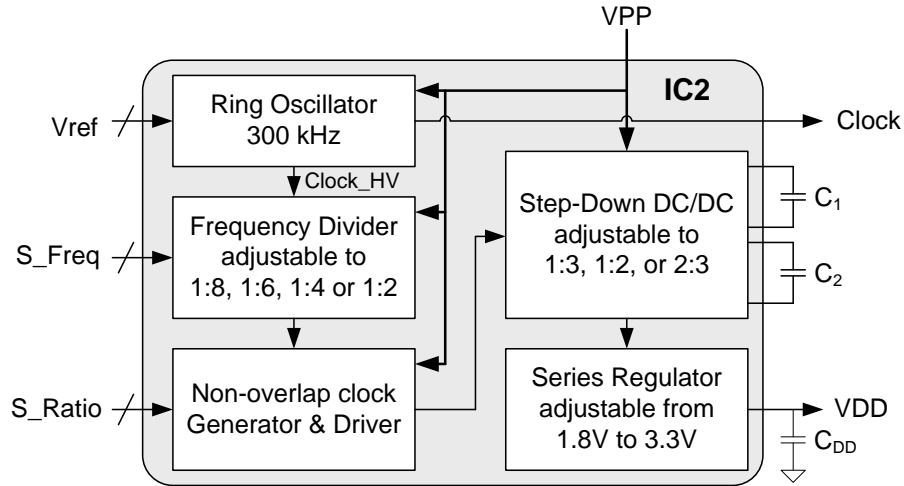


Figure 7-4: Block diagram of IC2.

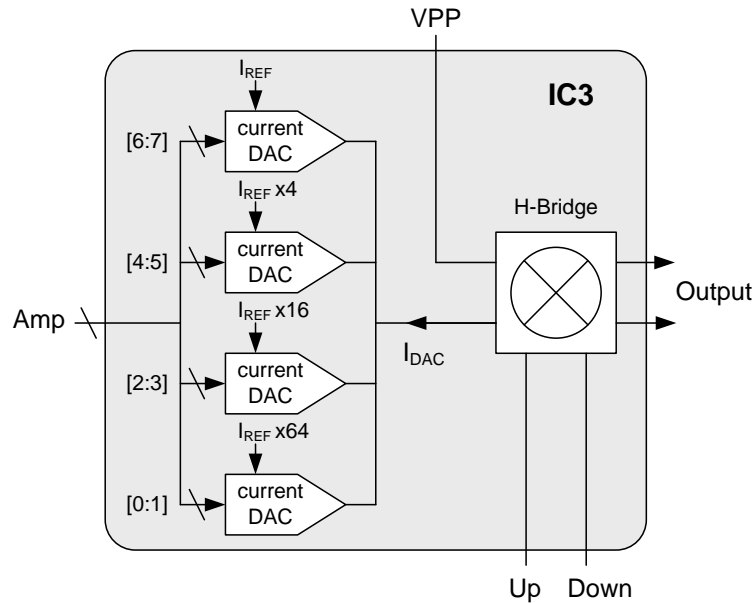


Figure 7-5: Block diagram of IC3.

However, the inductive power and data recovery front-end remained the most difficult to fully integrate, especially because of the rectifier stage and the high voltages involved in near-field inductive coupling. So, as a first step towards full integration, the proposed highly-integrated neurostimulator is illustrated in Figure 7-2. It is based on custom integrated circuits IC1 to 3 (Figure 7-3, Figure 7-4, Figure 7-5 respectively), fabricated in HV (20 V) CMOS DALSA semiconductor C08E technology. IC1 and IC2 integrate the inductive power recovery

front-end using a new step-down topology [2], [199]. They include HV signal rectification, regulation and DC-DC conversion as well as data recovery. IC3 integrates a HV single-output stimulation stage that includes an 8-bit current mode DAC based on a modified thermometer decoder architecture which minimizes the required HV transistors [197]. The neurostimulator offers 4 bipolar outputs using IC3 four times. The control unit could have been integrated as well, but it is not necessarily advantageous at this early stage as its code is continuously being improved and adapted. Instead, one of the latest generations of FPGA (Igloo, ACTEL) is used to benefit from several advantages such as low-power, small-scale package, and especially In-Sytem Programming (ISP) feature. The latter would allow wired re-programming of the FPGA after assembly of the system or even after packaging if needed. This FPGA is similar to that chosen for the discrete components based neurostimulator but, to reduce power consumption even more, its core runs at a lower voltage supply of 1.2 V that requires an additional low dropout (LDO) regulator. At 300-kHz clock frequency, the FPGA core current consumption is less than 100 μ A which is around 10 times less than previous non reprogrammable FPGA (Ex, ACTEL).

7.2.3.2 Integrated Power and Data Recovery

In most inductively-powered systems, minimizing the inductive voltage is preferred in general as it would improve the inductive link power efficiency. In sacral neurostimulation however, the high electrode-nerve interface impedance leads to a dual-supply requirement where high voltage supply is mandatory for high current stimulation and low voltage supply is needed to reduce power consumption of digital processing and most analog components. A conventional solution is to limit the inductive voltage to a low value and to use a step-up DC/DC converter to generate a HV supply [197], [200]. Limiting the voltage is required to protect the system from inductive voltages that may largely exceed the compliance of low-voltage ICs in certain conditions. This can be achieved by providing a low impedance path to ground. Voltage can be limited off-chip using Zener diodes or shunt regulators but also on-chip using different voltage clamp techniques with diodes or controlled transistors as shunting devices [173], [201], [174], [200], [202], [203], [204]. Nevertheless, the inductive power needed for high current stimulation pulses becomes an excess of power in periods of time where stimulation is off. This excess of inductive power when not used by the system leads to an excess of current that is simply dissipated by the voltage limiter in the form of heat. In addition, according to the theoretical

study published in [176], the step-up approach is not necessarily the most advantageous topology when considering total efficiency of the system and taking into account the load current on each supply, the inductive-link secondary equivalent source resistance, and the converter efficiency. In fact, considering actual parameters of this neurostimulation system (above 1 mA current consumption from 3.3 V supply, 2 mA stimulation pulses from 10 V supply, around 12 k Ω equivalent source resistance) and the output impedance of DC/DC converters that is generally of the order of 100 Ω , a step-down approach would be more efficient if the converter efficiency is higher than 40 % [199]. Moreover, using a HV technology it is possible not to limit the inductive voltage as in the discrete components based neurostimulator. The advantage then would be that the excess of inductive power can be translated to charge that can be stored in the filtering capacitor, instead of being heat-dissipated. Thus, the implementation of the inductive power and data recovery front-end in HV CMOS technology is proposed using a step-down approach where the inductive voltage is left free (up to 20 V for C08E technology) as shown in Figure 7-3 and Figure 7-4. IC1 includes a bridge rectifier, a 20 V voltage limiter, a wide input range voltage reference with multiple outputs, a series regulator delivering an output (VPP) that can be adjusted from 5 to 12 V, as well as an OOK demodulator and a Manchester decoder for data recovery. This design is an advanced version of the one presented in [2]. IC2 includes a switched-capacitor (SC) step-down DC/DC converter whose conversion ratio can be programmed to 1:3, 1:2, or 2:3. The SC converter is driven by full-rail swing nonoverlapping clock phases at a programmable frequency of 37.5, 50, 75 or 150 kHz. Given the low switching frequency, capacitors C1 and C2 are external. After the SC converter, another series regulator provides a supply voltage (VDD) that can be adjusted from 1.8 to 3.3 V. In previous discrete components based neurostimulators built in our laboratory [159], the clock recovered from the Manchester-coded data (Clock_M) was used as a time base for stimuli generation. However, Clock_M suffers from time jitter due to inductive noise during data demodulation. Timing being very important for biphasic stimulation for example where positive and negative phases must have the exact same duration so that total charge injection is null, a much less noisy clock is required. The ring oscillator used to drive the SC converter brings a simple low power solution to this problem and provides a 300 kHz reference “Clock” for the FPGA and for stimuli generation.

7.2.3.3 Bridge Rectifier

In previous work, we implemented and compared two high-voltage rectifier designs, a voltage-doubler and a bridge rectifier [2]. They were optimized with post-layout simulations to achieve more than 90 % power efficiency at 1-mA load and provide enough room for 12-V regulation at 3-mA load and a maximum available inductive power of 50 mW only. Still, the bridge rectifier seemed more advantageous as it provided a higher output voltage (for the same input power) and better power efficiency at higher loads, presented 3 to 4 times higher equivalent input impedance, and required only about half silicon area compared to the voltage-doubler. Both rectifier designs included substrate leakage current and latch-up protections. Unfortunately, even if simulation results were promising, measurements showed high input current draw and latch-up for higher load currents and higher input voltages. In the process of investigating these issues, we found that a specific Laterally Diffused MOS transistor (LDMOS) that has been used in both rectifiers and in other building blocks (data demodulation) as well was not suitable. It has been chosen for its lower ON resistance (R_{on}) for a relatively smaller area, but its model was considered preliminary in the C08E design kit when we used it. However, this may not be the only explanation for substrate leakage currents and latch-up. Thus, we implemented the rectifier shown in Figure 7-6. It is a bridge rectifier formed by cross-coupled PMOS transistors (P11 and P12), and NMOS diodes included in pads with ESD protection with respect to GND. In all schematics HV transistor symbols of the C08E design kit are adopted. All used HV transistors are bidirectional devices with double extended channels and around 1 V threshold voltage. They can operate at gate-source (V_{gs}) and drain-source (V_{ds}) voltages up to 20 V with breakdown voltage above 30 V. Both PMOS and NMOS devices can have a floating source up to 20 V relative to their bulk. The PMOS device models are fully scalable but the provided NMOS models are limited to either a fixed gate length or a fixed width. Cross-coupling allows achieving low R_{on} by using opposite-phase signals to switch-on harder much smaller transistors [179], [192]. The cross-coupled transistors P21 and P22 form a dummy half-bridge, which being loaded by a filtering capacitor C_H only, provides the highest possible voltage (V_H) from V_{ac1} and V_{ac2} . The V_H voltage is applied to the bulk of all PMOS transistors to protect them from latch-up in high load conditions. This PMOS half-bridge structure (P11, P12, P21, P22, C_H) is identical to our previous design. Not including the remaining NMOS half-bridge structure (which contained the LDMOS transistor) and using instead ESD protection diodes as part of the rectifier, was initially

part of the investigation to confirm if the implemented PMOS half-bridge structure is not also prone to substrate leakage currents and latch-up. However, the resulting rectifier shows similar post-layout simulation results and can potentially become an interesting approach to save even more silicon area and to decrease chances of latch-up occurrence.

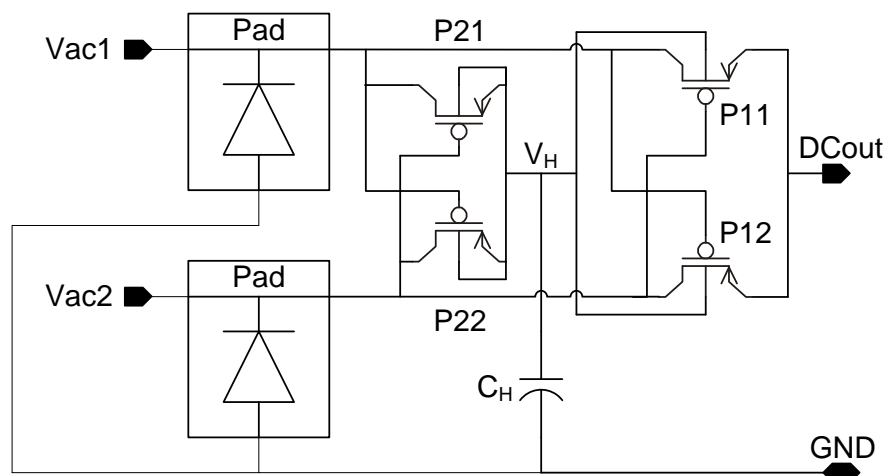


Figure 7-6: Schematic of the HV bridge rectifier in IC1.

7.2.3.4 Voltage Limiter

In the proposed inductive power recovery step-down approach, the rectified voltage is indirectly limited by the maximum inductive power and the minimum system power consumption. No voltage limiting would be needed with a HV CMOS technology that can withstand the maximum inductive voltage. DALSA semiconductor C08G that can operate up to 300-V (V_{ds}), was considered initially but was ruled out because of the 5-V (V_{gs}) limitation that makes the design of several building blocks complicated if not unfeasible. With the C08E technology, the rectified voltage must be limited to 20 V. Figure 7-7 presents the schematic of the voltage limiter that has been implemented for that purpose. While V_A node is directly proportional to V_{clamp} through the voltage divider ($R1$, R_{clamp}), V_B node follows V_{clamp} minus one V_{gs} set by the diode-connected transistor P3 and large biasing resistor R2. The PMOS differential pair (P1, P2) compares both nodes and when V_B becomes higher than V_A , the gate of transistor P4 is pulled-up. This sets a clamp threshold beyond which transistor P4 is turned-on,

short-cutting V_{clamp} to ground until (assuming a limited available input power) it eventually gets lower than the threshold. The clamp threshold can be adjusted with the external resistor R_{clamp} . Figure 7-8 shows a simulation of the voltage limiter I/V characteristic at different clamp thresholds. With 50-mW available power and 800-k Ω R_{clamp} for example, V_{clamp} will be limited to 19.4 V and the voltage limiter will pass around 2.6 mA.

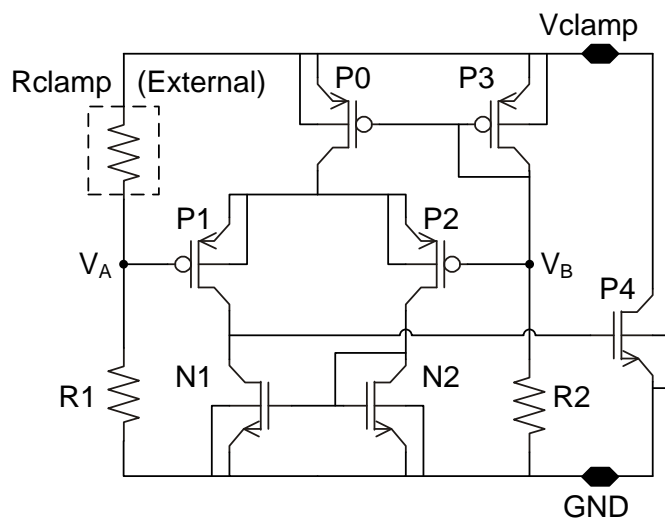


Figure 7-7: Schematic of the voltage limiter.

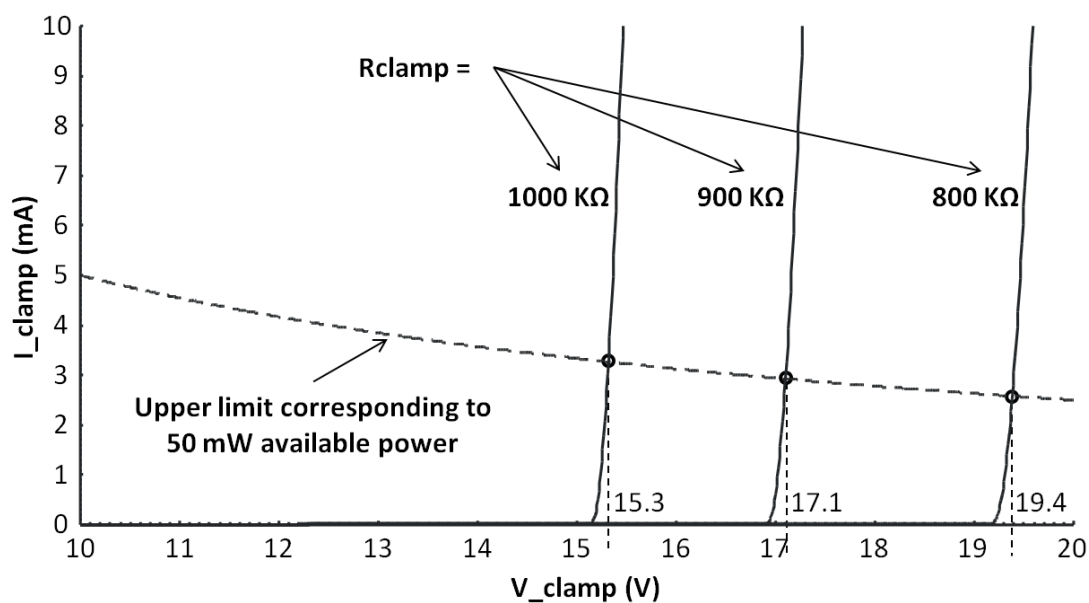
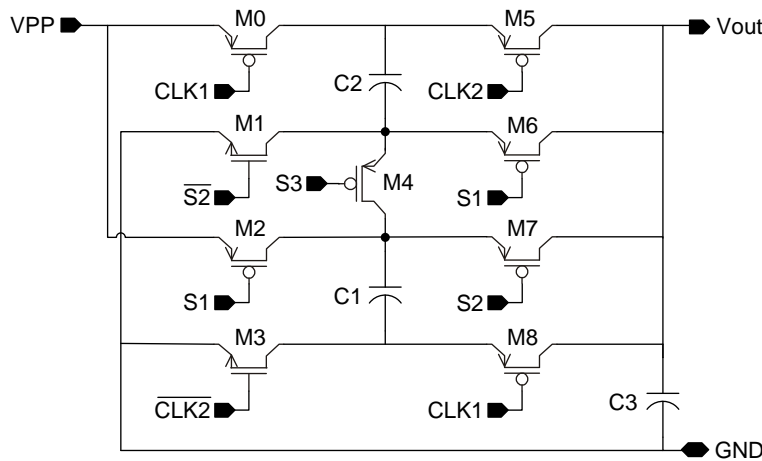


Figure 7-8: Simulation of the voltage limiter I/V characteristic at different clamp thresholds.

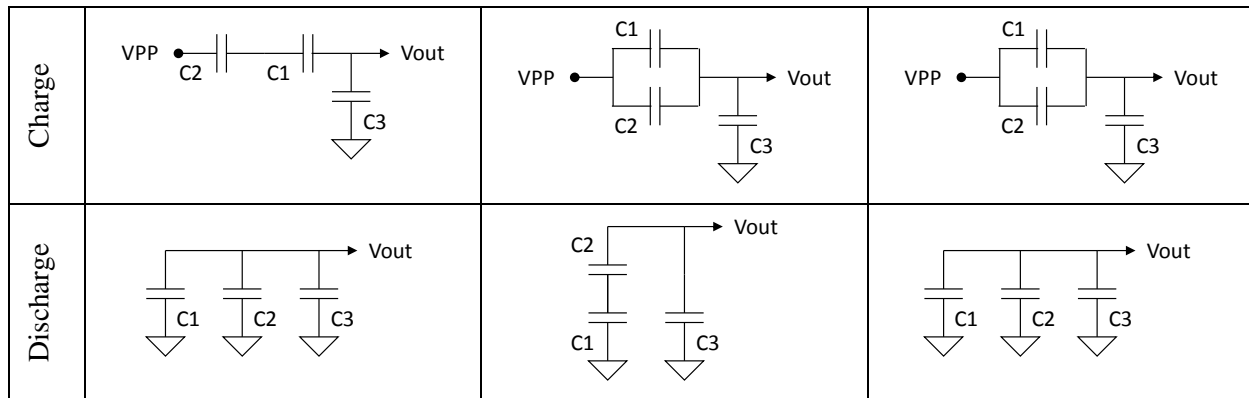
7.2.3.6 High-Voltage Step-Down DC/DC Converter

Considering the neurostimulator requirements, the switched-capacitor (SC) topology is particularly well suited. An inductor-based buck converter may provide higher efficiency but it remains a costly, bulky and noisy solution that is usually dedicated for much higher loads [205]. Still, many step-down SC converter designs with a variety of regulation control schemes were reported with peak efficiencies between 70 % and 90 % [206], [207], [208], [209], [210]. However, most of these integrated designs operate at voltage below 5 V. Here is considered the implementation of a high input voltage SC converter using a HV CMOS technology with the following targeted nominal operating point: 1 mA output load, 12 V input voltage, and 1/3 conversion ratio for 3.3 V regulation. The core of the SC converter is presented in Figure 7-10(a). It is a two-phase SC converter that has been designed for 5 mA maximum output load, 5 to 12 V input voltage, and adjustable conversion ratio (1/3, 1/2 or 2/3) to provide some flexibility depending on the available inductive power and the required output voltage. The SC converter core is composed of 8 HV power transistors (M0–M8) and three capacitors C1 to 3, C3 being the output load capacitance. The SC converter is driven by two complementary nonoverlapping clocks CLK1 and CLK2. As shown in Table 7.1, driving signals S1 to S3 are connected to CLK1, CLK2, or VPP depending on the desired conversion ratio. Initially, using the 13.56 MHz carrier as the switching frequency was considered as it would allow using on-chip capacitors. However, a satisfactory compromise between resistive and switching losses could not be reached. Large 12 V gate transitions lead to high switching losses at that frequency. Still, the HV transistor's W/L must be large enough to reduce R_{on} , which inevitably increases the transistor area and consequently its parasitic capacitances. Priority given to efficiency rather than total integration, off-chip capacitors are used instead and the switching frequency is reduced down to 50 kHz. Reducing the frequency has also the advantage of producing ripple at a low frequency that could be rejected more easily by a regulator compared to 13.56 MHz ripple that requires high value filtering capacitors. For that purpose, a low-power three stage ring oscillator (300 kHz) and a frequency divider (1:8, 1:6, 1:4 or 1:2) operating up to 12 V, have been designed to provide the SC converter with a full rail switching clock at 37.5, 50, 75 or 150 kHz. The different SC converter configurations during charging and discharging phases are given in Figure 7-10(b)–(d), for the three possible step-down ratios. In the case of a 2/3 step-down ratio for example, during the charging phase, capacitors C1 and C2 are connected together in parallel, but in series with the

load capacitor C3. During the discharge phase, C1 and C2 are connected together in series, but in parallel with C3. Assuming steady state, the voltages across C1 and C2 (V_{c1} and V_{c2} respectively), must satisfy the following equations: $V_{c1} = V_{c2}$, $V_{out} + V_{c1} = V_{PP}$, and $V_{c1} + V_{c2} = V_{out}$. This leads to $V_{out} = (2/3) * V_{PP}$. The SC converter transistor sizes have been optimized together with their gate drivers in order to maximize efficiency between 1- and 3-mA output loads, at 1/3 conversion ratio, and 12-V input, while making sure that efficiency is not degraded at other conversion ratios. This SC converter is meant to be used with a fixed conversion ratio that can be adjusted initially according to the available V_{PP} and required V_{DD} supplies.



(a)



(b)

(c)

(d)

Figure 7-10: The DC/DC converter core (a) schematic and its configuration at charging ($CLK1=GND$, $CLK2=V_{PP}$) and discharging ($CLK1=V_{PP}$, $CLK2=GND$) phases for step-down ratios of (b) 1/3, (c) 2/3, and (d) 1/2.

Table 7.1: SC DC/DC converter clock setting

Conversion Ratio	S1	S2	S3
1/3	VPP	CLK2	CLK1
2/3	CLK1	VPP	CLK2
1/2	CLK1	CLK2	VPP

7.2.4 Experimental results

The proposed building blocks were fabricated in three integrated circuits (IC1 to 3) in DALSA C08E technology. Their micrographs are presented in Figure 7-11 where the implemented blocks are identified. Total silicon area including input/output pads is 6, 9 and 9 mm² for IC1 to 3 respectively. In fact, IC3 includes other circuits than the stimulation stage, which are not used in this case but they take most silicon area as shown in Figure 7-11(c). Eventually, IC3 can be redesigned to include a higher number of stimulation stages as well as a monitoring stage. In IC1 and 2, there is one ground ring but no HV supply ring. However, IC1 has a 5 V maximum VDD ring section dedicated to data recovery low-voltage I/Os. All fabricated ICs were separately tested and characterized. Here are presented measurement results for the rectifier, the voltage limiter, data recovery, and the SC converter. Figure 7-12 is an oscilloscope capture showing the unregulated bridge rectifier output (DCout) which reaches around 15 V with 22 V peak-to-peak single-ended ac inputs (Vac1 and 2). In this measurement, the output load is 1 mA only but the rectifier appears to be heavily loaded compared to simulation. Indeed, when Vac2 gets lower than GND while Vac1 is higher than DCout, Vac1 quickly drops down to DCout instead of charging the 1-μF output capacitance and raising DCout. In addition, Vac2 reaches a negative peak of 4 V below ground, meaning that Vac2 input pad diode is largely forward-biased, and indicating that a large current flows through the grounded substrate. The pad ESD protection diodes are clearly insufficient to keep the ac inputs higher than one threshold below ground at such high frequency, as observed in simulation. At higher output loads, latch-up also occurs as in our previous rectifier designs, but seems to be much less frequent. Latch-up may occur at the P+ diffusion of one of the cross-coupled transistors (P11 and

P12 in Figure 7-6) if the corresponding ac input gets higher than their bulk voltage which is connected to VH.

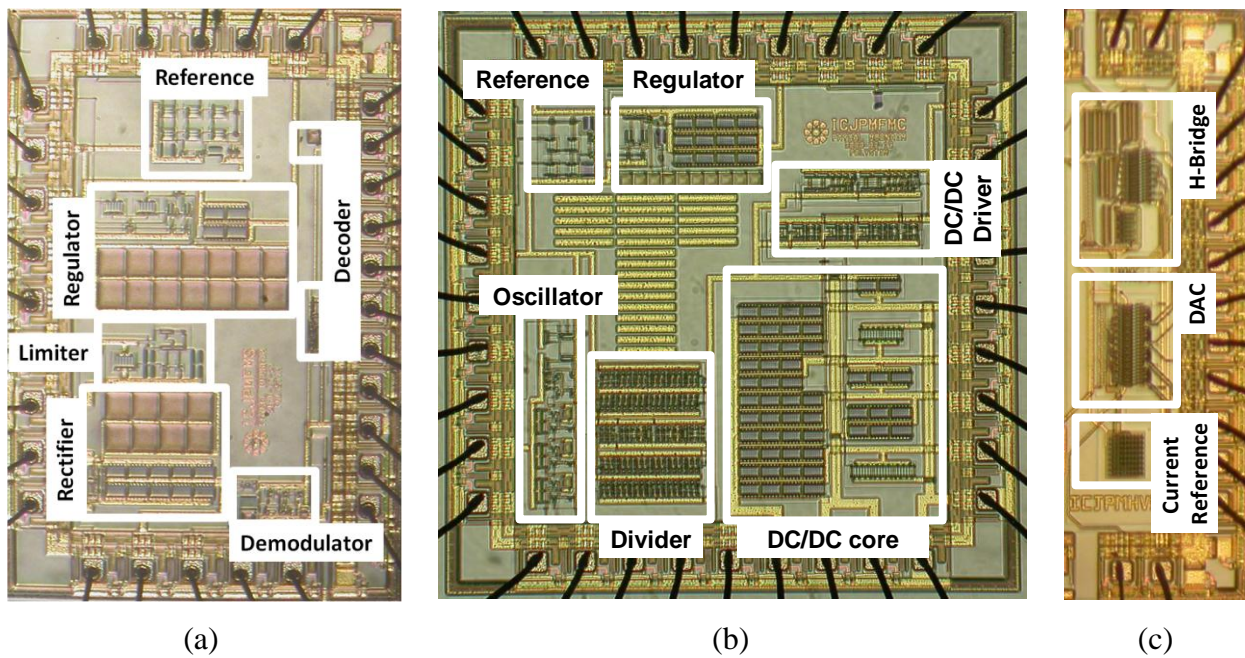


Figure 7-11: Micrographs of (a) IC1, (b) IC2, and (c) IC3.

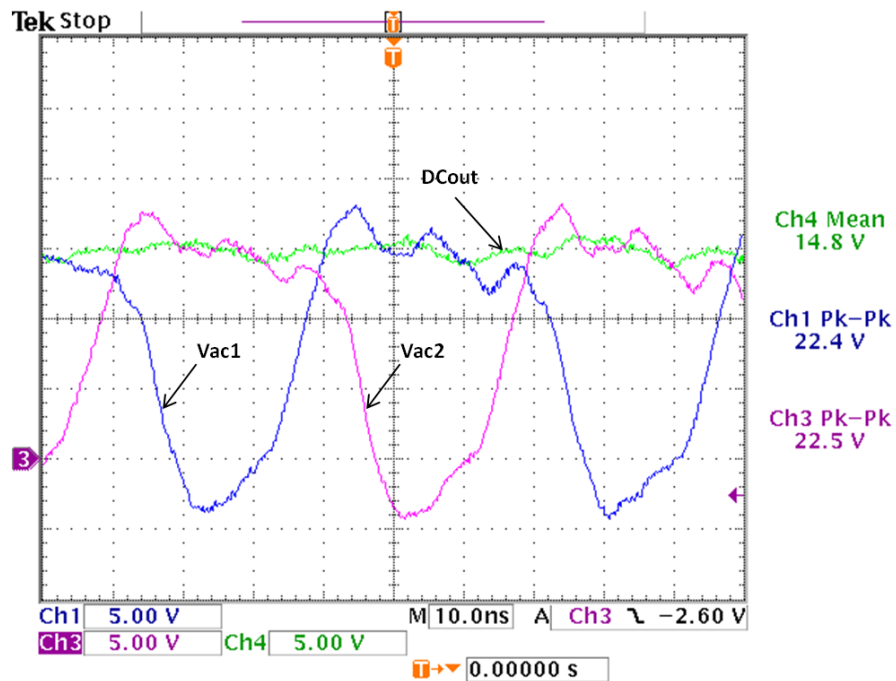


Figure 7-12: Oscilloscope capture of the bridge rectifier in IC1 at 1-mA and 1-μF output load.

However, when adding external lower threshold discrete diodes in parallel to the ac input pad diodes, no latch-up occurs at all. This confirms that the implemented PMOS half-bridge structure is immune to latch-up, and when the latter occurs in this design, it most probably involves the N+ diffusion in the ESD protection diodes of ac input pads. Latch-up issue still needs to be investigated further but this hybrid rectifier remains an interesting solution in our case considering targeted packaging dimensions. It performs well by providing up to 50 mW with less ripple than a fully discrete bridge rectifier. For future work, the remaining NMOS half-bridge structure should prevent the ac inputs from forward-biasing the pad diodes or else pads with no ESD protection should be used. Cross-coupling NMOS instead of PMOS transistors may also be considered to keep ESD protection. The voltage limiter is operating as simulated with the exception of some process deviation. In order to obtain the same I-V characteristics presented in Figure 7-8, the external resistor R_{clamp} should be set to 1340, 1220, or 1080 k Ω instead of the simulated values 1000, 900, or 800 k Ω respectively. Current consumption is less than 15 μA at 15 V, and, being slow, this voltage limiter can certainly not be used to limit directly the high-frequency inductive inputs. Thus, it is placed at the output of the rectifier making the cross-coupled PMOS transistors of the latter play an important role in limiting the output as well as the input voltages.

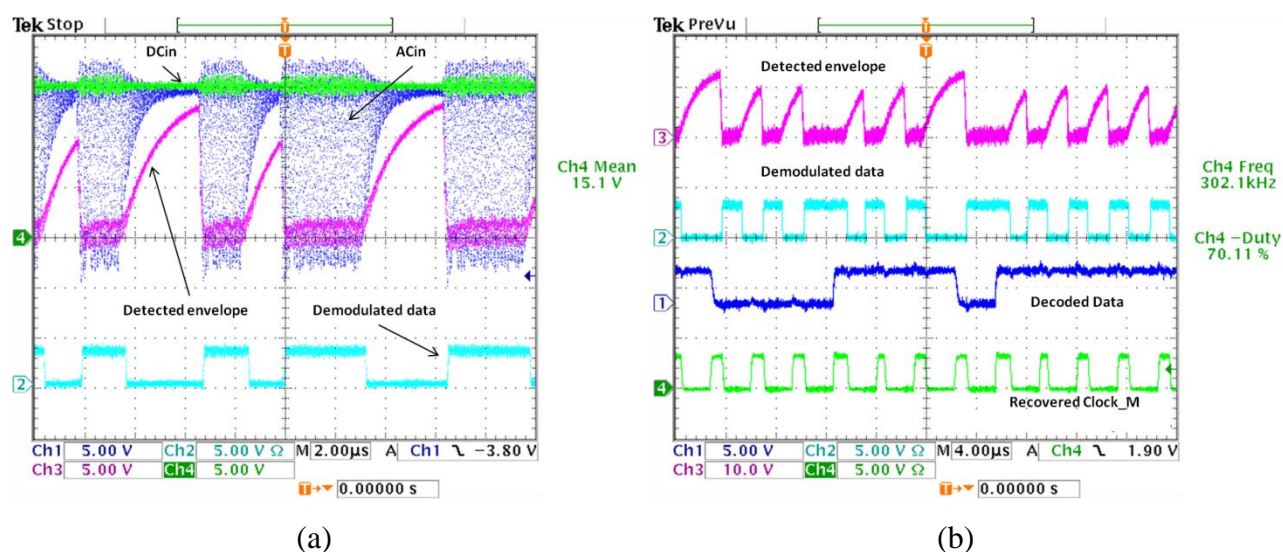


Figure 7-13: Oscilloscope captures of data recovery. (a) OOK demodulation. (b) Manchester decoding.

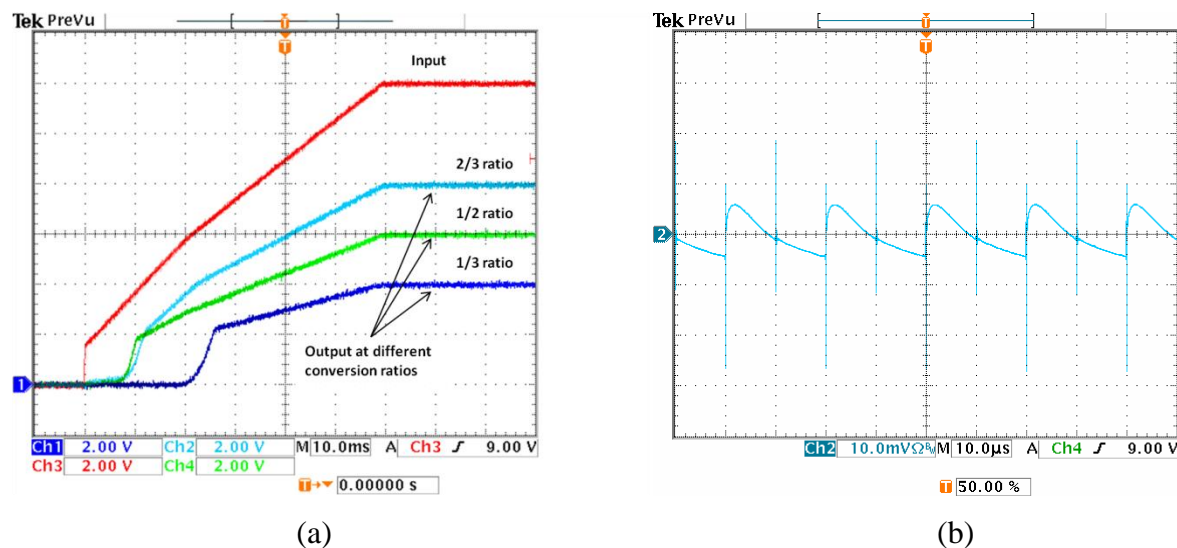


Figure 7-14: Oscilloscope capture of the DC/DC converter (a) start-up with 12 V input step, and (b) worst case output ripple (~50 mV peak-to-peak).

Data recovery is fully functional and oscilloscope captures of Figure 7-13 illustrate OOK demodulation and Manchester decoding operations. If the “Detected envelope” signal follows too closely the ACin lower envelope, demodulation errors occur because of the carrier noise. Thus, the “Detected envelope” rising time must be increased (adjusted) to an optimum in order to cope with a large DCin range. This can be done by adding an external resistor in parallel with R0 in Figure 7-9. The recovered “Clock_M” duty cycle must also be externally adjusted to an optimum to avoid decoding errors. In Figure 7-13(b), it is around 70 % but this Manchester clock remains noisy and serves only for “Demodulated data” sampling. The rest of the system will use a more stable clock provided by the ring oscillator in IC2. Note that in our previous design, the OOK demodulator was not functional while the only difference is that the diode-connected transistor M0 in Figure 7-9 was implemented as a LDMOS. This also confirms that the LDMOS was not suitable in previous rectifier designs. The SC converter output impedance ranges from 40 to 315 Ω , and is around 75 Ω at the nominal operating point. Figure 7-14(a) shows the SC converter start-up with 12 V input step at different conversion ratios, while Figure 7-14(b) shows the worst case output ripple observed with 2/3 conversion ratio at maximum input voltage and maximum current load (12 V, 5 mA).

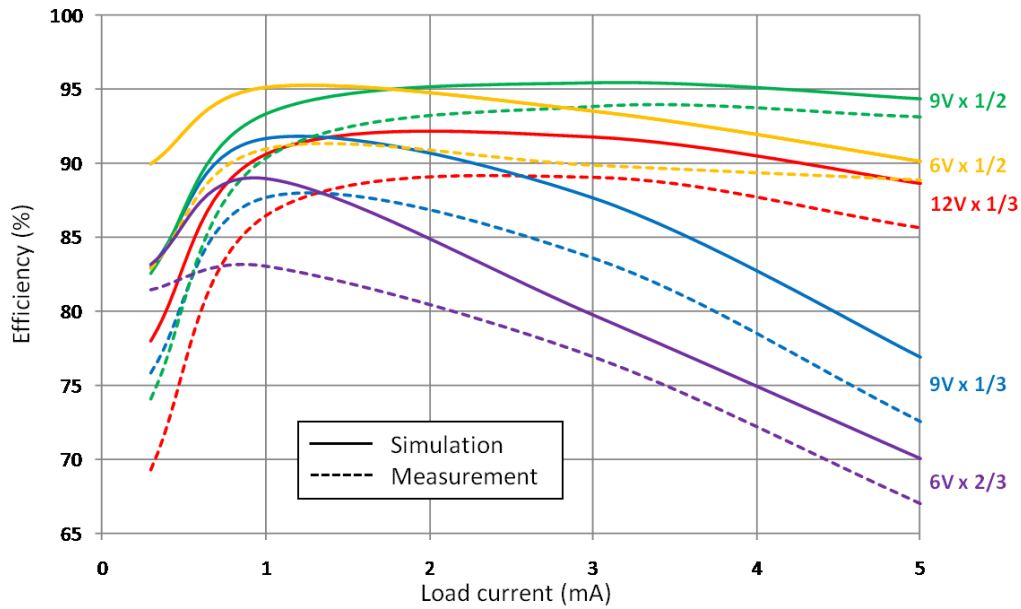


Figure 7-15: The DC/DC converter power efficiency vs load current at different conversion settings (Conditions: 1 μ F output load, 50 kHz switching frequency, 200 nF flying capacitors).

Table 7.2: The DC/DC converter output voltage versus load current at different conversion conditions

Input voltage x Conversion ratio	Load current (mA)			
	0.3	1	3	5
12 V x 1/3	3.95	3.90	3.74	3.56
9 V x 1/3	2.96	2.88	2.63	2.00
9 V x 1/2	4.45	4.42	4.30	4.28
6 V x 1/2	2.97	2.91	2.75	2.69
6 V x 2/3	3.81	3.55	3.16	2.74

Figure 7-15 compares measurement and post-layout simulation results of the converter power efficiency, at different input voltages, conversion ratios and load currents. Switching frequency is 50 kHz, load capacitance is 1 μ F, and flying capacitors (C1, C2) are 200 nF. Post-layout simulations were carried out taking into account parasitic capacitances and bonding pads. Table 7.2 presents the converter output voltage with respect to the load current at different conversion settings. The SC converter power efficiency reaches a maximum of 94 % and is

around 86 % at the targeted nominal operating point (1 mA load, 12 V input, and 1/3 conversion ratio). With such efficiency, the proposed step-down inductive power recovery topology is more advantageous than its step-up counterpart. The SC converter power efficiency calculation takes into account the power consumption of the ring oscillator, frequency divider, nonoverlap clock generator and driver. The efficiency drops at higher loads because of resistive losses, in particular with a 6 V input voltage. Indeed, some mid-rail power transistors are not sufficiently switched-on. This is the case of PMOS transistor M4 for example at 2/3 conversion ratio setting during the discharge phase. Its gate is attached to GND while its source is connected to a voltage node lower than 2 V ($V_{c1} = V_{out} / 2 = V_{PP} / 3$). The threshold voltage being around 1 V, the M4 transistor V_{gs} is clearly not high enough. For the same reasons, the output voltage also drops for higher loads.

At the system level, measurements demonstrated that with 50 mW available inductive power, the power recovery front-end has an overall power efficiency of around 78.8 % when delivering 3 mA, 1 mA and 100 μ A from 12 V, 3.3 V and 1.2 V supplies respectively. In that situation, the inductive voltage is around 12.66 V and still has enough room for 12 V regulation. When no current is drawn from the 12 V supply, the inductive voltage rises up to 20 V and the voltage limiter shunts around 1.55 mA. In that case, the 6.8 μ F filtering capacitor is charged with 50 μ C which can provide 3 mA stimulation for more than 16 ms for example. Depending on stimulation parameters, this can translate to lower required inductive power or smaller required antenna diameter.

For comparison, the discrete components based neurostimulator prototype shown in Figure 7-16 is 38-mm diameter and hosts a FPGA with 12 x 12 Fine Pitch Ball Grid Array (FBGA) of 13 x 13 mm dimensions and 1 mm pitch. The inductive power and data recovery front-end occupies a large PCB area as encircled in Top and Bottom views of Figure 7-16. Because of the large number of discrete components, this PCB required eight layers and numerous blind vias for a complete routing of the system. The highly-integrated neurostimulator's PCB has been designed but not fabricated at this stage because the rectifier in IC1 still suffer from latch-up and IC3 will be redesigned to include multiple stimulation stages. However, the nonfunctional mock-up PCB shown in Figure 7-17 has been fabricated to evaluate assembly challenges and final packaging dimensions. This PCB is 21-mm diameter and can host a small FPGA in a 11 x 11 Chip Scale Package (CSP) of 6 x 6 mm dimensions and 0.5 mm pitch.

It has much less components count but the limited space and the 0.5 mm pitch FPGA makes it more difficult. Bare dies of IC1 and IC2 are mounted with the die-on-PCB assembly approach and connected with direct bonding to pads. Four bare dies of IC3 can be assembled in two pairs with the die-stack approach. For chronic animal implantation, the prototype will be packaged in two layers of different materials. The first layer is a rigid epoxy that protects the implant from infiltration of fluids and offers a reliable isolation for the electronic components. The second layer is a biocompatible silicone that offers a soft contact for corporal tissues. Figure 7-17 shows the targeted packaging form and dimensions. This neurostimulator can be packaged in even smaller form factor with a smaller diameter coil in case of lower inductive power requirements, and can be considered in numerous other neurostimulation applications such as epilepsy treatment, pain release, etc.

7.2.5 Conclusion

This paper presented a highly-integrated neurostimulator prototype based on three custom ICs fabricated in HV CMOS technology, a commercially available FPGA, and a few count of discrete components. The inductive power and data recovery front-end was fully integrated in two ICs, adopting an unconventional step-down approach where the inductive voltage is left free up to 20 V. The architecture and the design of key building blocks such as the bridge rectifier, the voltage limiter, the DC/DC converter and data recovery were presented. Measurement results confirm good overall functionality even if the integrated HV rectifier requires further investigation of latch-up occurrence at higher loads. More importantly for the proposed topology, the DC/DC converter power efficiency is around 86 % at the targeted nominal conditions making the step-down power recovery approach more advantageous than its conventional step-up counterpart.

7.2.6 Acknowledgement

The authors would like to thank P. Nadeau, who implemented the IC3 chip.

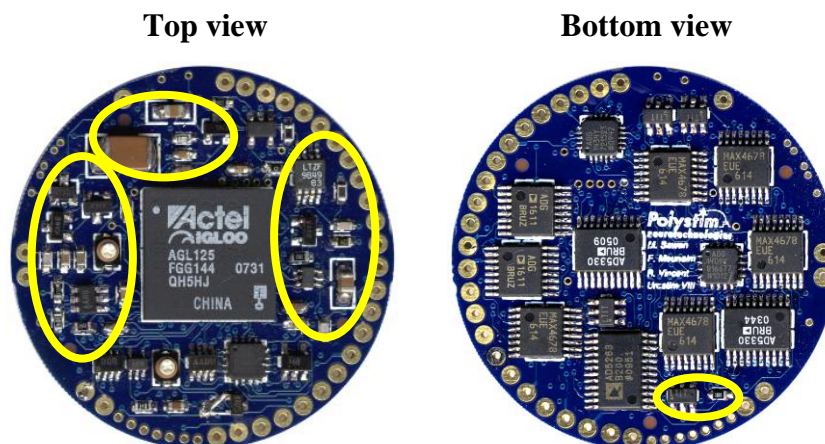


Figure 7-16: Discrete components based neurostimulator's PCB ($\varnothing 38$ mm) with power and data recovery front-end area encircled.

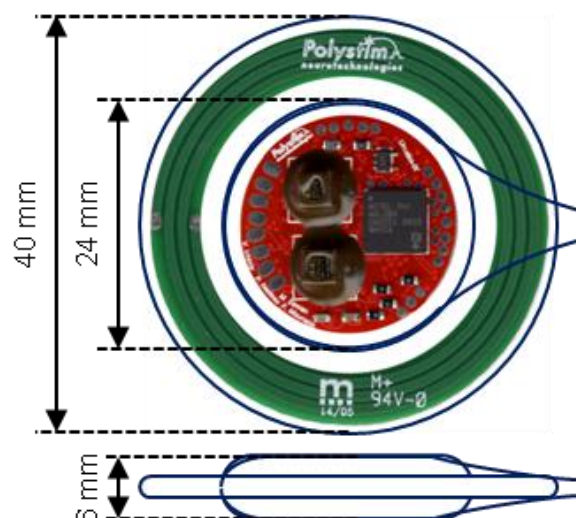


Figure 7-17: Highly-integrated neurostimulator's PCB ($\varnothing 21$ mm) and proposed packaging dimensions in case of a larger coil ($\varnothing 38$ mm).

CHAPITRE 8 RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

8.1 Conception d'une nouvelle puce dédiée au redresseur en pont

L'étage de récupération d'énergie inductive et de données a été entièrement intégré dans deux puces, nécessitant seulement quelques composants discrets tels que des résistances et des condensateurs. Les résultats de mesures montrent une très bonne fonctionnalité du système excepté pour le redresseur en pont. En effet, celui-ci requiert une investigation du problème de verrouillage non-destructeur qui s'est manifesté, d'une manière ou d'une autre, dans toutes les versions jusqu'à celle présentée dans le chapitre précédent. Avec les conclusions obtenues précédemment, nous avons repris la conception et l'implémentation du redresseur dans une dernière puce qui lui est entièrement dédiée. La même technologie CMOS haute-tension (20 V) C08E de Teledyne DALSA a été utilisée. La Figure 8-1 présente le schéma de ce redresseur.

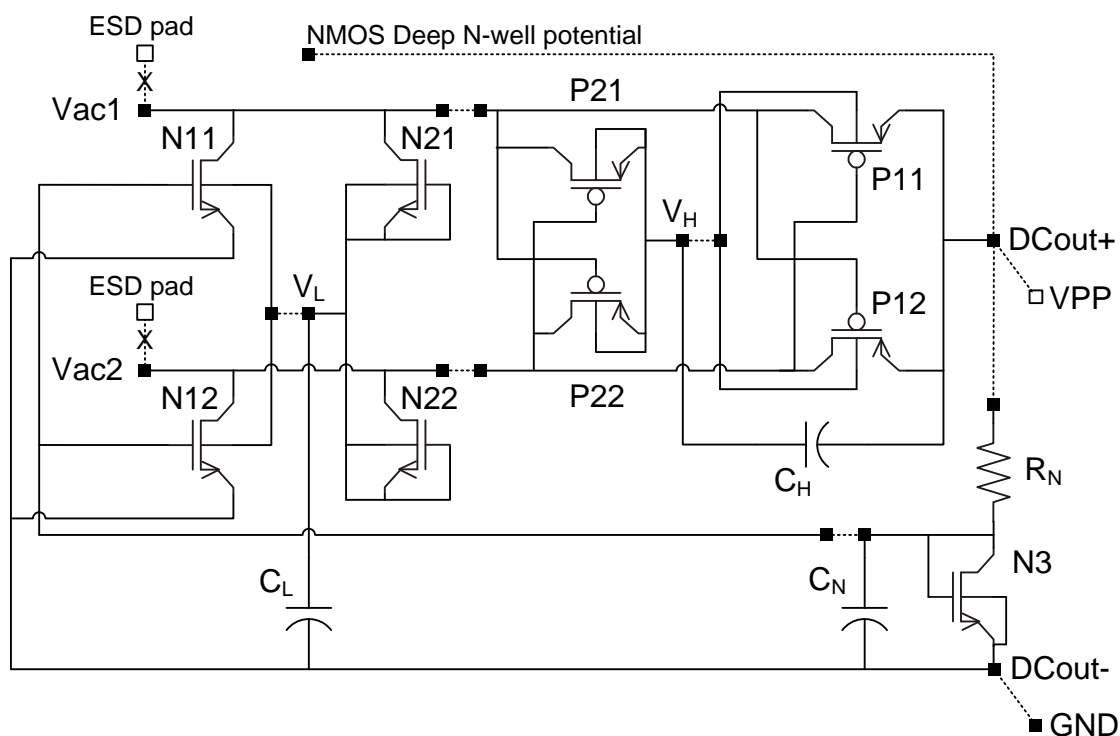


Figure 8-1: Schéma de la dernière version du redresseur en pont

Les transistors (N11, N12, P11, P12) forment le redresseur principal où (P11, P12) sont couplés de manière transversale et (N11, N12) connectés en diode avec une technique d'annulation du V_{th} . Avec une grande résistance R_N , un faible courant permet de polariser le transistor N3 connecté en diode. La tension résultante aux bornes de N3 est appliquée à la grille des transistors (N11, N12) et maintenue par le condensateur C_N . Cette tension permet ainsi d'annuler virtuellement leur tension de seuil. Les transistors (N21, N22, P21, P22) forment un redresseur secondaire qui, grâce aux condensateurs intégrés C_H et C_L , génère la tension supérieure V_H et la tension inférieure V_L . Ces tensions sont appliquées aux substrats des transistors PMOS et NMOS respectivement. Le redresseur secondaire, ne véhiculant pas de forts courants, est beaucoup plus petit mais protège le redresseur principal d'un possible verrouillage et de fuites de courant aux substrats lorsque le courant de sortie augmente. La conception de ce redresseur en pont est donc relativement similaire à celle décrite dans le chapitre 6 (Figure 6-7). Cependant, tous les transistors LDMOS ont été remplacés par des NMOS bidirectionnels isolés et ayant des canaux doublement étendus. De plus, les transistors NMOS ont leur substrat simplement connecté à la tension V_L , sans avoir recours au bloc fonctionnel de la Figure 6-6. Le condensateur C_H est maintenant connecté à DCout+ plutôt que DCout- car cela permet non seulement de réduire sa valeur mais permet aussi à V_H de suivre l'ondulation présente sur DCout+. D'autre part, le redresseur est optimisé pour un maximum d'efficacité de puissance à 5 mA de charge comparé à 3 mA pour les précédents redresseurs. La testabilité et l'investigation du problème de verrouillage ayant la priorité, la puce a été réalisée en laissant de nombreuses connections à établir de l'extérieur comme le montrent les traits discontinus dans la Figure 8-1. Cela permet non seulement de donner accès à certains nœuds internes pour des mesures mais aussi de pouvoir appliquer des tensions externes pour vérifier l'impact sur la performance du redresseur. Ainsi, il est possible d'accéder entre autres, au substrat commun et à la grille commune des transistors (N11, N12), mais aussi au substrat commun de (P11, P12). Les plots de connections utilisés n'ont pas de protection ESD, excepté le plot VPP optionnellement connecté à DCout+. De plus, deux plots avec protection ESD ont été inclus dans cette puce sans être connectés en interne au redresseur. Ceci permettra de vérifier leur impact sur la performance du redresseur lorsqu'ils sont connectés (de l'extérieur) aux entrées Vac1 et Vac2. Précisons d'ores et déjà que cette protection ESD ne sera pas recommandée comme nous le verrons plus tard, d'où les croix sur les traits discontinus correspondants dans la Figure 8-1.

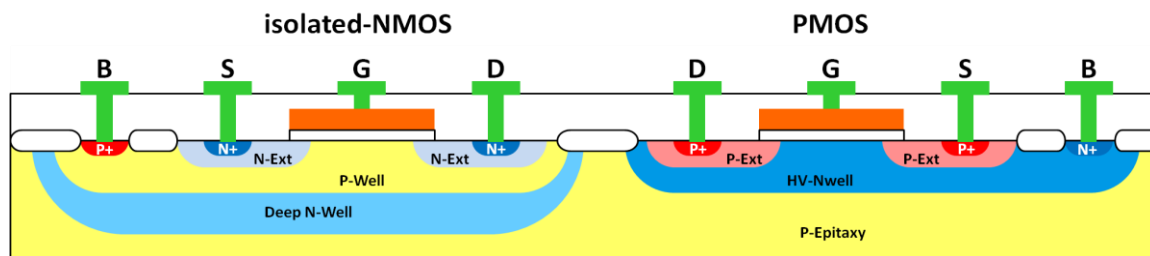


Figure 8-2: Vue en coupe simplifiée de transistors PMOS et NMOS isolé en technologie CMOS 0.8 μm 20V

La Figure 8-2 montre une coupe simplifiée des transistors utilisés dans ce redresseur. L'épitaxie de type P est connectée à la masse GND qui sera imposée par la sortie négative DCout- du redresseur. Le substrat des transistors PMOS est un puits haute-tension de type N qui est connecté à V_H . Le substrat des transistors NMOS est un puits de type P qui est isolé de l'épitaxie grâce à un puits profond de type N. Ce dernier est connecté à la sortie positive DCout+/VPP du redresseur alors que le puits P est connecté à V_L . Notons que les transistors (N11, N12, N21, N22) partagent le même puits profond N, et que chaque paire (N11, N12), (N21, N22), (P21, P22), (P11, P12) partage un même substrat.

8.2 Résultats expérimentaux

La Figure 8-3 présente une microphotographie de la puce réalisée ainsi que le dessin des masques de fabrication où sont identifiés les différents composants du redresseur. Notons en particulier que le transistor N3 est en fait constitué de deux transistors (N31, N32) connectés en diode et en série pour générer une tension optimale pour la grille de (N11, N12). La surface de silicium totale est de 4 mm² incluant les plots de connexion, et fut principalement déterminée par le nombre d'entrées/sorties nécessaires pour la testabilité. Tirant profit de cette surface disponible, les transistors PMOS ont été éloignés des NMOS en intercalant entre eux le condensateur C_N afin de minimiser le risque de verrouillage. Dix échantillons de cette puce ont été mis en boîtier de type DIP40 pour faciliter les tests et la caractérisation. Un contrôleur externe et un lien inductif opérant à 13.56 MHz ont permis d'appliquer un signal différentiel alternatif à l'entrée du redresseur, et ce, avec une puissance ajustable. Les antennes utilisées sont des spires de 3 tours imprimées sur PCB avec une largeur de piste de 1 mm et un diamètre externe de 44

mm. Elles sont alignées et séparées (en l'air) de 1 cm approximativement. À l'aide de condensateurs variables, le primaire et le secondaire du lien inductif sont accordés de manière à obtenir une résonance à la fréquence de 13.56 MHz et à maximiser la puissance récupérée au secondaire. Dans notre banc de test, cette puissance pouvait monter jusqu'à l'ordre de 100 mW. À la sortie du redresseur, nous avons connecté un condensateur au tantale de 4.7 μF en parallèle avec une charge résistive variable pour ajuster le courant de sortie.

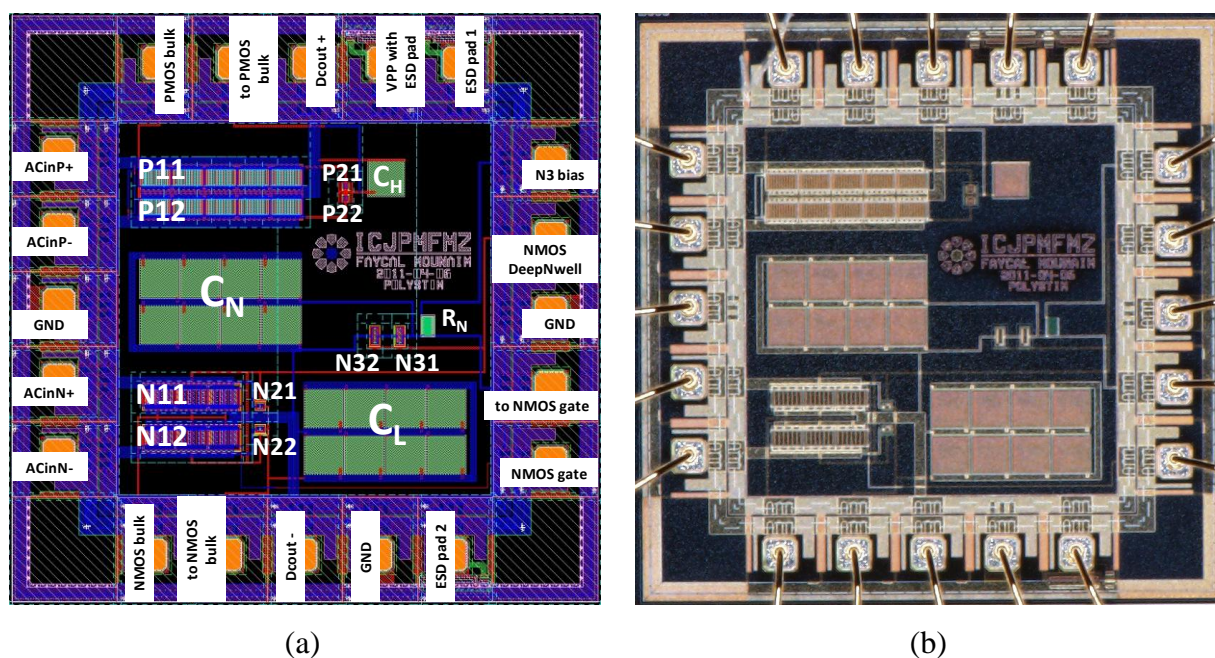
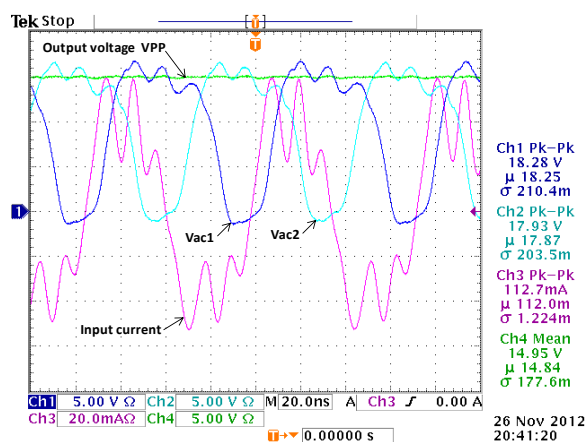


Figure 8-3: (a) Dessin des masques de fabrication et (b) microphotographie de la puce.

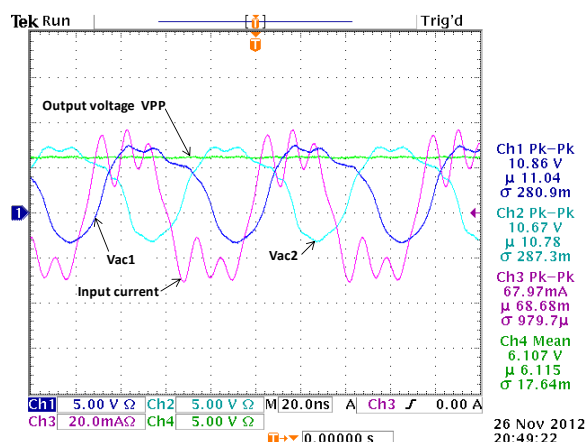
8.2.1 Tests de fonctionnement

Les tests de fonctionnement montrent que les dix puces testées peuvent fournir un courant aussi élevé que 13 mA sans qu'aucun problème de verrouillage ne se déclenche. La Figure 8-4 montre deux captures d'oscilloscope avec 1 et 10 mA de courant de sortie. Les canaux Ch1 et Ch2 sondent les tensions d'entrées Vac1 et Vac2, et le canal Ch4 la tension de sortie VPP. Le canal Ch3 représente le courant mesuré avec une sonde à effet Hall sur l'une des entrées. Dans ce test, la tension de sortie du redresseur est de 15 V pour une charge de 1mA. Elle chute à 6 V pour une charge de 10 mA, et à 3.5 V pour 13 mA. Notons que les plots avec protection ESD

n'ont pas été utilisés ici. Les tensions d'entrées chutent de ~ 1 V en dessous de la masse pour une charge de 1 mA, et de près de 3 V pour une charge de 10 mA. Aucun verrouillage ne s'est manifesté non plus lors de larges variations brusques de la charge ou de la puissance d'entrée.

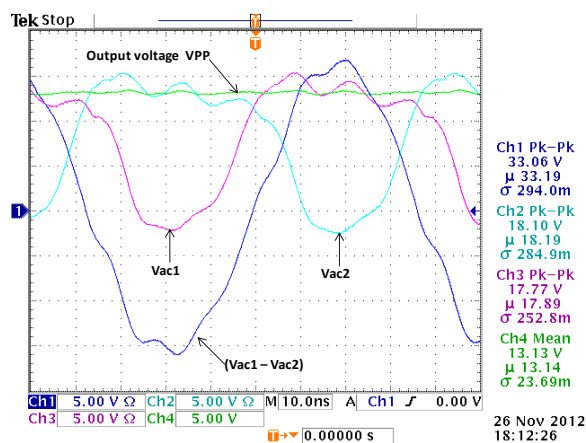


(a)

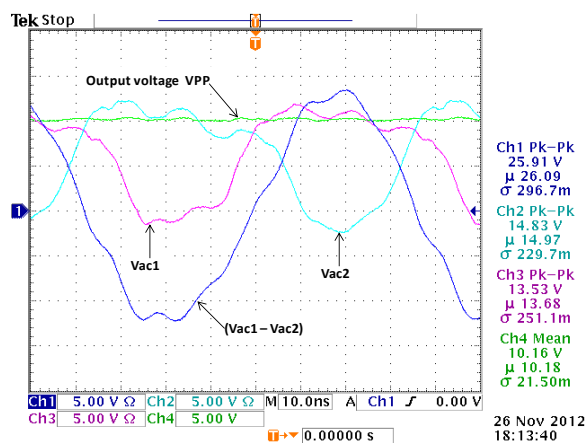


(b)

Figure 8-4: Captures d'oscilloscope illustrant le fonctionnement du redresseur avec une charge de (a) 1 mA et (b) 10 mA



(a)



(b)

Figure 8-5: Captures d'oscilloscope illustrant l'impact de la protection ESD sur le fonctionnement du redresseur : (a) sans plot ESD (b) avec 1 plot ESD connecté à une entrée

La Figure 8-5 illustre l'impact négatif de la protection ESD sur l'efficacité du redresseur. La mesure du courant est remplacée ici par une mesure différentielle de la tension d'entrée. Dans ce test, sans aucune protection ESD, la tension de sortie du redresseur est autour de 13 V comme le montre la Figure 8-5(a) avec un courant de sortie de 6 mA. Cette tension chute à 10 V lorsqu'un plot avec protection ESD est connecté à l'une des entrées alternatives du redresseur faisant chuter également le courant de sortie à 4.6 mA. On peut observer alors que la diode de protection ESD réduit effectivement la chute de tension de cette entrée en dessous de la masse, mais au prix d'une baisse d'efficacité non-négligeable du redresseur. Si la seconde entrée est aussi connectée à une protection ESD, la tension et le courant de sortie chutent à 8 V et 3.7 mA respectivement. En termes de puissance de sortie, si le redresseur fournit près de 80 mW sans protection ESD, cette dernière la réduit à 30 mW, donc une baisse de plus de 60 %. La puissance consommée par la protection ESD est inacceptable dans notre application mais précisons toutefois qu'elle n'a déclenché, ici, aucun problème de verrouillage.

8.2.2 Mesure de puissance et calibration des sondes

Si la mesure de puissance de sortie est relativement facile et très précise avec des multimètres qui n'affectent pas le circuit, il n'en est pas de même pour la puissance d'entrée. En effet, étant donné que les signaux d'entrée sont alternatifs, cette mesure comporte plusieurs difficultés d'autant plus que les sondes utilisées ont une importance capitale.

Tout d'abord, les sondes de tension dont nous disposions initialement (Tektronix P6139A) sont passives et présentent une charge capacitive de 8 pF qui consomme une portion non-négligeable de la puissance récupérée du lien inductif. Des sondes actives s'avèrent donc nécessaires. Considérant plusieurs paramètres, nous avons choisi une sonde (Tektronix P6251) qui non seulement présente une charge capacitive < 1 pF mais qui est aussi différentielle avec une tension max de 42 V crête-à-crête et une plage d'entrée linéaire de ± 35 V, tout en ayant une bande passante largement suffisante (1 GHz) et un faible temps de montée (< 350 ps). De plus, cette charge capacitive différentielle vient simplement s'ajouter au condensateur ajustable du secondaire du lien inductif, minimisant ainsi l'impact sur le lien inductif.

Pour la mesure du courant, nous avons d'abord considéré une méthode indirecte : une faible résistance est insérée au niveau de l'une des entrées et, connaissant sa valeur, la mesure de la différence de tension à ses bornes permet de déduire le courant. La même sonde différentielle

choisie précédemment convient parfaitement à cette mesure. Par contre, nous n'avons pas trouvé un compromis satisfaisant sur la valeur de cette résistance. La baisser permet de réduire sa puissance dissipée et la chute de tension engendrée à l'entrée du redresseur, alors que l'augmenter permet de faire une mesure moins bruitée et plus précise. De plus, le calcul du courant avec la valeur nominale de la résistance ne suffit pas. Il faut caractériser l'impédance de cette résistance à 13.56 MHz et éventuellement aux harmoniques aussi, car le courant à mesurer n'est pas une pure sinusoïde. Cette méthode n'a pas été retenue.

Une méthode directe est d'utiliser une sonde à effet Hall. Nous disposons de la sonde TCP312 opérant avec un amplificateur (TCPA300). Elle a une précision de 1 mA, une bande-passante de 100 MHz, et un temps de montée de l'ordre de 3.5 ns. Nous nous sommes également procuré une sonde miniature passive (CT6) qui offre une précision de 200 μ A, une bande-passante de 2 GHz, et un temps de montée de 200 ps. La résistance équivalente introduite par ces sondes est spécifiée à 0.15 Ω et 1.1 Ω à une fréquence de 10 MHz pour TCP312 et CT6 respectivement. La CT6 présente de meilleures caractéristiques fréquentielles mais l'amplitude mesurée n'est pas précise et doit être bien calibrée manuellement avant chaque phase de mesure. La TCP312 possède un système d'auto calibration donnant une meilleure précision d'amplitude et d'ajustement du zéro. Nous avons finalement utilisé ces deux sondes (simultanément et séparément) pour corroborer les résultats de mesures de puissance.

À l'aide de ces sondes et des calculs en temps réel de l'oscilloscope (TDS3054B), la mesure de la puissance à l'entrée du redresseur consiste à multiplier à tout instant la différence de tension ($V_{ac1} - V_{ac2}$) par le courant sur l'une des entrées puis de calculer la moyenne de la forme d'onde ainsi obtenue. Cependant, les sondes introduisent un délai de propagation qui n'est pas nécessairement le même. Le délai de propagation nominal des sondes P6251, TCP312, et CT6 est de 6.5 ns, 17 ns, et 5.2 ns respectivement. Pour que la mesure de puissance instantanée soit juste, il faut synchroniser les formes d'ondes affichées à l'oscilloscope. Celui-ci introduit également des délais différents selon les calibres d'amplitude utilisés, mais permet au final d'ajuster le « délai » (Deskew) de chaque canal individuellement. Un kit de calibration approprié permet de faire ces ajustements mais les délais, dépendent aussi de la température des différents instruments. Pour obtenir des résultats de mesures fiables et reproductibles, nous avons systématiquement lancé une routine d'auto-compensation (SPC -signal path compensation) de

l'oscilloscope et mené manuellement une phase de calibration au moins 30 min après chaque redémarrage de l'oscilloscope afin de permettre une stabilisation en température.

Le kit de calibration permet d'observer un même signal avec une sonde de tension (ou plusieurs) et une sonde de courant, sans introduire de différence de délai propre au kit. Dans une calibration conventionnelle, le signal utilisé serait la sortie de compensation de l'oscilloscope qui fournit un signal carré à 1 kHz avec une amplitude de 0.5 V ou 1 V par exemple. Les calibres d'amplitudes de l'oscilloscope sont alors choisis pour chaque sonde de manière à visualiser une même amplitude d'excursion du front montant (par exemple) du signal. Les niveaux bas et haut du signal carré étant visuellement superposés pour les deux sondes, le deskew peut alors être réglé. Si les temps de montée des deux sondes sont identiques, il suffit de superposer les fronts. Sinon, il faut superposer les seuils à 50 % de l'excursion pour chaque sonde. Mais comme nous l'avons précisé auparavant, le délai de propagation introduit par chaque canal de l'oscilloscope dépend du calibre d'amplitude choisi. Il est donc important de mener cette calibration avec les calibres d'amplitude qui serviront à la mesure. Étant donné les amplitudes de tension et de courant à l'entrée du redresseur, nous avons utilisé un générateur pour fournir le signal carré avec l'amplitude maximale de 8 V que peut tolérer le kit de calibration.

D'autre part, après de nombreuses tentatives, la calibration des sondes P6251 et TCP312 s'avère peu précise et peu reproductible, principalement à cause de leur différence de temps de montée. Nous proposons donc une calibration en deux étapes impliquant la sonde CT6. D'abord, les sondes P6251 et CT6 sont facilement calibrées car elles ont des temps de montée très proches. La Figure 8-6 illustre cette étape avec une capture d'oscilloscope avant et après ajustement du deskew. Le canal « Math » est utilisé pour multiplier par 5 le canal Ch1 correspondant à la tension afin de l'amener à une amplitude comparable au canal Ch3 correspondant au courant. La superposition des signaux des canaux Ch3 et « Math » donne alors une différence de délai de propagation de 0.88 ns, à comparer avec la différence nominale de 1.3 ns. Dans une seconde étape, les sondes de courants TCP312 et CT6 sont calibrées en utilisant une sinusoïde à 13.56 MHz avec une amplitude de 40 mA. La Figure 8-7 illustre cette étape. Comme le montre la Figure 8-7(a), la sonde CT6 sur le canal Ch2 est plus rapide que la sonde TCP312 sur le canal Ch3. Le canal « Math » est utilisé pour diviser par un facteur correctif le canal Ch3 correspondant à la sonde TCP312 afin de l'amener à une amplitude comparable au canal Ch2 correspondant à la sonde CT6. La superposition des signaux des canaux Ch2 et « Math » (ou la

superposition des passages à zéro des canaux Ch2 et Ch 3) donne alors une différence de délai de propagation de 11.7 ns, à comparer avec la différence nominale de 11.8 ns. Par conséquent, la différence de délai de propagation entre les sondes P6251 et TCP312 est de 10.82 ns (= 11.7 – 0.88), à comparer avec la différence nominale de 10.5 ns. Nous réglons finalement le deskew des sondes CT6, P6251 et TCP312 à 10 ns, 9.12 ns, et -1.7 ns.

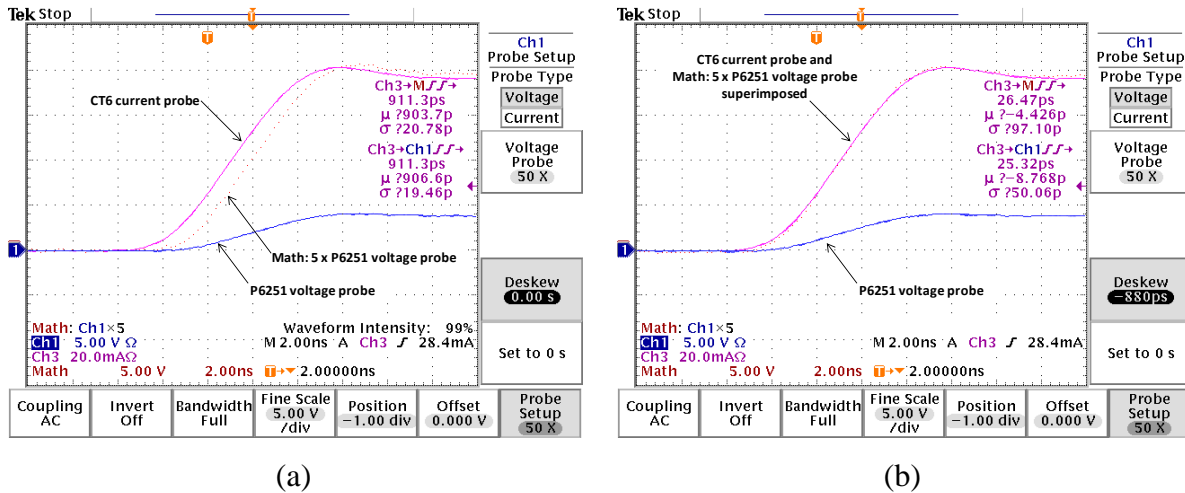


Figure 8-6: Captures d'oscilloscope illustrant la calibration des sondes P6251 et CT6 : (a) avant et (b) après calibration

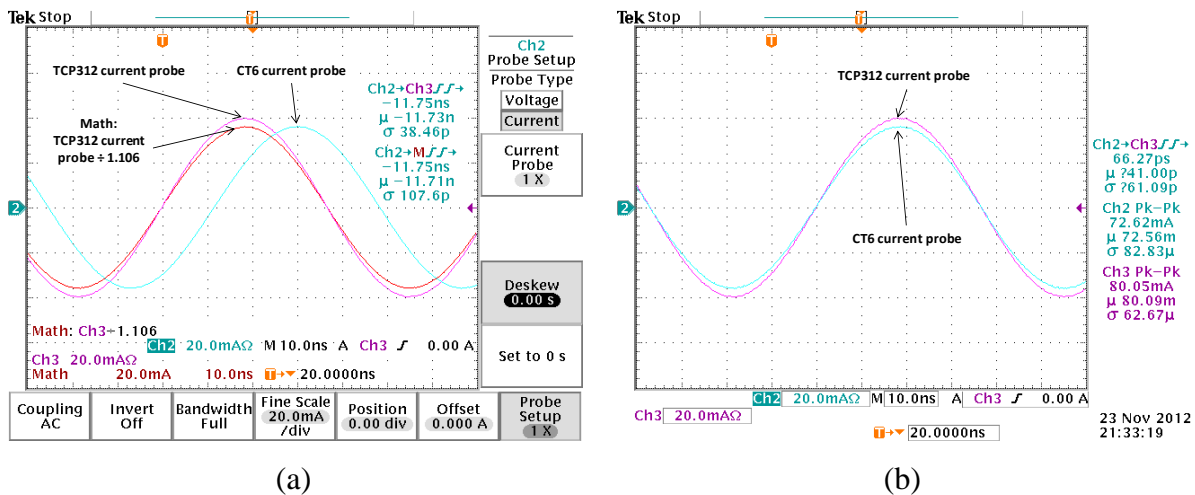


Figure 8-7: Captures d'oscilloscope illustrant la calibration des sondes TCP312 et CT6 : (a) avant et (b) après calibration

Pour illustrer l'importance de cette calibration, la Figure 8-8 montre l'impact d'une variation du skew de la sonde TCP312 sur la mesure de puissance à l'entrée du redresseur. La sensibilité de cette mesure par rapport à l'ajustement du skew est de l'ordre de 26 mW/ns. Rappelons que cette phase de calibration doit être refaite à chaque redémarrage de l'oscilloscope et avant toute caractérisation incluant des mesures de puissance.

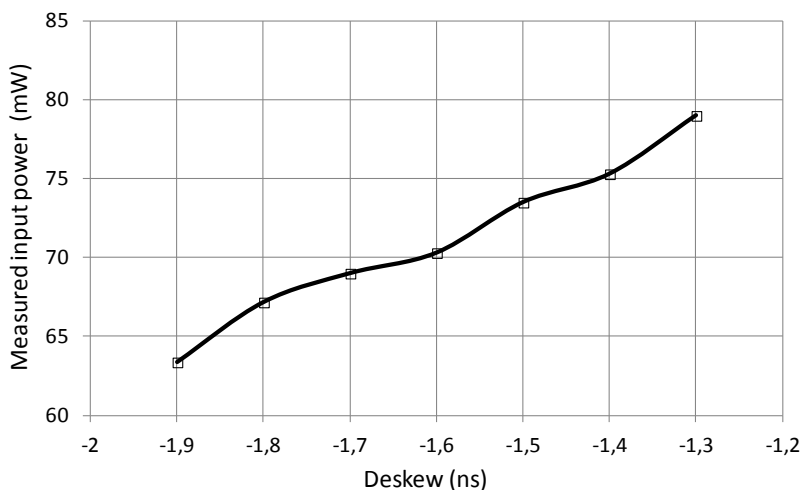


Figure 8-8: Sensibilité de la mesure de la puissance d'entrée par rapport à l'ajustement du délai de propagation (deskew) entre la sonde de courant et la sonde de tension

8.2.3 Résultats de caractérisation

Pour toutes les mesures que nous allons présenter, le courant de sortie est la principale variable qui est ajustée à l'aide d'une résistance de charge et mesurée avec un multimètre de précision (Keithley 2000). La puissance transmise par le contrôleur externe sera également ajustée à différents niveaux mais cela ne se traduit pas par une puissance récupérée constante au secondaire du lien inductif. La Figure 8-9(a) montre la puissance P_{in} mesurée à l'entrée du redresseur en fonction du courant de sortie et pour 4 différents niveaux de réglage du contrôleur externe. Avec une charge de 5 mA, ces 4 niveaux correspondent à P_{in} approximativement égal à 51, 60, 67, et 76 mW et que nous désignerons dorénavant TX1, TX2, TX3, et TX4 respectivement. Comme le montre cette figure, P_{in} varie en fonction de la charge. Dans ces conditions, la Figure 8-9(b) donne la puissance P_{out} récupérée à la sortie du redresseur. Pour chacun des niveaux de puissance, P_{out} atteint un maximum. Ces maximums approximatifs de 45,

56, 65, et 78 mW sont atteints à 5, 6, 7, et 8 mA respectivement. Cependant, cela ne correspond pas nécessairement à un maximum d'efficacité puisque P_{in} varie.

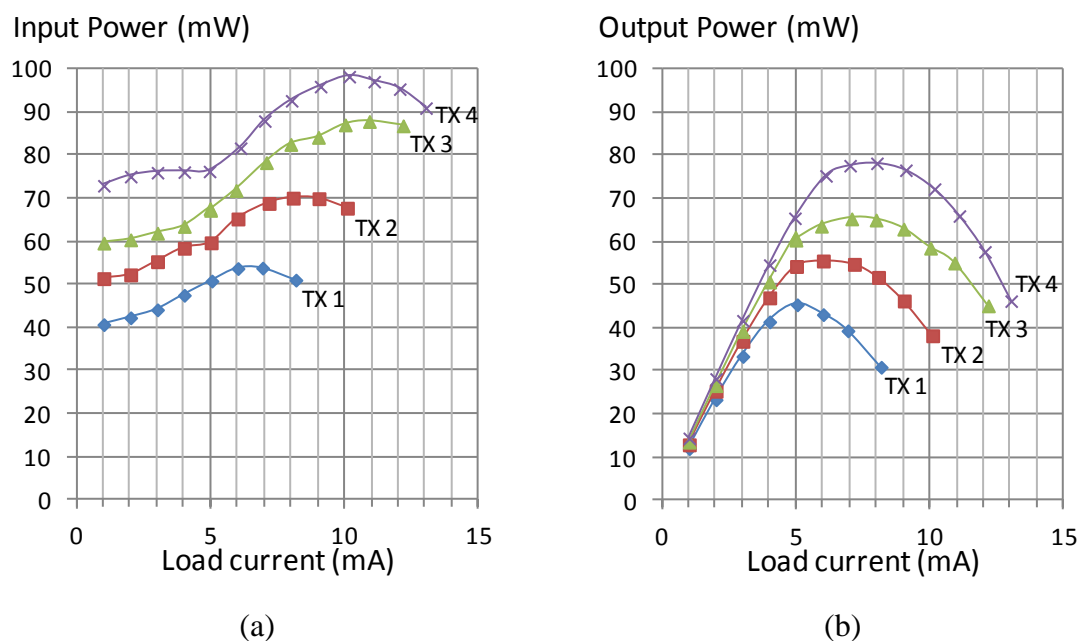


Figure 8-9: (a) Puissance d'entrée et (b) puissance de sortie du redresseur en fonction de la charge

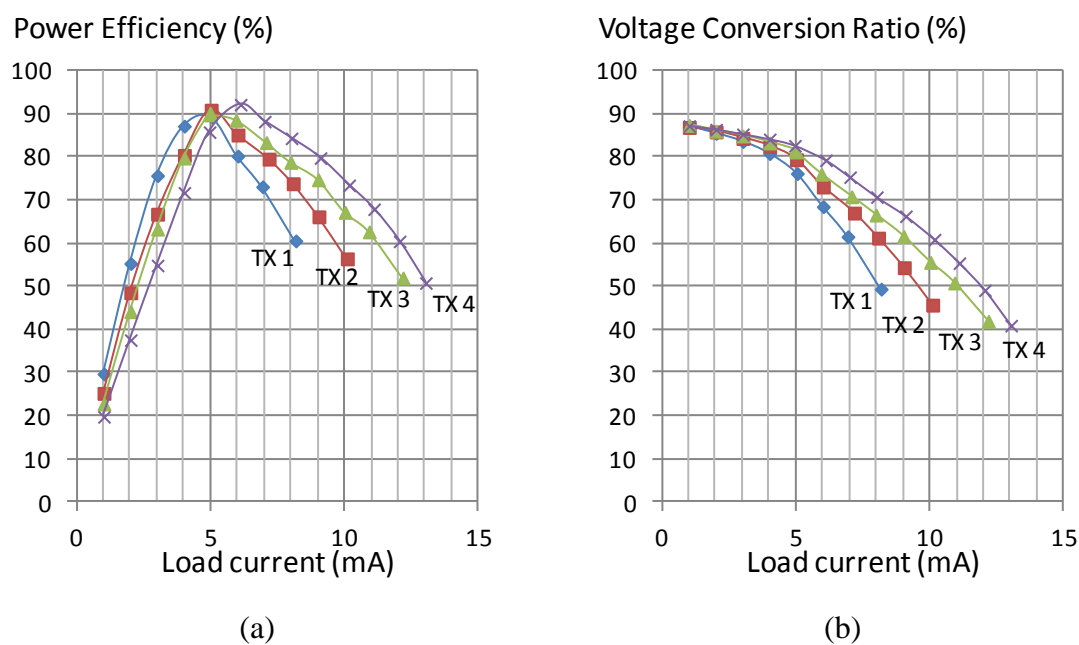


Figure 8-10: (a) Efficacité de puissance et (b) taux de conversion de la tension du redresseur en fonction de la charge

L'efficacité de puissance P_{out}/P_{in} du redresseur est calculée et présentée à la Figure 8-10(a). L'efficacité atteint un maximum entre 89 et 92 %, et cela avec une charge entre 5 et 6 mA. Augmenter la puissance d'entrée permet d'augmenter l'efficacité à charges plus élevées mais la réduit à charges plus faibles. La Figure 8-10(b) montre le taux de conversion de la tension calculé comme ratio entre la tension de sortie et l'amplitude de la tension différentielle d'entrée. Ce taux est de l'ordre de 87 % à 1 mA, et entre 76 % et 83 % à 5 mA. Les Figure 8-11(a) et (b) montrent la tension DC et l'amplitude d'ondulation de la sortie respectivement. À 1 mA, la tension de sortie est entre 12 V et 14.5 V avec une ondulation entre 135 et 165 mV. À 5 mA, la tension de sortie est entre 9 V et 13.5 V avec une ondulation entre 110 et 150 mV. Après le maximum d'efficacité, la tension de sortie chute plus rapidement avec le courant de sortie. Mais au maximum de puissance du contrôleur externe, il a été possible d'augmenter la charge jusqu'à 13 mA, le redresseur fournissant alors 3.6 V avec une efficacité de 51 %. Quant à l'ondulation, elle augmente avec la tension de sortie et diminue avec la charge. L'ondulation peut être réduite encore plus avec une capacité de charge plus grande. Notons que sur les 10 puces mesurées, la variation d'une puce à l'autre de tous ces paramètres est relativement très faible lorsque la mesure est reproduite dans la même configuration et les mêmes conditions.

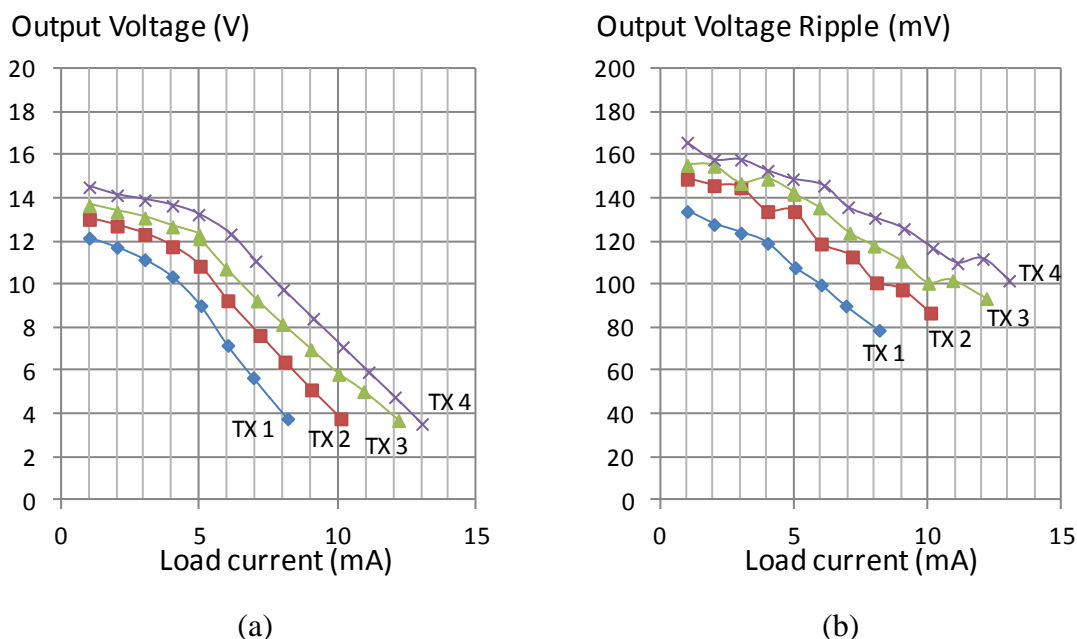


Figure 8-11: (a) Tension DC et (b) amplitude d'ondulation de la sortie du redresseur en fonction de la charge

8.2.4 Analyse et discussion

Si l'on trace l'efficacité de puissance en fonction du taux de conversion de la tension, on obtient la courbe de la Figure 8-12(a) où se superposent parfaitement les courbes d'efficacité obtenues à différents niveaux de puissance d'entrée. C'est donc une courbe caractérisant le redresseur indépendamment de la puissance d'entrée et qui permet de constater plus clairement que le maximum d'efficacité autour de 90 % est obtenu avec un taux de conversion de tension autour de 80 %. La Figure 8-12(b) montre comment varie la résistance de charge R_{load} et la résistance équivalente d'entrée R_{in} du redresseur en fonction du courant de charge. Cette résistance équivalente est calculée en supposant que la tension différentielle d'entrée est une sinusoïde, même si ce n'est pas tout à fait le cas comme le montre le signal Ch1 de la Figure 8-5(a). Ainsi, nous pouvons écrire :

$$P_{in} = \frac{V_{rms}^2}{R_{in}} = \frac{V_{peak}^2}{2 \times R_{in}}$$

et en déduire

$$R_{in} = \frac{V_{pk-pk}^2}{8 \times P_{in}}$$

Nous constatons que R_{in} , qui représente aussi la résistance de charge pour le secondaire du lien inductif, est de l'ordre de 2 k Ω à faible courant de sortie. En augmentant ce dernier (c.a.d en réduisant R_{load}) elle reste relativement constante jusqu'à ce qu'elle soit rejointe par R_{load} pour chuter alors avec la même pente. C'est cette impédance R_{in} et les différentes valeurs qu'elle peut prendre selon la consommation du système alimenté par le redresseur, qu'il faut prendre en compte dans la réalisation de l'antenne secondaire du lien inductif. En effet, pour un transfert maximal de puissance, à la résonance, le secondaire doit présenter une résistance de source égale à la résistance d'entrée du redresseur. Considérant le modèle électrique du lien inductif tel qu'illustré dans la Figure 8-13(a) et l'équivalent Thévenin du secondaire de la Figure 8-13(b), la résistance de source équivalente à la résonance peut être calculée comme suit :

$$R_s = \frac{1}{(2\pi f_R C_2)^2 R_2} = \frac{(2\pi f_R L_2)^2}{R_2}$$

C_2 étant la valeur de la capacité à la résonance f_R incluant la capacité parasite de l'inductance, et R_2 la résistance parasite série de l'inductance.

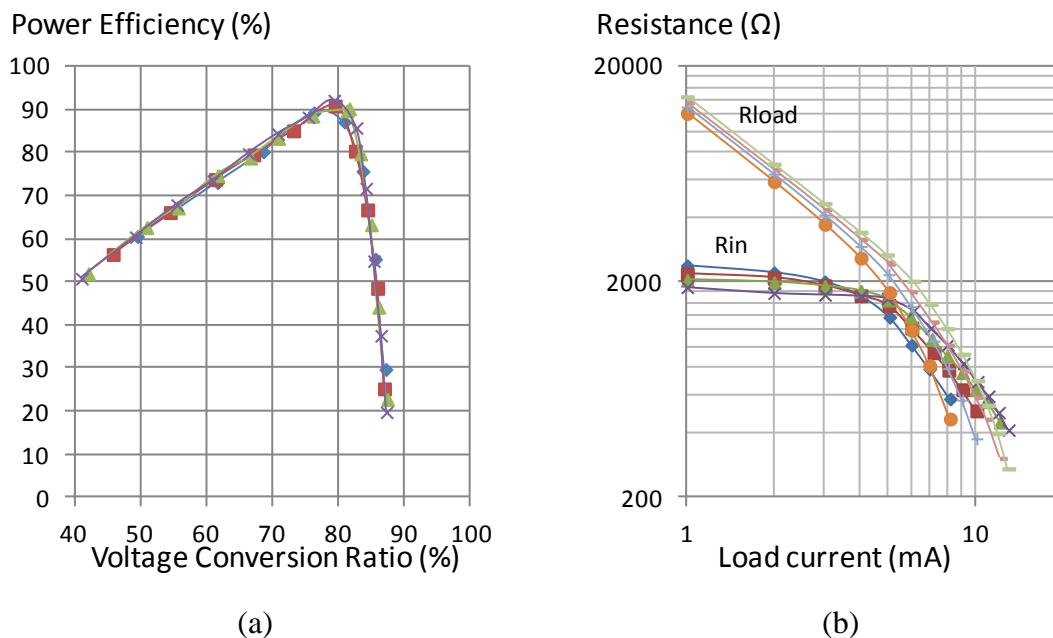


Figure 8-12: Redresseur : (a) Efficacité de puissance en fonction du taux de conversion de la tension (b) Résistance de charge et résistance d'entrée du redresseur en fonction du courant de sortie

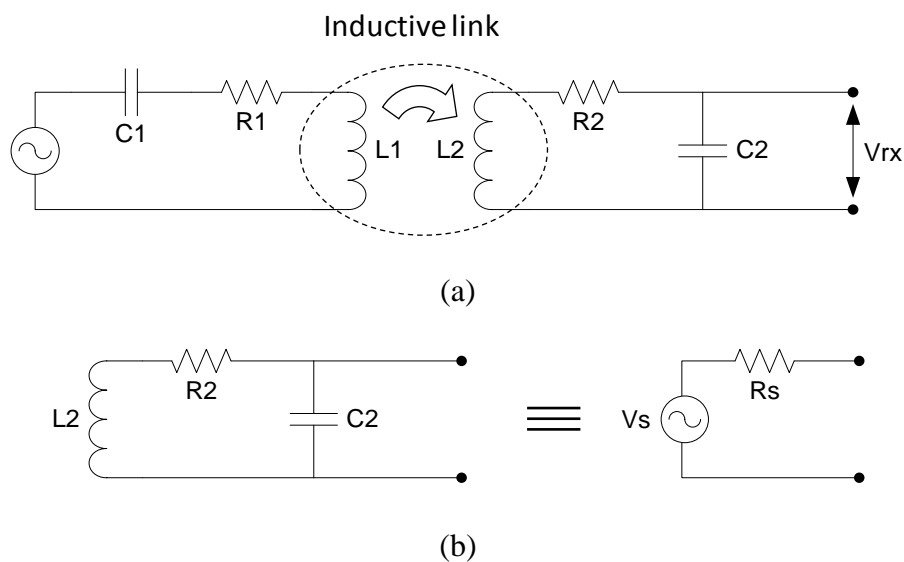


Figure 8-13: Lien inductif : (a) Model électrique (b) Circuit Thevenin équivalent du secondaire

L'antenne utilisée pour nos mesures a été caractérisée à l'aide d'un analyseur de réseau (Agilent 4294A). À la fréquence $f_R=13.56$ MHz, $L2=0.77$ μ H et $R2=0.71$ Ω . Par conséquent, la

résistance de source R_s est évaluée à 6 k Ω . Il y'a donc un moyen d'améliorer le transfert de puissance du secondaire vers le redresseur en réduisant R_s et/ou en augmentant R_{in} pour les équilibrer. Par contre, cela n'est pas une garantie d'amélioration de l'efficacité globale du transfert de puissance du contrôleur externe vers l'implant car il faudrait vérifier l'impact que cela aurait sur l'efficacité du transformateur L1-L2 et l'efficacité du redresseur. Si nous considérons les nombreuses autres antennes dans nos dispositions, incluant des spires imprimées sur PCB et des bobines de fil de cuivre avec des diamètres et des nombres de tours différents, l'inductance et la résistance parasite se situent dans les plages 0.25 à 2.6 μ H et 0.29 à 1 Ω respectivement. Toutes ces antennes présenteraient à la résonance une résistance de source supérieure à 6 k Ω , à l'exception de deux antennes. La première a un diamètre externe de 20 mm, une inductance de 253 nH, et une résistance parasite de 292 m Ω . La seconde a un diamètre de 37 mm, une inductance de 633 nH, et une résistance parasite de 641 m Ω . Toutes deux imprimées sur PCB avec trois tours et une largeur de piste de 1 mm, présenteraient à la résonance une résistance de source de 1.6 et 4.5 k Ω respectivement. Donc, une meilleure adaptation d'impédance avec l'entrée du redresseur et un meilleur transfert de puissance pourraient être obtenus avec ces antennes. Mais, leur diamètre étant plus petit que celui de l'antenne que nous avons utilisée pour la caractérisation du redresseur, elles ne permettent pas de récupérer autant de puissance inductive. Toutefois, elles doivent être considérées lorsque la puissance de sortie nécessaire n'est pas aussi élevée.

8.2.5 Investigation du problème de verrouillage

Comme nous l'avons précisé précédemment, cette puce dédiée au redresseur donne accès à plusieurs nœuds internes. La tension de substrat des transistors (P11, P12) a été mesurée à 1.7 V relativement à la tension VPP lorsque cette dernière était à 13 V et le courant de sortie à 5 mA. Connecter ce substrat à VPP n'a pas eu un impact notable sur la performance du redresseur. Toutefois, nous recommandons le maintien de cette partie du redresseur secondaire pour protéger (P11, P12) d'un éventuel verrouillage qui pourrait se déclencher surtout dans un scénario plus dense où des structures NMOS seraient à proximité. Au multimètre, les tensions de grille et de substrat des transistors (N11, N12) ont été mesurées à 1.77 V et -1.28 V (relativement à la masse) respectivement. Si ce substrat est connecté à la masse au lieu d'être imposé par (N21, N22) du redresseur secondaire, alors la performance du redresseur est grandement altérée. Par exemple, partant d'un état où l'efficacité est de 88.6 % avec ($V_{out}=13.6$ V, $I_{out}=5$ mA), l'efficacité

chuterait à 20.4 % avec ($V_{out}=7.2$ V, $I_{out}=2.7$ mA). Cette chute d'efficacité s'explique par de larges fuites de courant au substrat, chaque fois que l'une des entrées Vac1 ou Vac2 descend en dessous de la masse. Les transistors (N21, N22) protègent donc bien cette partie du redresseur contre les fuites de courant et un éventuel verrouillage. Si on applique la tension de grille de l'extérieur avec une tension DC, l'efficacité est également dégradée comme le montre la Figure 8-14. Mais en variant la tension de grille, ce test permet de constater une valeur optimale de 1.76 V. Le circuit d'annulation de la tension de seuil (N3, R_N , C_N) est donc bien ajusté fournissant une tension de grille optimale pour cette partie NMOS du redresseur. En fait, une ondulation non négligeable peut être présente sur la grille à cause de la forte amplitude du signal d'entrée et des capacités parasites entre le drain et la grille des transistors (N11, N12). Nous en avons tenu compte dans l'optimisation du redresseur et nous avons réduit cette ondulation en utilisant un circuit d'annulation de tension de seuil commun à N11 et N12. Ainsi, le signal d'entrée étant différentiel, les couplages via les capacités parasites drain-grille de chaque transistor se retrouvent en opposition de phase.

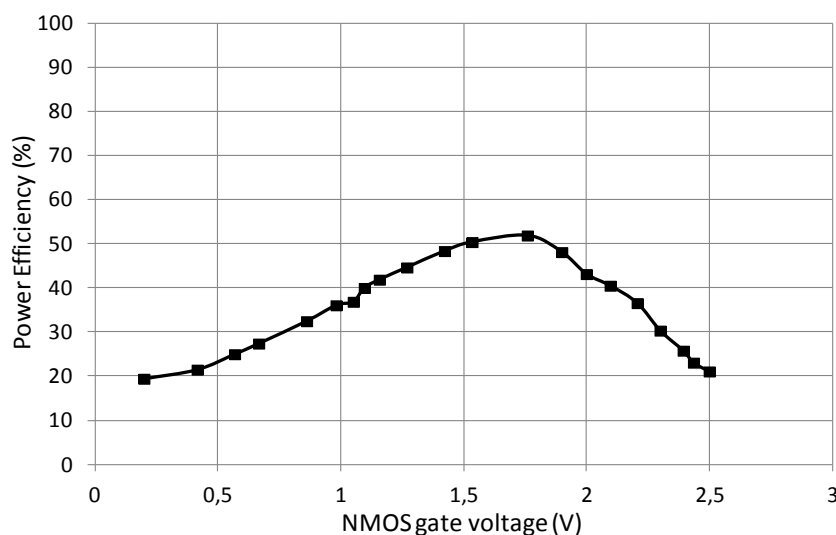


Figure 8-14: Efficacité de puissance du redresseur lorsque la tension de grille est appliquée de l'extérieur

D'autre part, le puits profond de type N qui est commun aux transistors (N11, N12) et (N21, N22) et qui isole leurs substrats P de l'épithaxie, est également accessible. Si, au lieu de le connecter à VPP, on le laisse flottant, le redresseur fonctionne un certain temps avec une

performance altérée (par exemple, 43 % d'efficacité avec 4 mA et 10.6 V à la sortie au lieu de 84 % d'efficacité et 5 mA et 13.4 V à la sortie), mais ultimement, un verrouillage se déclenche. Remarquons que si on le connecte à la masse ou qu'on applique une tension entre 0 et 7 V, un verrouillage se produit aussitôt. Ce test est d'une grande importance car c'est la seule situation où le problème de verrouillage se manifeste pour ce redresseur. À la lumière de ce test, nous revenons sur les précédentes versions du redresseur.

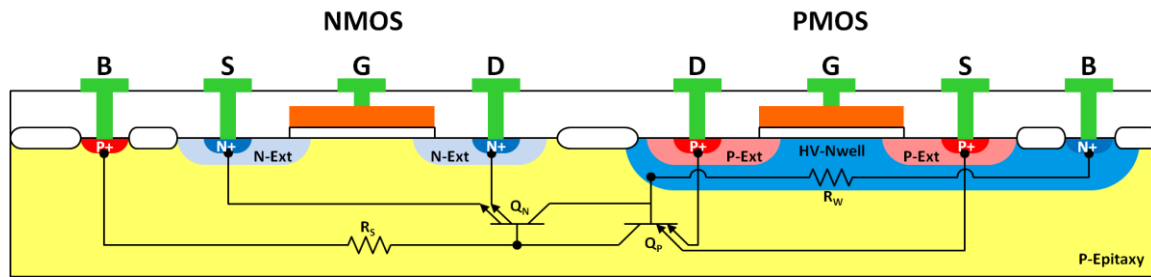


Figure 8-15: Vue en coupe simplifiée illustrant un thyristor parasite potentiel découlant de la structure de transistors PMOS et NMOS non-isolé en technologie CMOS 0.8 µm 20V

Dans le redresseur du précédent chapitre (Figure 7-6), nous avons investigué la possibilité d'utiliser uniquement les diodes des plots de protection ESD pour implémenter la partie NMOS du pont redresseur. Le redresseur résultant souffrait alors de larges fuites de courant et du problème de verrouillage. Nous expliquons ce problème par le fait que les diodes de protection ESD sont implémentées à l'aide de transistors NMOS non-isolés par rapport à l'épitaxie. Comme l'illustre la Figure 8-15, ceci rend possible le déclenchement d'un thyristor parasite, d'autant plus que les plots ESD étaient quasiment accolés à la structure PMOS du redresseur. Le transistor parasite Q_P découle d'une structure PNP verticale formée par le P- de l'épitaxie agissant comme collecteur, le N- du puits HV-Nwell agissant comme base, et les P+ de la source et du drain du PMOS agissant comme des émetteurs. Similairement, le transistor parasite Q_N ayant plutôt une structure NPN latérale est formé par le N- du puits HV-Nwell agissant comme collecteur, le P- de l'épitaxie agissant comme base, et les N+ de la source et du drain du NMOS agissant comme des émetteurs. R_S et R_W représentent les résistances introduites par l'épitaxie et le puits HV-Nwell selon l'éloignement des éléments. Les transistors Q_P et Q_N connectés ainsi, forment un thyristor parasite (redessiné à la Figure 8-16(a)) possédant une contre réaction positive. Dans des conditions normales, toutes les jonctions base-émetteur des transistors Q_P et Q_N sont polarisées en

inverse. Le thyristor est alors à l'état bloqué et seuls de très faibles courants inverses à travers les jonctions peuvent avoir lieu. Par contre, aussitôt qu'une des jonctions devient polarisée en directe par injection de charges, la réaction positive déclenchée maintient les deux transistors Q_P et Q_N à l'état passant même si la cause de polarisation directe n'a plus lieu. Le thyristor fournirait alors un chemin faiblement résistif entre l'alimentation et la masse dans le cas d'un inverseur par exemple (voir Figure 8-16(b)). La Figure 8-16(c) donne la configuration d'un thyristor parasite dans le cas du redresseur du chapitre précédent.

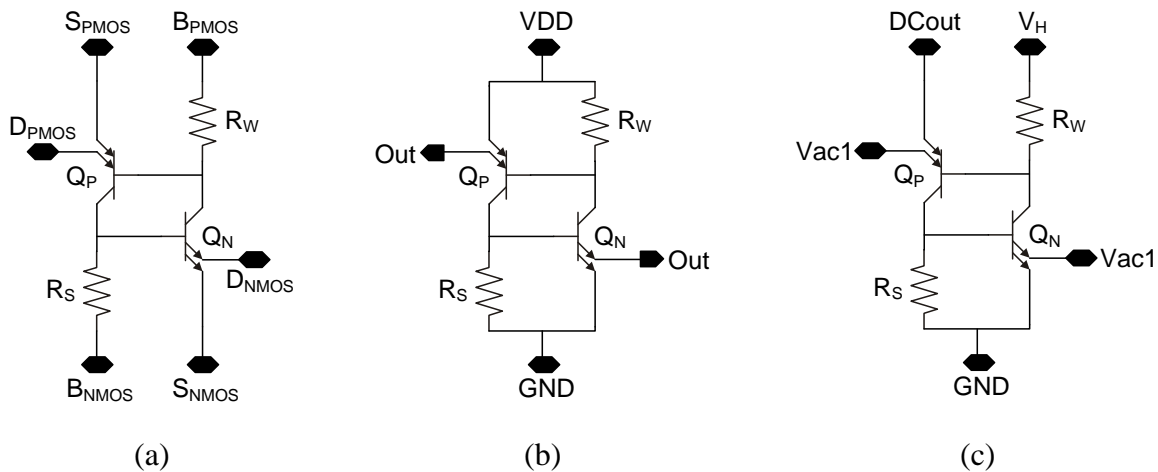


Figure 8-16: Schéma du thyristor parasite : (a) relativement à la Figure 8-15, (b) dans le cas d'un inverseur, et (c) dans le cas du redresseur du chapitre précédent

Grace au redresseur secondaire, la tension V_H est maintenue supérieure à V_{PP} et aussi élevée que possible par rapport aux pics supérieurs de l'entrée alternative $Vac1$. Ainsi, le risque de verrouillage par polarisation en direct des jonctions base-émetteur de Q_P est minimisé, et ce même à la mise sous tension. Par contre, il n'en est pas de même du côté du transistor Q_N . À chaque pic inférieur de $Vac1$ qui peut être largement inférieur à la masse GND (voir Figure 7-12), une des jonctions base-émetteur de Q_N sera inévitablement polarisée en directe. Le risque de verrouillage est donc très élevé avec l'utilisation des plots de protection ESD surtout avec la proximité des transistors PMOS du redresseur.

8.3 Conclusion

Dans les redresseurs du chapitre 6 (Figure 6-5 et Figure 6-7), nous avons observé des problèmes de fuites de courant et de verrouillages encore plus prononcés. Nous avons expliqué cela par le fait d'avoir utilisé des transistors LDMOS. Ce type de transistor dont la découpe est présentée à la Figure 8-17, avait été choisi principalement pour sa faible résistance lorsqu'il est à l'état passant. Mais tout comme le transistor NMOS non-isolé, il introduit des risques de déclenchement de mécanismes de verrouillage encore plus complexes. Les pics inférieurs de tension du signal d'entrée alternatif appliqué au drain de ce transistor peuvent amener tout le puits HV-Nwell en dessous de la tension des substrats P-base et de l'épitaxie P-. Ces jonctions P_N seront alors polarisées en direct et cela injectera des charges qui pourront déclencher des structures de thyristors parasites comme décrit précédemment, d'autant plus que le transistor LDMOS côtoie des structures PMOS et NMOS.

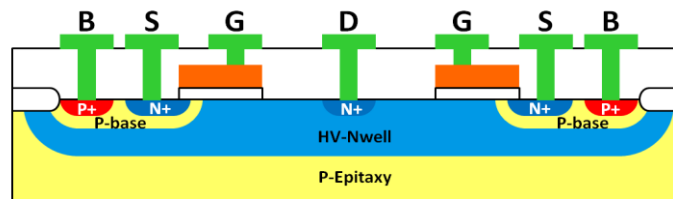


Figure 8-17: Vue en coupe simplifiée d'un transistor LDMOS dans la technologie CMOS 0.8 μm

Mais l'utilisation de transistors LDMOS n'est pas l'unique problème. Nous avons aussi utilisé des plots avec protection ESD et, à cause du manque d'espace au sein de la puce, la proximité des différentes structures PMOS et NMOS était grande. De plus, nous réalisons que nous avons omis une connexion qui permettait la polarisation du puits profond N des deux transistors NMOS N4 et N5 utilisés dans les deux redresseurs (voir Figure 6-6). Ces transistors opèrent donc comme s'ils ne sont pas isolés, augmentant encore plus le risque de verrouillage.

Dans la dernière version du redresseur où les plots ESD ne sont pas utilisés, non seulement tous les transistors NMOS sont correctement isolés de l'épitaxie grâce au puits profond Deep-Nwell mais un redresseur secondaire maintient leur substrat isolé à une tension VL inférieure à GND et la plus faible possible par rapport aux pics inférieurs des entrées alternatives. De plus, les structures NMOS et PMOS sont beaucoup plus éloignées. Ainsi, le risque de

verrouillage est grandement minimisé, et après des mesures étalées sur plusieurs mois, nous pouvons affirmer que le problème de verrouillage a été totalement éliminé dans cette dernière version.

CHAPITRE 9 DISCUSSION GÉNÉRALE

La stratégie de neurostimulation proposée tire principalement bénéfice du principe de blocage de la propagation des potentiels d'action par l'application d'une stimulation alternative à haute fréquence. Cette technique de blocage qui peut être bénéfique pour une meilleure sélectivité dans de nombreuses applications n'est pas encore vraiment adoptée. Et pour cause, elle est relativement récente et plusieurs aspects nécessitent encore une meilleure compréhension. Par exemple, les paramètres de stimulation et en particulier la forme d'onde et la fréquence optimale pour induire un blocage reste un sujet de débat. Les expériences animales en phase aigüe permettent de progresser dans cette compréhension, mais souvent les résultats obtenus lors de telles expériences restent relatifs à des conditions spécifiques. Par exemple, dans les expériences en phase aigüe que nous avons menées, la moelle épinière de l'animal sous anesthésie est sectionnée pour reproduire une situation de lésion complète de la moelle épinière. Nous disposons alors de moins de 6 heures pour mener des tests avant que l'animal ne soit euthanasié. La neurophysiologie du bas appareil urinaire est donc clairement sous l'influence du choc spinal mais aussi de l'anesthésie. Le seul moyen pour s'affranchir de cette influence est d'implanter un neurostimulateur qu'il sera possible d'activer ultérieurement après la phase de choc spinal et après toute réorganisation neurophysiologie du bas appareil urinaire. D'autre part, même si l'innervation de l'appareil urinaire est la même d'un animal à un autre, il y a une variabilité fonctionnelle qui nécessite un certain nombre d'expériences afin d'en ressortir avec des résultats concluants et corroborés. Si la précédente stratégie de stimulation a été testée avec des expériences en phase chronique sur des chiens, il est devenu de plus en plus difficile d'en refaire en nombre suffisant. La directive des comités d'éthique est clairement de privilégier des plus petits animaux tels que des rats pour mener de telles expériences. De plus, cette variabilité fonctionnelle nécessite aussi un neurostimulateur implantable offrant un minimum de flexibilité pour s'y adapter. La flexibilité porte sur les paramètres de stimulation mais également sur les lieux d'application de la stimulation et/ou du blocage. Par conséquent, ces contraintes entraînent un compromis entre la miniaturisation du neurostimulateur implantable pour mener des expériences sur des plus petits animaux, et la sophistication nécessaire pour mettre en œuvre la stratégie de stimulation.

La réalisation de prototypes de neurostimulateurs implantables à l'aide de composants disponibles commercialement a permis de mener de nombreuses expériences en phase chronique pour tester la précédente stratégie de stimulation. Un faible coût, une fiabilité industrielle des composants et une réalisation rapide sont parmi les principaux avantages de cette approche. Toutefois, la fiabilité individuelle des composants ne garantit pas une fiabilité de l'ensemble du stimulateur. De plus, la complexité du PCB et l'assemblage entraînent des phases de débogage non négligeables et le rejet de plusieurs prototypes au point de remettre en cause les deux autres avantages. Heureusement, avec l'évolution de la technologie, l'industrie propose des composants de plus en plus petits tout en regroupant de plus en plus de fonctionnalités. Mais ces composants attrayants destinés à des applications électroniques miniatures et/ou à faible puissance par exemple, ne correspondent pas facilement aux spécifications d'un neurostimulateur implantable. L'approche totalement discrète est donc souvent limitée et mène à un dispositif relativement volumineux mais elle reste viable dans certains cas où les spécifications concordent. Notons aussi que la miniaturisation et le choix conséquent de boîtiers minimalistes de type BGA ou CSP s'accompagnent d'une complexité accrue du PCB. En effet, le pas entre les billes de connexions devenu très petit, nécessite un PCB avec plusieurs couches, un routage complexe, et différents types de vias intermédiaires entre-couches. Tout ceci augmente le coût d'une telle solution d'autant plus que cela est également un défi pour les fabricants de PCB qui n'offrent ce genre de réalisations qu'à fort prix.

Dans ce contexte, l'implémentation du système dans un circuit intégré spécifique devient naturellement la solution idéale. Cependant, le choix du procédé de fabrication n'est pas aisé. D'une part, le coût de fabrication dans un procédé donné dépend de sa popularité industrielle. Les procédés de fabrication CMOS par exemple sont largement utilisés et plusieurs générations de nœuds technologiques coexistent. La génération la moins coûteuse migre généralement vers les nœuds les plus petits progressivement, à mesure qu'ils sont adoptés à grande échelle par l'industrie de consommation. D'autre part, ces procédés opérant à faible tension d'alimentation ne conviennent pas facilement à une intégration totale d'un neurostimulateur qui nécessite de fortes tensions de stimulation. Il existe des travaux d'intégration proposant des techniques pour interfacer avec des hautes tensions en utilisant une technologie CMOS à faible tension. Mais la tendance dans le domaine de la neurostimulation est plutôt d'utiliser une version haute tension du procédé de fabrication CMOS qui est également utilisée dans de nombreuses applications telles

que pour piloter des structures MEMS. Un procédé HV-CMOS permettrait donc une intégration totale du neurostimulateur. Mais ce ne serait réaliste que dans un faible nœud technologique car autrement, la surface de silicium nécessaire serait trop grande. Par conséquent, une implémentation multi-puces en utilisant deux technologies CMOS et HV-CMOS semble plus viable techniquement. Tous les blocs opérants à faible tension pourraient être intégrés en CMOS pour minimiser la consommation et la surface de silicium requises. Seuls les blocs nécessitant de hautes tensions tels que l'étage de stimulation pourraient être implémentés en HV-CMOS simplifiant ainsi leur conception et augmentant leur fiabilité.

Les neurostimulateurs implantables que nous considérons sont alimentés par lien inductif. Au secondaire du lien inductif, la tension alternative récupérée peut être très élevée. Mais dans la majorité des implémentations, cette tension est limitée pour ne pas dépasser la tension de claquage du circuit intégré utilisé. Cette limitation est accomplie avec des composants discrets tels qu'un régulateur shunt ou une diode Zener. Dans une implémentation intégrant le redresseur, le limiteur de tension peut être réalisé comme écrêteur de tension à l'aide de diodes. Dans tous ces cas, un convertisseur élévateur de tension devient nécessaire pour générer la haute tension requise par l'étage de stimulation. Mais cette approche n'est pas forcément la plus efficace. Le scénario d'intégration multi-puces cité plus haut, permet d'envisager l'intégration de l'étage de récupération d'énergie inductive avec une approche non conventionnelle qui consiste à récupérer une tension inductive à la hauteur de celle requise par l'étage de stimulation, et d'utiliser un convertisseur abaisseur de tension pour générer l'alimentation du reste du système. Décider laquelle des approches est la plus efficace dépend de l'application et nécessite une conception au niveau système tenant en compte de la consommation du neurostimulateur sur chaque alimentation, de l'impédance de source présentée par le lien inductif, en plus de l'efficacité et du taux de conversion de tension du redresseur.

Finalement, ces puces étant conçues dans un contexte de laboratoire et n'étant ni fabriquées ni testées à une échelle industrielle, il est difficile de se prononcer sur le taux de puces fonctionnelles dans un lot donné, sur la fiabilité, sur la durée de vie et sur la dispersion des spécifications. Toutefois, elles pourraient être utilisées pour assembler un prototype hautement intégré et miniaturisé. Après encapsulation, le prototype pourrait être testé dans un bain salin pour simuler l'implantation et valider sa fonctionnalité après un certain nombre d'heures d'opération. Si un nombre suffisant de prototypes fonctionnels est atteint, alors il devient

envisageable de les utiliser lors d'une série d'expériences en phase chronique sur des petits animaux afin de valider la stratégie de stimulation implémentée.

CHAPITRE 10 CONCLUSION

Si la question de recherche initiale et directrice de ce travail découle d'une problématique biomédicale, les réponses que nous avons proposées dans cette thèse se situent principalement dans le domaine de la neurostimulation et de la microélectronique.

Rappelons que cette problématique introduite au chapitre 2, porte sur le dysfonctionnement urinaire à la suite d'une lésion de la moelle épinière. Après une introduction sur l'anatomie, l'innervation, et la neurophysiologie du bas appareil urinaire, la neurostimulation est présentée comme une option thérapeutique prometteuse. Toutefois, les approches de neurostimulation ciblant la miction manquent d'efficacité et l'unique solution commercialisée à ce jour nécessite une rhizotomie irréversible pour augmenter la sélectivité de la stimulation. Si la lésion de la moelle épinière est partielle, la rhizotomie est non souhaitable et généralement refusée par les patients pour préserver des réflexes et des sensations sacrées encore présents. Ainsi, la question formulée à la fin du chapitre 2, implique la recherche d'une solution pour maximiser la sélectivité de la neurostimulation sans avoir recours à la rhizotomie.

Dans ce contexte, nous avons élaboré et proposé une nouvelle stratégie de neurostimulation qui s'affranchit de toute rhizotomie. Décrite au chapitre 5, cette stratégie permettrait une miction aussi physiologique que possible et exempte de toute dyssynergie du sphincter. Elle pourrait être appliquée de manière ponctuelle, contrôlée et totalement réversible. Des expériences animales en phase aigüe ont été menées et ont démontré un grand potentiel pour cette stratégie. Toutefois, la validation d'une telle stratégie nécessite des expériences en phase chronique de 8 mois par exemple. En effet, la phase de choc spinal suivant la lésion, peut durer de quelques jours à plusieurs semaines et peut modifier la neurophysiologie de l'appareil urinaire au fil du temps. L'expérimentation à long-terme de la stratégie de neurostimulation proposée nécessite donc un dispositif électronique implantable permettant de la mettre en œuvre avec une certaine flexibilité pour s'adapter aux changements neurophysiologiques.

Ainsi, l'objectif général décrit au chapitre 4 est de développer un dispositif implantable dédié à cette nouvelle stratégie de stimulation. En effet, comme le montre la revue des travaux de pointe du chapitre 3, il y'a une grande diversité de neurostimulateurs implantables qui s'explique

facilement par les grandes différences des nombreuses applications. Entre autres, l'architecture et les spécifications du neurostimulateur dépendent étroitement des nerfs ou neurones ciblés, du nombre d'électrodes et de l'emplacement de l'implantation. S'il existe des microstimulateurs génériques, ils ne conviennent pas forcément à notre stratégie et restent très coûteux à ce stade d'investigation. Nous constatons également qu'il y a deux types de développement. D'une part, la réalisation de systèmes discrets utilisant uniquement des composants disponibles commercialement, permet de réaliser à court terme et à moindre coût un nombre suffisant de dispositifs réellement implantables et fiables pour mener des expériences en phase chronique sur des animaux. Mais ces dispositifs sont souvent limités en flexibilité et en performances. De plus, ils s'avèrent assez volumineux et excluent l'expérimentation sur des petits animaux (e.g. des rats plutôt que des chiens). D'autre part, l'intégration sur puce est clairement promue dans la majorité des exemples de neurostimulation en phase chronique. En effet, elle sous-entend de nombreux incitatifs tels que la réduction de la consommation de puissance et la miniaturisation de l'implant. L'intégration est également indispensable pour augmenter le nombre de canaux de stimulation et pour rajouter de nouvelles fonctionnalités. A l'extrême, le neurostimulateur peut être implémenté sur une seule puce ou plusieurs menant à une solution totalement intégrée et miniature nécessitant seulement un faible nombre de composants passifs. Mais en général, les systèmes proposés sont plutôt hybrides à cause d'une intégration partielle portant uniquement sur certains blocs du système tels que les étages de stimulation ou de contrôle.

Dans cette optique, nous avons d'abord réalisé plusieurs prototypes de neurostimulateurs implantables discrets dont le dernier, décrit en Annexe A, est dédié à la stratégie de stimulation proposée. Il répond dans une certaine mesure aux exigences de la stratégie et offre une solution à court terme pour mener des expériences en phase chronique. Nous avons aussi réalisé plusieurs circuits intégrés comprenant des sous-systèmes du neurostimulateur et permettant de démontrer la possibilité d'une intégration totale. En particulier, l'étage de récupération d'énergie inductive qui pose le plus de défis pour l'intégration fut l'objet de notre principale attention dans les chapitres 6 à 8. Nous avons notamment réussi à intégrer la totalité de l'étage de récupération d'énergie inductive avec une technologie CMOS haute-tension, et ce, en adoptant une approche abaisseur de tension non-conventionnelle qui serait grandement avantageuse pour maximiser l'efficacité énergétique dans les conditions de notre application. Finalement, nous avons proposé un prototype hybride miniature basé sur les puces réalisées. Même si dans les faits, il utilise

plusieurs puces intégrées et un FPGA commercial, il démontre la possibilité d'une intégration totale moyennant seulement quelques composants passifs tels qu'une inductance et quelques condensateurs.

10.1 Contributions

Nos principales contributions sont les suivantes :

- Élaboration d'une nouvelle stratégie de neurostimulation que nous avons évaluée avec succès lors d'expériences en phase aigüe [1]. Elle est décrite au chapitre 5 et fait également l'objet d'un brevet [211].
- Intégration totale de l'étage de récupération d'énergie inductive avec une technologie CMOS haute-tension réalisée en adoptant une approche abaisseuse de tension non-conventionnelle qui permet d'améliorer l'efficacité énergétique dans les conditions de notre application. Cette contribution est décrite dans les chapitres 6 à 8 qui correspondent aux publications [2] et [3].

Ces contributions peuvent être positionnées par rapport aux références citées dans les chapitres correspondants.

10.2 Réalisations

Nos principales réalisations sont énumérées ci-dessous et les publications qui en découlent sont regroupées à part avant la section Bibliographie.

10.2.1 Expérimentation

- Conduite d'expériences animales en phases chronique et aigüe qui ont permis de valider les prototypes et les stratégies de neurostimulation.
- Collaboration dans la validation expérimentale d'un modèle électrique pour l'interface électrodes-tissus [212].
- Amélioration des techniques d'encapsulation et de fabrication des électrodes.

10.2.2 Prototypes discrets

Proposition et réalisation de plusieurs prototypes de neurostimulateurs implantables discrets, en particulier :

- UroStim6 : Apport de solutions innovantes à tous les problèmes et les limitations rencontrées avec les versions précédentes. Implémentation de nouvelles fonctionnalités, en particulier la télémétrie et la recharge de batterie [158].
- UroStim7 : Miniaturisation maximale pour remplacer éventuellement l'expérimentation sur des chiens par des plus petits animaux tels que des rats. Proposition et investigation d'une stimulation bilatérale avec une nouvelle forme d'onde [157].
- UroStim8 : Réalisation d'un prototype dédié à la nouvelle stratégie de stimulation proposée. Ce prototype est décrit à l'annexe A ou [159]

10.2.3 Intégration

- Collaboration à différents degrés, dans la réalisation de plusieurs puces en technologie CMOS 0.18 μm , en particulier les puces portant les codes **ICFPMCMS** [160], **ICFPMABB** [63], **ICFPMETM** [161], et **ICFPMIMC** [213]. Ces projets s'inscrivent tous dans le cadre d'intégration du neurostimulateur.
- Réalisation et test d'une première puce en technologie HV-CMOS 0.8 μm (C08G) portant le code **ICKPMFMA**. Elle intègre un module de récupération d'énergie inductive minimaliste composé d'un redresseur et d'un régulateur pouvant supporter une tension allant jusqu'à 50V. Cette puce est décrite comme étant IC1 dans le chapitre 6 ou [2].
- Réalisation et test de plusieurs puces en technologie HV-CMOS 0.8 μm (C08E) portant les codes ICJPMFMB, ICJPMFMC, ICJPMFMS, et ICJPMFMZ :

ICJPMFMB intègre un module de récupération d'énergie inductive ainsi qu'un démodulateur et un décodeur pour la récupération de données. De plus, elle inclut deux redresseurs, un doubleur de tension et un redresseur en pont. Cette puce est décrite comme étant IC2 dans le chapitre 6 ou [2].

ICJPMFMC intègre un convertisseur DC/DC abaisseur de tension et un régulateur permettant de générer une plus faible tension de manière plus efficace. Elle inclut notamment, un oscillateur en anneau à 300 kHz, un diviseur de fréquence, et un générateur de signaux d'horloge sans-recouvrement pour piloter le convertisseur tout en préservant son efficacité. Cette puce est décrite comme étant IC2 dans le chapitre 7 ou [3].

ICJPMFMS est une puce améliorée et finalisée de ICJPMFMB. Le redresseur en pont ayant été retenu, elle ne contient pas de doubleur de tension. Par contre, elle inclut un limiteur de tension qui peut être réglé de l'extérieur autour de 20 V de manière à ne pas dépasser la tension de claquage (~22 V). Cette puce est décrite comme étant IC1 dans le chapitre 7 ou [3].

ICJPMFMZ est une puce orientée testabilité et dédiée au redresseur en pont uniquement. Elle a permis non seulement de mener une caractérisation complète du redresseur mais également d'investiguer le problème de verrouillage non-destructeur qui s'est manifesté, d'une manière ou d'une autre, dans les précédentes versions du redresseur. Cette puce est décrite dans le chapitre 8.

- Réalisation d'un prototype de démonstration d'un neurostimulateur hautement intégré basé sur les puces ICJPMFMC et ICJPMFMS qui sont assemblées sur un même PCB [3]. Comme le redresseur de la puce ICJPMFMS montre un problème de verrouillage (à moins d'utiliser des diodes externes), ce prototype n'a pas été finalisé. Toutefois, considérant la résolution de ce problème avec la dernière puce ICJPMFMZ, ce prototype permet de démontrer le degré d'intégration et de miniaturisation qu'il est possible de réaliser.

10.3 Recommandations

Afin de tester et valider la stratégie de neurostimulation proposée lors d'expériences animales en phase chronique, nous recommandons l'utilisation d'un neurostimulateur discret tel que UroStim8 si le corps de l'animal est suffisamment grand pour pouvoir implanter le dispositif. Utilisant uniquement des composants commercialement disponibles, plusieurs dispositifs pourront être assemblés et testés en nombre suffisant et à moindre coût. Si le FPGA ou microcontrôleur utilisé est en boîtier BGA ou CSP, alors nous recommandons un assemblage

automatique plutôt que manuel. En effet, en cas de problème d'assemblage, le débogage d'un tel dispositif peut s'avérer compliqué voir impossible quand les signaux du FPGA ne sont pas accessibles. Pour un assemblage manuel, il vaut mieux choisir des boîtiers de type TQFP pour pouvoir sonder facilement à l'oscilloscope les signaux pertinents.

Si de petits animaux sont choisis pour l'expérimentation, alors la miniaturisation et l'intégration du système s'imposent. Cependant, nous recommandons l'approche hybride ou un composant commercial tel qu'un FPGA ou un microcontrôleur à faible puissance est utilisé comme unité logique et reprogrammable. Il existe aujourd'hui une diversité d'options possibles qui apportent une grande flexibilité et plusieurs avantages en termes de capacité et de fonctionnalités. De plus, ces contrôleurs pourront être reprogrammés même après assemblage du dispositif. Ainsi, la stratégie de stimulation implémentée pourra être complètement modifiée si nécessaire sans avoir besoin de reconcevoir d'autres dispositifs. Pour l'intégration du reste du système, nous recommandons l'utilisation d'une technologie HV-CMOS pour tous les étages qui nécessitent des hautes tensions, en l'occurrence l'étage de stimulation et l'étage récupération d'énergie inductive. Le reste du système pourra être intégré avec une technologie CMOS faible tension pour minimiser la surface de silicium requise et la consommation de puissance. Mais si cela n'apporte pas vraiment un gain appréciable, alors il vaudrait mieux implémenter la totalité du système en HV-CMOS. Nous avons utilisé un nœud technologique de 0.8 μm mais évidemment, un plus petit nœud avec une tension de claquage suffisamment élevée serait encore plus avantageux pour une plus grande miniaturisation. Par exemple, le procédé CMOS de 0.18 μm avec une tension de claquage de 32 V serait très intéressant pour une plus grande densité.

Même si la totalité du neurostimulateur peut être intégrée au sein d'une même puce, nous recommandons plutôt une intégration modulaire. En effet, cela présente plusieurs avantages. D'une part, les différents modules pourront être testés séparément et le fait de dédier une puce à un étage en particulier permet d'allouer suffisamment d'entrées/sorties pour la testabilité. D'autre part, dans certains cas, intégrer la totalité du système dans une seule puce ne sert pas la miniaturisation si les contraintes de dimensions planaires sont dépassées alors qu'il y'a plus d'espace disponible en épaisseur. Dans ce cas de figure, il est plus intéressant de superposer deux ou plusieurs puces dépendamment de leur épaisseur et de la hauteur disponible au sein de l'implant.

L'approche abaisseuse de tension que nous avons investiguée et adoptée pour l'intégration de l'étage de récupération d'énergie inductive, est non-conventionnelle. Mais elle peut apporter un gain d'efficacité appréciable dans de nombreuses situations. D'ailleurs elle n'est pas limitée aux neurostimulateurs implantables mais bien au contraire, elle peut être considérée dans toute application biomédicale, commerciale, ou industrielle qui nécessite la génération d'une double alimentation par lien inductif. Mais, avant de choisir cette approche, il faut non seulement bien déterminer le profil de consommation de courant du système sur chaque alimentation mais aussi bien caractériser l'impédance de source que présente le secondaire du lien inductif à la résonance. Le redresseur de tension interposé entre le secondaire du lien inductif et le système, devient alors un élément critique. En plus de son efficacité, son impédance d'entrée qui varie en fonction de la charge doit être caractérisée. Pour un transfert maximal de puissance, l'impédance de source du secondaire doit égaler l'impédance d'entrée du redresseur. L'idéal serait une réalisation du système complet prenant en compte tous ces paramètres avant la conception des différentes parties du système.

Finalement, par cette recherche, nous souhaitons contribuer à la miniaturisation et à l'amélioration de l'efficacité énergétique des neurostimulateurs implantables. Ceci peut être accompli par l'intégration de l'étage de récupération d'énergie inductive en adoptant une approche abaisseuse de tension quand cela est avantageux. Nous souhaitons également contribuer à l'amélioration de l'option thérapeutique basée sur la neurostimulation pour la réhabilitation des fonctions urinaires chez les paraplégiques.

10.4 Travaux futurs

Dans le but de valider la stratégie de neurostimulation lors d'expériences en phase chronique, nous proposons qu'un nombre suffisant de neurostimulateurs discrets réellement implantables tel que le prototype Urostim8, soient assemblés, encapsulés et testés. Cette opération pourrait bénéficier d'un assemblage automatique qui réduirait les risques d'erreurs et augmenterait la fiabilité des dispositifs. L'expérimentation sur des chiens reste la voie la plus intéressante pour pouvoir comparer les résultats avec ceux obtenus de par le passé, mais également pour pouvoir implanter un neurostimulateur discret de flexibilité fonctionnelle suffisante et de taille conséquente. D'autre part, ces expériences permettront aussi de mieux comprendre la variabilité fonctionnelle d'un animal à un autre, d'optimiser les paramètres de

stimulation et de blocage, et éventuellement de converger vers une stratégie qui minimise le nombre d'électrodes requises pour atteindre une sélectivité de stimulation satisfaisante dans la majorité des cas.

Dans le contexte de miniaturisation et d'intégration d'un neurostimulateur nécessitant une double alimentation, nous proposons qu'une étude au niveau système soit menée pour mieux délimiter les conditions dans lesquelles l'approche de récupération d'énergie inductive abaisseuse de tension est plus avantageuse que l'approche élévatrice. Cette étude doit prendre en compte plusieurs paramètres et notamment l'impédance de source du secondaire du lien inductif, l'impédance d'entrée et l'efficacité du redresseur, et le profil de consommation de courant sur chaque alimentation. Par la suite, un module de récupération d'énergie inductive adaptatif pourrait être implémenté de manière à basculer d'une approche à une autre selon les conditions d'opération du système. Ainsi, ce module pourrait être utilisé dans plusieurs applications mais aussi dans des conditions d'opération variables. Cela permettra aussi d'améliorer l'efficacité énergétique de l'ensemble du système de neurostimulation.

PUBLICATIONS

Nous listons ici toutes les publications faites par l'auteur en lien avec les travaux de cette thèse. Certaines de ces publications sont également listées dans la section Bibliographie dans l'ordre où elles sont appelées dans la thèse.

Articles de revues avec comité de lecture :

- [I] F. Mounaim and M. Sawan, "Toward A Fully Integrated Neurostimulator With Inductive Power Recovery Front-End," Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on , vol.6, no.4, pp.309-318, Aug. 2012.
- [II] F. Mounaim and M. Sawan, "Integrated high-voltage inductive power and data-recovery front end dedicated to implantable devices," Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on, vol. 5, no. 3, pp. 283-291, June 2011.
- [III] F. Mounaim, E. Elzayat, M. Sawan, J. Corcos, and M.M. Elhilali, "New neurostimulation and blockade strategy to enhance bladder voiding in paraplegics," Contemporary Engineering Sciences, Hikari Ltd, vol. 3, no. 7, pp. 321–337, Sept. 2010.

Chapitre de livre :

- [IV] F. Mounaim and M. Sawan, "New neurostimulation strategy and corresponding implantable device to enhance bladder functions," in Biomedical Engineering, Trends in Electronics, Communications and Software, Anthony Laskovski, Ed.: InTech, 2010.

Articles de conférences avec comité de lecture :

- [V] F. Mounaim and M. Sawan, "High-voltage DC/DC converter for high-efficiency power recovery in implantable devices," in Microelectronics (ICM), 2009 International Conference on, Marrakech, 2009, pp. 22-25.

- [VI] F. Mounaim, M. Sawan, and M. El-Gamal, "Integrated inductive power and data recovery front-end dedicated to implantable devices," in Biomedical Circuits and Systems Conference. BioCAS. IEEE, Beijing, 2009, pp. 229-232.
- [VII] F. Mounaim, E. Elzayat, M. Sawan, J. Corcos, and M.M. Elhilali, "New sacral neurostimulation strategy to enhance micturition in paraplegics: Acute dog experiments," in Proc. 13th Ann. Int. Conf., Freiburg, 2008, pp. 22-24.
- [VIII] F. Mounaim, M. Sawan, and M. El-Gamal, "Fully-integrated inductive power recovery front-end dedicated to implantable devices," in Biomedical Circuits and Systems Conference. BioCAS. IEEE, Baltimore, 2008, pp. 105-108.
- [IX] F. Mounaim, M. Sawan, and S. Bedard, "Implantable neuro-monito-stimulation system dedicated to enhance the bladder functions," in Biomedical Circuits and Systems Conference. BioCAS. IEEE, London, 2006, pp. 198-201.
- [X] F. Mounaim and M. Sawan, "Implantable Electronic Device Dedicated to Neural Stimulation and Sensing," Computer Architecture for Machine Perception and Sensing. CAMP. International Workshop on, Montreal, 2006, pp.196-197.
- [XI] F. Mounaim, Y. Laaziri, G. Lesbros, P. Nadeau, É. Bharucha, M. Sawan, and S. Bédard, "Implantable neurostimulator for bladder rehabilitation in paraplegics," in 10th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society (IFESS), Montreal, 2005.
- [XII] F. Mounaim, Y. Laaziri, D.P.-Ferron, and M. Sawan, "Continuous and selective neurostimulation techniques to recuperate the bladder functions," National Spinal Cord Rehab Conference, Toronto, 2004.

Articles de conférences invités:

- [XIII] F. Mounaim, G. Lesbros, and M. Sawan, "Long-term monitoring of electrochemical parameters from stimulated neural tissues," in Biomedical Circuits and Systems Conference. BioCAS. IEEE. Montreal, 2007, pp.25-28.

- [XIV] F. Mounaim and M. Sawan, "Miniature Implantable System Dedicated to Bi-Channel Selective Neurostimulation," in *Circuits and Systems. ISCAS. IEEE International Symposium on*, New Orleans, 2007, pp. 2072-2075.

Rapports techniques :

- [XV] F. Mounaim, "Rapport de Conception du système Mixture DV," École Polytechnique, Montréal, Rapport livré à Victhom Bionique Humaine (80 pages) 2005.
- [XVI] F. Mounaim, "Revue de technologie actuelle," École Polytechnique, Montréal, Rapport livré à Victhom Bionique Humaine (50 pages) 2004.

Brevet:

- [XVII] F. Mounaim and M. Sawan, "Sacral neurostimulation to induce micturition in paraplegics," Patent application number US 12/886,552, Sep. 2010.

Contributions dans d'autres publications :

- [XVIII] M. Sawan, F. Mounaim, and G. Lesbros, "Wireless monitoring of electrode-tissues interfaces for long-term characterization," *Analog Integrated Circuits & Signal Processing*, vol. 55, no. 1, pp. 103-114, Apr. 2008.
- [XIX] M. Sawan, A. Ba, F. Mounaim, J. Corcos, and M.M. Elhilali, "Biomedical circuits and systems dedicated for sensing and neurostimulation: case study on urinary bladder dysfunctions," *Turkish J. of Electrical Engineering & Computer Sciences*, vol. 16, no. 3, pp. 171–187, Nov. 2008.
- [XX] M. Sawan, Y. Laaziri, F. Mounaim, E. Elzayat, and M.M. Elhilali, "Electrode-tissues interface: modeling and experimental validation," *Biomedical Materials*, vol. 2, no. 1, pp. S7-S15, Mar 2007.
- [XXI] A. Saiz-Vela, F. Mounaim, P. Miribel-Catala, M. Sawan, and J. Samitier, "Miniaturized SiP supply board based on TPVD charge pump ICs for high-voltage biomedical

applications," New Circuits and Systems Conference (NEWCAS), IEEE 9th International, Bordeaux, 2011, pp.514-517.

- [XXII] Y. Laaziri, F. Mounaim, E. Elzayat, M. Sawan, and M.M. Elhilali, "Electrode-tissues interface: Modeling and acute experiments on dogs," in 10th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society (IFESS), Montreal, 2005.
- [XXIII] J.F. Gervais, J. Coulombe, F. Mounaim, and M. Sawan, "Bidirectional high data rate transmission interface for inductively powered devices," Electrical and Computer Engineering. IEEE CCECE. Canadian Conference on, Montreal, 2003, pp. 167- 170.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. Mounaim, E. Elzayat, M. Sawan, J. Corcos, and M.M. Elhilali, "New neurostimulation and blockade strategy to enhance bladder voiding in paraplegics," *Contemporary Engineering Sciences, Hikari Ltd*, vol. 3, no. 7, pp. 321–337, Sept. 2010.
- [2] F. Mounaim and M. Sawan, "Integrated high-voltage inductive power and data-recovery front end dedicated to implantable devices," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 5, no. 3, pp. 283-291, June 2011.
- [3] F. Mounaim and M. Sawan, "Toward A Fully Integrated Neurostimulator With Inductive Power Recovery Front-End," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 6, no. 4, pp. 309-318, Aug. 2012.
- [4] P. Petrican, *Conception et réalisation d'un détecteur ultrasonique miniaturisé dédié à l'évaluation du volume urinaire*. Canada: École Polytechnique de Montréal, 1997.
- [5] [Online]. <http://excretorysystems.kd.weebly.com/parts-of-the-excretory-system.html>
- [6] J.F. Redman, "Anatomy of the genitourinary system," in *Adult and Pediatric urology*. St Louis, MO: Mosby-Year Book, 1987, pp. 3-62.
- [7] E.A. Tanagho, "Anatomy of the lower urinary tract," in *Campbell's Urology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1992, p. 573.
- [8] E.A., and Pugh, R.C. Tanagho, "The anatomy and function of the uretrovesical junction," *J Urol*, vol. 35, no. 2, pp. 151-165, June 1963.
- [9] R.T. Woodburne, "Anatomy of the bladder and bladder outlet," *J. Urol.*, vol. 100, pp. 474-487, October 1968.
- [10] J. Gosling, "The structure of the bladder and urethra in relation to function," *Urol Clin North Am*, vol. 6, pp. 31-8, February 1979.

- [11] [Online]. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray1140.png>
- [12] D.T.Jr. Hunter, "A new concept of urinary bladder musculature," *J Urol.*, vol. 71, no. 6, pp. 695-704, Jun 1954.
- [13] A.J. Wein, R.M. Levin, and D.M. Barrett, "Voiding Function: Relevant Anatomy, Physiology, and Pharmacology," in *Adult and Pediatric Urology*. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, 1991, p. 933.
- [14] W.D. Steers, "Physiology of the urinary bladder," in *Campbell's Urology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1992, p. 142.
- [15] J.A. Gosling, J.S. Dixon, H.O. Crichley, and S.A. Thompson, "A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles," *Brit J Urol*, vol. 53, no. 1, pp. 35-41, 1981.
- [16] A. Elbadawi and M.A. Atta, "Ultrastructure of vesicourethral innervation: IV. Evidence for somatomotor plus autonomic innervation of the male feline rhabdosphincter," *Neurol. Urodyn.*, vol. 4, no. 1, pp. 23-36, 1985.
- [17] M. Torrens and J.F.B. Morrison, *The physiology of the urinary bladder*. Berlin: Springer-Verlag, 1987.
- [18] A. Elbadawi, "Autonomic innervation of the vesical outlet and its role in micturition," in *Benign prostatic hypertrophy*. New York: Springer-Verlag, 1983, ch. 31, p. 330.
- [19] R.P. Myers, "Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy," *Urol. Clin. North Am.*, vol. 18, no. 2, pp. 211-27, May 1991.
- [20] D.J. Griffiths, *Urodynamics : the mechanics and hydrodynamics of the lower urinary tract*. Bristol : Adam Hilger, 1980.

- [21] [Online]. <http://modernmedicalguide.com/wp-content/uploads/2010/04/Bladder-Training.jpg>
- [22] [Online]. <http://www2.kumc.edu/coa/Education/AMED900/UrinaryIncon.htm>
- [23] T.F. Fletcher and W.E. Bradley, "Neuroanatomy of the bladder-urethra," *J. Urol.*, vol. 119, no. 2, pp. 153-60, Feb 1978.
- [24] A.M. Abdel-Karim, *The role of neuromodulation in the management of detrusor hyperreflexia after spinal cord injury*. Egypt: Alexandria University, 2001.
- [25] W.C. de Groat, A.M. Booth, and N. Yoshimura, "Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease," in *The Autonomic Nervous System, vol 3. Nervous Control of the Urogenital System*. London: Hardwood Academic Publishers, 1993, p. 227.
- [26] M. Kurk, "Nervous control of micturition," *Physiol. Rev.*, vol. 45, p. 425, 1965.
- [27] T. Sundin, A. Dahlström, L. Norlén, and N. Svedmyr, "The sympathetic innervation and adrenoceptor function of the human lower urinary tract in the normal state and after parasympathetic denervation," *Invest. Urol.*, vol. 14, no. 4, pp. 322-328, Jan 1977.
- [28] P.L. Vera and I. Nadelhaft, "Conduction velocity distribution of afferent fibers innervating the rat urinary bladder," *Brain Research*, vol. 520, pp. 83-89, June 1990.
- [29] G. Holstege, D. Griffiths, H. de Wall, and E. Dalm, "Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat," *J Comp Neurol*, vol. 250, no. 4, pp. 449-61, Aug 1986.
- [30] F.J.F. Barrington, "The component reflexes of micturition in the cat," *Brain*, no. 54, pp. 177-188, 1931.

- [31] M. A.-G. Abdel-Khalek, *Modulation of the bladder function by neurostimulation: Chronic animal experiment*. Egypt: Mansoura University, 1999.
- [32] M.J. DeVivo, "Causes and costs of spinal cord injury in the United States," *Spinal Cord.*, vol. 35, no. 12, pp. 809-13, Dec 1997.
- [33] M.J. DeVivo, R.D. Rutt, K.J. Black, B.K. Go, and S.L. Stover, "Trends in spinal cord injury demographics and treatment outcomes between 1973 and 1986," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 73, no. 5, pp. 424-30, May 1992.
- [34] J.G. Blaivas, H.P. Sinha, A.A. Zayed, and K.B. Labib, "Detrusor-external sphincter dyssynergia," *J. Urol.*, vol. 125, no. 4, pp. 542-4, Apr 1981.
- [35] M.B. Chancellor and D.A. Rivas, "Voiding dysfunction due to spinal cord injury," *AUA Update Series*, vol. 14, no. 35, 1995.
- [36] G.H. Creasey, "Electrical stimulation of sacral roots for micturition after spinal cord injury," *Urol Clin North Am*, vol. 20, no. 3, pp. 505-15, Aug 1993.
- [37] H.N. Habib, "Experience and recent contributions in sacral nerve stimulation for voiding in both human and animal," *Br J Urol.*, vol. 39, no. 1, pp. 73-83, Feb 1967.
- [38] G.S. Brindley, C.E. Polkey, and D.N. Rushton, "Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia," *Paraplegia*, vol. 20, no. 6, pp. 365-81, Dec 1982.
- [39] G.S. Brindley, "The first 500 patients with sacral anterior root stimulator implants: general description," *Paraplegia*, vol. 32, no. 12, pp. 795-805, Dec 1994.
- [40] P.E. Van Kerrebroeck, E.L. Koldewijn, and F.M. Debruyne, "Worldwide experience with the Finetech-Brindley sacral anterior root stimulator," *Neurourol Urodyn.*, vol. 12, no. 5, pp. 497-503, 1993.

- [41] R.A. Schmidt, H. Bruschini, and E.A. Tanagho, "Urinary bladder and sphincter responses to stimulation of dorsal and ventral sacral roots," *Invest Urol.*, vol. 16, no. 4, pp. 300-4, Jan 1979.
- [42] M. Hohenfellner et al., "Site of deafferentation and electrode placement for bladder stimulation: clinical implications," *J Urol.*, vol. 147, no. 6, pp. 1665-70, Jun 1992.
- [43] J.W. Thüroff, M.A. Bazeed, R.A. Schmidt, D.M. Wiggin, and E.A. Tanagho, "Functional pattern of sacral root stimulation in dogs. I. Micturition," *J Urol.*, vol. 127, no. 5, pp. 1031-3, May 1982.
- [44] S. Jezernik, M. Craggs, W.M. Grill, G. Creasey, and N.J. Rijkhoff, "Electrical stimulation for the treatment of bladder dysfunction: current status and future possibilities," *Neurol Res.*, vol. 24, no. 5, pp. 413-30, Jul 2002.
- [45] E.L. Koldewijn, N.J. Rijkhoff, E.V. van Kerrebroeck, F.M. Debruyne, and H. Wijkstra, "Selective sacral root stimulation for bladder control: acute experiments in an animal model," *J Urol.*, vol. 151, no. 6, pp. 1674-9, Jun 1994.
- [46] N.J. Rijkhoff, H. Wijkstra, P.E. van Kerrebroeck, and F.M. Debruyne, "Selective detrusor activation by sacral ventral nerve-root stimulation: results of intraoperative testing in humans during implantation of a Finetech-Brindley system," *World J Urol.*, vol. 16, no. 5, pp. 337-41, 1998.
- [47] M. Solomonow, "External Control of the Neuromuscular System," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. BME-31, no. 12, pp. 752-763, Dec 1984.
- [48] T. Zhang and D Jiang, "Selective stimulation in a nerve trunk and its application in urology," in *Proc. 9th Annu. Int. Conf. IEEE-EMBS*, Boston, 1987, p. 1040.

- [49] H.S. Shaker et al., "Reduction of bladder outlet resistance by selective sacral root stimulation using high-frequency blockade in dogs: an acute study," *J Urol.*, vol. 160, no. 3 Pt 1, pp. 901-7., Sep 1998.
- [50] M. Abdel-Gawad, S. Boyer, M. Sawan, and M.M. Elhilali, "Reduction of bladder outlet resistance by selective stimulation of the ventral sacral root using high frequency blockade: a chronic study in spinal cord transected dogs," *J Urol.*, vol. 166, no. 2, pp. 728-33, Aug 2001.
- [51] M. Craggs and J. McFarlane, "Neuromodulation of the lower urinary tract," *Exp Physiol.*, vol. 84, no. 1, pp. 149-60, Jan 1999.
- [52] M.B. Chancellor and E.J. Chartier-Kastler, "Principles of Sacral Nerve Stimulation (SNS) for the Treatment of Bladder and Urethral Sphincter Dysfunctions," *Neuromodulation*, vol. 3, no. 1, pp. 16-26, Jan 2000.
- [53] N. Kohli and P.L. Rosenblatt, "Neuromodulation techniques for the treatment of the overactive bladder," *Clin Obstet Gynecol.*, vol. 45, no. 1, pp. 218-32, Mar 2002.
- [54] S.T. Hasan, W.A. Robson, A.K. Pridie, and D.E. Neal, "Transcutaneous electrical nerve stimulation and temporary S3 neuromodulation in idiopathic detrusor instability," *J Urol.*, vol. 155, no. 6, pp. 2005-11, Jun 1996.
- [55] R.A. Schmidt and E.A. Tanago, "Clinical application of neurostimulation," in *Clinical Neurology*, 2nd ed. Boston: Little Brown, 1991, pp. 643-8.
- [56] M.M. Hassouna et al., "Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety," *J Urol.*, vol. 163, no. 6, pp. 1849-54, Jun 2000.
- [57] R.A. Janknegt et al., "Long-term effectiveness of sacral nerve stimulation for refractory urge incontinence," *Eur Urol.*, vol. 39, no. 1, pp. 101-6, Jan 2001.

- [58] K. Arabi, *Conception d'un microstimulateur neuromusculaire destiné à la récupération de dysfonctions urinaires*. Canada: École Polytechnique de Montréal, 1994.
- [59] S. Robin, *Réalisation et tests d'un système implantable dédié à la stimulation neurale sélective*. Canada: École Polytechnique de Montréal, 1998.
- [60] E. Schneider, *Conception et évaluation d'un système de stimulation électrique neurale dédié à la réhabilitation des fonctions vésicales*. Canada: École Polytechnique de Montréal, 2001.
- [61] S. Boyer, *Design et tests in vivo d'un microstimulateur urinaire sélectif implantable*. Canada: École Polytechnique de Montréal, 2003.
- [62] A. Ba, *Stimulations combinées dédiées au rétablissement de l'évacuation chez les patients souffrant de dysfonctions urinaires*. Canada: École Polytechnique de Montréal, 2004.
- [63] M. Sawan, A. Ba, F. Mounaim, J. Corcos, and M.M. Elhilali, "Biomedical circuits and systems dedicated for sensing and neurostimulation: case study on urinary bladder dysfunctions," *Turkish J. of Electrical Engineering & Computer Sciences*, vol. 16, no. 3, pp. 171–187, Nov. 2008.
- [64] F. Mounaim, "Rapport de Conception du système Mixture DV," École Polytechnique, Montréal, Rapport livré à Victhom Bionique Humaine (80 pages) 2005.
- [65] E. Schneider, A.M. Abdel-Karim, M. Sawan, and M.M. Elhilali, "New stimulation strategy to improve the bladder function in paraplegics: chronic experiments in dogs," in *23rd IEEE Int. Conf. of Eng. in Medecine and Biology Society*, Istanbul, 2001, pp. 1305- 1308.
- [66] D. Panescu, "Emerging Technologies," *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, vol. 27, no. 5, pp. 100-113, September-October 2008.
- [67] N.J. Rijkhoff, "Neuroprostheses to treat neurogenic bladder dysfunction: current status and future perspectives," *Childs Nerv Syst.*, vol. 20, no. 2, pp. 75-86, Feb 2004.

- [68] G.B. Duchenne and E.B. Kaplan, *Physiology of motion demonstrated by means of electrical stimulation and clinical observation and applied to the study of paralysis and deformities*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1959.
- [69] Liu Shi Gan, A. Prochazka, T.D. Bornes, A.A. Denington, and K.M. Chan, "A New Means of Transcutaneous Coupling for Neural Prostheses," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 54, no. 3, pp. 509-517, March 2007.
- [70] Liu Shi Gan et al., "First permanent human implant of the Stimulus Router System, a novel neuroprosthesis: Preliminary testing of a polarity reversing stimulation technique," in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*, Boston, 2011, pp. 3051-3054.
- [71] B.C. Towe, P.J. Larson, and D.W. Gulick, "A microwave powered injectable neural stimulator," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE*, San Diego, 2012, pp. 5006-5009.
- [72] Ha Sohmyung, M.L. Khraiche, G.A. Silva, and G. Cauwenberghs, "Direct inductive stimulation for energy-efficient wireless neural interfaces," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE*, San Diego, 2012, pp. 883-886.
- [73] P.J. Larson and B.C. Towe, "Miniature ultrasonically powered wireless nerve cuff stimulator," in *Neural Engineering (NER), 2011 5th International IEEE/EMBS Conference on*, Washington, 2011, pp. 265-268.
- [74] S.-H. Cho, N. Xue, L. Cauller, W. Rosellini, and J.-B. Lee, "A SU-8-Based Fully Integrated Biocompatible Inductively Powered Wireless Neurostimulator," *Microelectromechanical Systems, Journal of*, vol. 22, no. 1, pp. 170-176, Feb. 2013.

- [75] Sung-Hoon Cho, L. Cauller, W. Rosellini, and Jeong-Bong Lee, "A MEMS-based fully-integrated wireless neurostimulator," in *Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), 2010 IEEE 23rd International Conference on*, Hong Kong, 2010, pp. 300-303.
- [76] J.H. Schulman, "The Feasible FES System: Battery Powered BION Stimulator," *Proceedings of the IEEE*, vol. 96, no. 7, pp. 1226-1239, July 2008.
- [77] R. Carbutaru, T. Whitehurst, K. Jaax, J. Koff, and J. Makous, "Rechargeable battery-powered bion® microstimulators for neuromodulation," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2004. IEMBS '04. 26th Annual International Conference of the IEEE*, San Francisco, 2004, pp. 4193-4196.
- [78] A. Reitz, D.M. Schmid, A. Curt, P.A. Knapp, and B. Schurch, "Afferent fibers of the pudendal nerve modulate sympathetic neurons controlling the bladder neck," *Neurourol Urodyn.*, vol. 22, no. 6, pp. 597-601, 2003.
- [79] M.A. Crampon, M. Sawan, V. Brailovski, and F. Trochu, "New easy to install nerve cuff electrode using shape memory alloy armature," *Artif Organs.*, vol. 23, no. 5, pp. 392-5, May 1999.
- [80] J. Coulombe, M. Sawan, and J.-F. Gervais, "A Highly Flexible System for Microstimulation of the Visual Cortex: Design and Implementation," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 1, no. 4, pp. 258-269, Dec. 2007.
- [81] M. Ghovanloo and K. Najafi, "A modular 32-site wireless neural stimulation microsystem," *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 39, no. 12, pp. 2457-2466, Dec. 2004.
- [82] P.R. Troyk, D.E. Detlefsen, and G.A. DeMichele, "A 16-channel stimulator ASIC for use in an intracortical visual prosthesis," in *Proc. 10th Annu. Conf. Int. FES Soc.*, Montreal, 2005, pp. 75-76.

- [83] Wentai Liu and M.S. Hurnayun, "Retinal prosthesis," in *Solid-State Circuits Conference, 2004. Digest of Technical Papers. ISSCC. 2004 IEEE International*, San Francisco, 2004, pp. 218-219.
- [84] M. Azin, D.J. Guggenmos, S. Barbay, R.J. Nudo, and P. Mohseni, "A Battery-Powered Activity-Dependent Intracortical Microstimulation IC for Brain-Machine-Brain Interface," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 46, no. 4, pp. 731-745, April 2011.
- [85] M. Azin, D.J. Guggenmos, S. Barbay, R.J. Nudo, and P. Mohseni, "A Miniaturized System for Spike-Triggered Intracortical Microstimulation in an Ambulatory Rat," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 58, no. 9, pp. 2589-2597, Sept. 2011.
- [86] B.K. Thurgood, D.J. Warren, N.M. Ledbetter, G.A. Clark, and R.R. Harrison, "A Wireless Integrated Circuit for 100-Channel Charge-Balanced Neural Stimulation," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 3, no. 6, pp. 405-414, Dec. 2009.
- [87] P. Tathireddy, L. Rieth, A. Sharma, and F. Solzbacher, "Implantable microsystems and neuro electronic interfaces," in *Bionic Health: Next Generation Implants, Prosthetics and Devices, IET*, London, 2009, pp. 1-22.
- [88] A. Sharma et al., "Long term in-vitro functional stability and recording longevity of fully integrated wireless neural interfaces based on the Utah Slanted Electrode Array," *J Neural Eng.*, vol. 8, no. 4, p. 045004, Aug 2011.
- [89] N. Tran et al., "A fully flexible stimulator using 65 nm cmos process for 1024-electrode epi-retinal prosthesis," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*, Minneapolis, 2009, pp. 1643-1646.
- [90] K. Sooksood, E. Noorsal, J. Becker, and M. Ortmanns, "A neural stimulator front-end with arbitrary pulse shape, HV compliance and adaptive supply requiring 0.05mm² in 0.35 μ m HVC MOS," in *Solid-State Circuits Conference Digest of Technical Papers (ISSCC), 2011 IEEE International*, San Francisco, 2011, pp. 306-308.

- [91] E. Noorsal et al., "A Neural Stimulator Frontend With High-Voltage Compliance and Programmable Pulse Shape for Epiretinal Implants," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 47, no. 1, pp. 244-256, Jan. 2012.
- [92] M. Sivaprakasam, Wentai Liu, Guoxing Wang, J.D. Weiland, and M.S. Humayun, "Architecture tradeoffs in high-density microstimulators for retinal prosthesis," *Circuits and Systems I: Regular Papers, IEEE Transactions on*, vol. 52, no. 12, pp. 2629-2641, Dec. 2005.
- [93] Kuanfu Chen et al., "An Integrated 256-Channel Epiretinal Prosthesis," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 45, no. 9, pp. 1946-1956, Sept. 2010.
- [94] T. Lehmann et al., "Implant electronics for intraocular epiretinal neuro-stimulators," in *Circuits and Systems, 2008. ISCAS 2008. IEEE International Symposium on*, Seattle, 2008, pp. 352-355.
- [95] Hongcheng Xu, E. Noorsal, K. Sooksood, J. Becker, and M. Ortmanns, "A multichannel neurostimulator with transcutaneous closed-loop power control and self-adaptive supply," in *ESSCIRC, 2012 Proceedings of the*, Bordeaux, 2012, pp. 309-312.
- [96] S.K. Kelly et al., "The boston retinal prosthesis: A 15-channel hermetic wireless neural stimulator," in *Applied Sciences in Biomedical and Communication Technologies, 2nd International Symposium on*, Isabel, 2009, pp. 1-6.
- [97] L.S. Theogarajan, "A Low-Power Fully Implantable 15-Channel Retinal Stimulator Chip," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 43, no. 10, pp. 2322-2337, Oct. 2008.
- [98] D.B. Shire et al., "Development and Implantation of a Minimally Invasive Wireless Subretinal Neurostimulator," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 56, no. 10, pp. 2502-2511, Oct. 2009.

- [99] S.K. Kelly et al., "A Hermetic Wireless Subretinal Neurostimulator for Vision Prostheses," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* , vol. 58, no. 11, pp. 3197-3205, Nov. 2011.
- [100] Jongwoo Lee, Hyo-Gyuem Rhew, D.R. Kipke, and M.P. Flynn, "A 64 Channel Programmable Closed-Loop Neurostimulator With 8 Channel Neural Amplifier and Logarithmic ADC," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 45, no. 9, pp. 1935-1945, Sept. 2010.
- [101] Fan-Gang Zeng, S. Rebscher, W. Harrison, Xiaoan Sun, and Haihong Feng, "Cochlear Implants: System Design, Integration, and Evaluation," *Biomedical Engineering, IEEE Reviews in*, vol. 1, pp. 115-142, 2008.
- [102] C. Van Himbeeck, "Implantable hearing solutions and the quest for the bionic (Wo)man," in *Bionic Health: Next Generation Implants, Prosthetics and Devices, IET*, London, 2009, pp. 1-37.
- [103] P.T. Bhatti and K.D. Wise, "A 32-Site 4-Channel High-Density Electrode Array for a Cochlear Prosthesis," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 41, no. 12, pp. 2965-2973, Dec. 2006.
- [104] J. Georgiou and C. Toumazou, "A 126- μ W cochlear chip for a totally implantable system," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 40, no. 2, pp. 430-443, Feb. 2005.
- [105] Mian Dong, Chun Zhang, Songping Mai, Zhihua Wang, and Dongmei Li, "A Wideband Wireless Micro-Stimulating ASIC for Cochlear Implant," in *Microelectronics, ICM 2005. The 17th International Conference on*, Islamabad, 2005, pp. 274- 278.
- [106] M. Shrivastav and S. Musley, "Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome," in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*, Minneapolis, 2009, pp. 2033-2036.

- [107] Chua-Chin Wang, Tzu-Chiao Sung, Yi-Hong Wu, Chia-Hao Hsu, and Doron Shmilovitz, "A reconfigurable 16-channel HV stimulator ASIC for Spinal Cord Stimulation systems," in *Circuits and Systems (APCCAS), 2012 IEEE Asia Pacific Conference on*, Kaohsiung, 2012, pp. 300-303.
- [108] Chia-Hao Hsu, Shao-Bin Tseng, Yi-Jie Hsieh, and Chua-Chin Wang, "One-Time Implantable SCS System," in *Bioinformatics and Biomedical Engineering, (iCBBE) 2011 5th International Conference on*, Wuhan, 2011, pp. 1-4.
- [109] P.R. Troyk et al., "An implantable neural stimulator for Intraspinal MicroStimulation," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE*, San Diego, 2012, pp. 900-903.
- [110] Shuenn-Yuh Lee et al., "A Programmable Implantable Microstimulator SoC With Wireless Telemetry: Application in Closed-Loop Endocardial Stimulation for Cardiac Pacemaker," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 5, no. 6, pp. 511-522, Dec. 2011.
- [111] Chen-Yueh Huang, Shuenn-Yuh Lee, Jia-Hua Hong, Ming-Chun Liang, and Cheng-Han Hsieh, "Burst-pulse control of microstimulator for bladder controller," in *Circuits and Systems (APCCAS), 2012 IEEE Asia Pacific Conference on*, Kaohsiung, 2012, pp. 84-87.
- [112] Tim M. Bruns, Kenneth J. Gustafson, and Narendra Bhadra, "Reflex bladder activation via pudendal nerve and intraurethral stimulation depends on stimulation pattern and location," in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE*, Vancouver, 2008, pp. 2760-2763.
- [113] T.M. Bruns, N. Bhadra, and K.J. Gustafson, "Variable Patterned Pudendal Nerve Stimuli Improves Reflex Bladder Activation," *Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 16, no. 2, pp. 140-148, April 2008.

- [114] T.M. Bruns, N. Bhadra, and K.J. Gustafson, "Intraurethral stimulation for reflex bladder activation depends on stimulation pattern and location," *Neurol Urolyn.*, vol. 28, no. 6, pp. 561-6, 2009.
- [115] Medtronic. (2013, Feb.) InterStim II Neurostimulator for Sacral Neuromodulation. [Online]. <http://professional.medtronic.com/pt/uro/snm/prod/interstim-ii/index.htm#.USJlsPLwu5c>
- [116] D. Srivastava, "Efficacy of sacral neuromodulation in treating chronic pain related to painful bladder syndrome/interstitial cystitis in adults," *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.*, vol. 28, no. 4, pp. 428-35, Oct 2012.
- [117] R.A. Gaunt and A. Prochazka, "Control of urinary bladder function with devices: successes and failures.," *Prog Brain Res.*, vol. 152, pp. 163-94, 2006.
- [118] NeuroControl Corp. (2013, Feb) Vocare Bladder System - Users Manual. [Online]. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/H980008d.pdf
- [119] Finetech Medical. (2013, Feb.) Finetech-Brindley Bladder Control System. [Online]. <http://www.finetech-medical.co.uk/Products/FinetechBrindleyBladderControlSystem/tabid/81/language/en-GB/Default.aspx>
- [120] M. Sawan and M. Elhilali, "Electronic stimulator implant for modulating and synchronizing bladder and sphincter function," US 6,393,323 B1, Jan. 31 , 2000.
- [121] F. Mounaim et al., "Implantable neurostimulator for bladder rehabilitation in paraplegics," in *10th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society (IFESS)*, Montreal, 2005.
- [122] F. Mounaim, "Revue de technologie actuelle," École Polytechnique, Montréal, Rapport livré à Victhom Bionique Humaine (50 pages) 2004.

- [123] N. Tran et al., "A prototype 64-electrode stimulator in 65 nm CMOS process towards a high density epi-retinal prosthesis," in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, Annual International Conference of the IEEE*, Boston, 2011, pp. 6729-6732.
- [124] K. Abdelhalim, H.M. Jafari, L. Kokarovtseva, J.L.P. Velazquez, and R. Genov, "64-Channel UWB wireless neural vector analyzer and phase synchrony-triggered stimulator SoC," in *ESSCIRC, 2012 Proceedings of the*, Bordeaux, 2012, pp. 281-284.
- [125] Lee-Ying Lin, Chien-Chih Chen, and Kea-Tiong Tang, "A 10V neuron stimulator in 0.18 μ m CMOS process with voltage clothing and folding voltage techniques," in *Bioelectronics and Bioinformatics (ISBB), 2011 International Symposium on*, Istanbul, 2011, pp. 13-16.
- [126] Chien-Chih Chen and Kea-Tiong Tang, "A 12V-500 μ A neuron stimulator with current calibration mechanism in 0.18 μ m standard CMOS process," in *Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS), IEEE*, San Diego, 2011, pp. 57-60.
- [127] Ian Williams and Timothy G. Constandinou, "An energy-efficient, dynamic voltage scaling neural stimulator for a proprioceptive prosthesis," in *Circuits and Systems (ISCAS), IEEE International Symposium on*, Seoul, 2012, pp. 1091-1094.
- [128] K. Paralikar et al., "An Implantable Optical Stimulation Delivery System for Actuating an Excitable Biosubstrate," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 46, no. 1, pp. 321-332, Jan. 2011.
- [129] Shuenn-Yuh Lee and Shyh-Chyang Lee, "An implantable wireless bidirectional communication microstimulator for neuromuscular stimulation," *Circuits and Systems I: Regular Papers, IEEE Transactions on*, vol. 52, no. 12, pp. 2526-2538, Dec. 2005.

- [130] Chua-Chin Wang et al., "An implantable neural interface micro-stimulator chip with external controllability," in *Advanced System Integrated Circuits. Proceedings of 2004 IEEE Asia-Pacific Conference on*, Fukuoka, 2004, pp. 356-359.
- [131] Shuenn-Yuh Lee, Yu-Cheng Su, and Chih-Jen Cheng, "A near-field telemetry device with close-loop endocardial stimulation for a pacemaker," in *Next-Generation Electronics (ISNE), International Symposium on*, Kaohsiung, 2010, pp. 1-4.
- [132] C.-Y. Lin, W.-L. Chen, and M.-D. Ker, "Implantable Stimulator for Epileptic Seizure Suppression With Loading Impedance Adaptability," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, 2012 Early Access Articles, no. doi: 10.1109/TBCAS.2012.2200481.
- [133] M. Ortmanns, A. Rocke, M. Gehrke, and H.-J. Tiedtke, "A 232-Channel Epiretinal Stimulator ASIC," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 42, no. 12, pp. 2946-2959, Dec. 2007.
- [134] N. Dommel et al., "Microelectronic Retinal Prosthesis: II. Use of High-Voltage CMOS in Retinal Neurostimulators," in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, 28th Annual International Conference of the IEEE*, New York, 2006, pp. 4651-4654.
- [135] L.H. Jung et al., "Towards a chip scale neurostimulator: System architecture of a current-driven 98 channel neurostimulator via a two-wire interface," in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*, Boston, 2011, pp. 6737-6740.
- [136] M.I. Talukder, P. Siy, and G.W. Auner, "Implantable CMOS-based stimulator/reader design for retinal prosthesis," in *Microtechnology in Medicine and Biology, 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on*, Honolulu, 2005, pp. 94-97.
- [137] J. Ohta et al., "Silicon LSI-based smart stimulators for retinal prosthesis," *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, vol. 25, no. 5, pp. 47-59, Sept.-Oct. 2006.

- [138] Dai Jiang et al., "An implantable 3-D vestibular stimulator with neural recording," in *ESSCIRC, 2012 Proceedings of the*, Bordeaux, 2012, pp. 277-280.
- [139] Xiao Liu, A. Demosthenous, A. Vanhoestenbergh, Dai Jiang, and N. Donaldson, "Active Books: The Design of an Implantable Stimulator That Minimizes Cable Count Using Integrated Circuits Very Close to Electrodes," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 6, no. 3, pp. 216-227, June 2012.
- [140] Xiao Liu, A. Demosthenous, Dai Jiang, A. Vanhoestenbergh, and N. Donaldson, "A stimulator ASIC with capability of neural recording during inter-phase delay," in *ESSCIRC, 2011 Proceedings of the*, Helsinki, 2011, pp. 215-218.
- [141] Dai Jiang, A. Demosthenous, T. Perkins, Xiao Liu, and N. Donaldson, "A Stimulator ASIC Featuring Versatile Management for Vestibular Prostheses," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 5, no. 2, pp. 147-159, April 2011.
- [142] K. Paralikar et al., "An implantable 5mW/channel dual-wavelength optogenetic stimulator for therapeutic neuromodulation research," in *Solid-State Circuits Conference Digest of Technical Papers (ISSCC), 2010 IEEE International*, San Francisco, 2010, pp. 238-239.
- [143] X. Qian et al., "Programmable and implantable neurostimulator with novel stimulus waveforms for rat models," *Electronics Letters*, vol. 48, no. 17, pp. 1035-1036, August 2012.
- [144] Xiao Liu, A. Demosthenous, and N. Donaldson, "A Safe Transmission Strategy for Power and Data Recovery in Biomedical Implanted Devices," in *Circuits and Systems, ISCAS, IEEE International Symposium on*, New Orleans, 2007, pp. 2367-2370.
- [145] Cihun-Siyong Alex Gong, Kai-Wen Yao, Muh-Tian Shiue, and Yin Chang, "An impedance measurement analog front end for wirelessly bioimplantable applications," in *Circuits and Systems (APCCAS), IEEE Asia Pacific Conference on*, Kaohsiung, 2012, pp. 172-175.

- [146] S. Nag and D. Sharma, "Wirelessly powered stimulator and recorder for neuronal interfaces," in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, Annual International Conference of the IEEE*, Boston, 2011, pp. 5612-5616.
- [147] T. Tokuda et al., "A CMOS-based multichip flexible retinal stimulator for simultaneous multi-site stimulation," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Annual International Conference of the IEEE*, Buenos Aires, 2010, pp. 5883-5886.
- [148] E. Matei et al., "A biomedical implantable FES battery-powered micro-stimulator," in *Custom Integrated Circuits Conference, CICC 2008, IEEE*, San Jose, 2008, pp. 317-324.
- [149] W. Li, D.C. Rodger, and Y.C. Tai, "Integrated Wireless Neurostimulator," in *Micro Electro Mechanical Systems, MEMS, IEEE 22nd International Conference on*, Sorrento, 2009, pp. 248-251.
- [150] Qi Xu, Jun Li, Wenjuan Han, and Houlun Zhou, "A fully implantable stimulator with wireless power and data transmission for experimental use in epidural spinal cord stimulation," in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, Annual International Conference of the IEEE*, Boston, 2011, pp. 7230-7233.
- [151] T. Lehmann et al., "Low-power circuit structures for chip-scale stimulating implants," in *Circuits and Systems (APCCAS), 2012 IEEE Asia Pacific Conference on*, Kaohsiung, 2012, pp. 312-315.
- [152] D. Onen and M.P. Mintchev, "Implantable, transcutaneously powered neurostimulator system to restore gastrointestinal motility," in *Microtechnology in Medicine and Biology, 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on*, Oahu, 2005, pp. 132-135.
- [153] T. Lehmann, Hosung Chun, and Yuanyuan Yang, "Power saving design techniques for implantable neuro-stimulators," in *Circuits and Systems (MWSCAS), 2011 IEEE 54th International Midwest Symposium on*, Seoul, 2011, pp. 1-4.

- [154] A.S. Jurkov, A. Arriagada, and M.P. Mintchev, "Implantable functional gastrointestinal neurostimulation," in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, Annual International Conference of the IEEE*, Minneapolis, 2009, pp. 4615-4618.
- [155] J. Vidal and M. Ghovanloo, "Towards a Switched-Capacitor based Stimulator for efficient deep-brain stimulation," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Annual International Conference of the IEEE*, Buenos Aires, 2010, pp. 2927-2930.
- [156] S.J.A. Majerus, P.C. Fletter, M.S. Damaser, and S.L. Garverick, "Low-Power Wireless Micromanometer System for Acute and Chronic Bladder-Pressure Monitoring," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 58, no. 3, pp. 763-767, March 2011.
- [157] F. Mounaim and M. Sawan, "Miniature Implantable System Dedicated to Bi-Channel Selective Neurostimulation," in *Circuits and Systems. ISCAS. IEEE International Symposium on*, New Orleans, 2007, pp. 2072-2075.
- [158] F. Mounaim, M. Sawan, and S. Bedard, "Implantable neuro-monito-stimulation system dedicated to enhance the bladder functions," in *Biomedical Circuits and Systems Conference, 2006. BioCAS 2006. IEEE*, London, 2006, pp. 198-201.
- [159] F. Mounaim and M. Sawan, "New neurostimulation strategy and corresponding implantable device to enhance bladder functions," in *Biomedical Engineering, Trends in Electronics, Communications and Software*, Anthony Laskovski, Ed.: InTech, 2010.
- [160] J.F. Gervais, J. Coulombe, F. Mounaim, and M. Sawan, "Bidirectional high data rate transmission interface for inductively powered devices," in *Electrical and Computer Engineering. IEEE CCECE. Canadian Conference on*, Montreal, 2003, pp. 167- 170.
- [161] M. Sawan, F. Mounaim, and G. Lesbros, "Wireless monitoring of electrode-tissues interfaces for long-term characterization," *Analog Integrated Circuits & Signal Processing*, vol. 55, no. 1, pp. 103-114, Apr. 2008.

- [162] J. Kutzenberger, "Surgical therapy of neurogenic detrusor overactivity (hyperreflexia) in paraplegic patients by sacral deafferentation and implant driven micturition by sacral anterior root stimulation: methods, indications, results, complications, and future prospects," *Acta Neurochir Suppl*, vol. 97, no. 1, pp. 333-339, 2007.
- [163] S. Robin, M. Sawan, M. Abdel-Gawad, T.M. Abdel-Baky, and M.M. Elhilali, "Implantable stimulation system dedicated for neural selective stimulation," *Med Biol Eng Comput.*, vol. 36, no. 4, pp. 490-2, Jul 1998.
- [164] K.L. Kilgore and N. Bhadra, "Nerve conduction block utilising high-frequency alternating current," *Med Biol Eng Comput.*, vol. 42, no. 3, pp. 394-406, May 2004.
- [165] Changfeng Tai, W.C. de Groat, and J.R. Roppolo, "Simulation analysis of conduction block in unmyelinated axons induced by high-frequency biphasic electrical currents," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 52, no. 7, pp. 1323-1332, July 2005.
- [166] R.P. Williamson and B.J. Andrews, "Localized electrical nerve blocking," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 52, no. 3, pp. 362-370, March 2005.
- [167] M. Schuettler, B.J. Andrews, and N. de N. Donaldson, "Blocking of Peripheral Nerve Conduction Using AC Signals: Which Frequency is Best?," in *Proc. 9th Ann. Int. Conf. IFESS*, Bournemouth, 2004, pp. 324-326.
- [168] K.D. Sievert, C.A. Gleason, K.P. Jünemann, P. Alken, and E.A. Tanagho, "Physiologic bladder evacuation with selective sacral root stimulation: sinusoidal signal and organ-specific frequency," *Neurourol Urodyn.*, vol. 21, no. 1, pp. 80-91, 2002.
- [169] N. Bhadra, K. Kilgore, and K.J. Gustafson, "High frequency electrical conduction block of the pudendal nerve," *J Neural Eng.*, vol. 3, no. 2, pp. 180-7, Jun 2006.

- [170] A. Boger, N. Bhadra, and K.J. Gustafson, "Bladder voiding by combined high frequency electrical pudendal nerve block and sacral root stimulation," *Neurourol Urodyn.*, vol. 27, no. 5, pp. 435-9, 2008.
- [171] F. Mounaim, E. Elzayat, M. Sawan, J. Corcos, and M.M. Elhilali, "New sacral neurostimulation strategy to enhance micturition in paraplegics: Acute dog experiments," in *Proc. 13th Ann. Int. Conf.*, Freiburg, 2008, pp. 22-24.
- [172] M. Hassouna, J.S. Li, and M.M. Elhilali, "Dog as an animal model for neurostimulation," *Neurourol Urodyn.*, vol. 13, no. 2, pp. 159-67, 1994.
- [173] Yunlei Li and Jin Liu, "A 13.56 MHz RFID transponder front-end with merged load modulation and voltage doubler-clamping rectifier circuits," in *Circuits and Systems. ISCAS 2005. IEEE International Symposium on*, Kobe, 2005, pp. 5095-5098.
- [174] G.K. Balachandran and R.E. Barnett, "A 110 nA Voltage Regulator System With Dynamic Bandwidth Boosting for RFID Systems," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 41, no. 9, pp. 2019-2028, Sept. 2006.
- [175] A. Ba, E. Schneider, A.M. Abdel-Karim, M. Sawan, and M.M. Elhilali, "Implantable dual stimulator to recuperate the bladder functions: Chronic experiments in dogs," in *7th ann. Conf. Int'l Functional Electrical Stimulation Society, IFESS*, Ljubljana, 2002.
- [176] S. Nicolson and Khoman Phang, "Step-up versus step-down DC/DC converters for RF-powered systems," in *Circuits and Systems. ISCAS. Proceedings of the International Symposium on*, Vancouver, 2004, pp. V-900- V-903.
- [177] F. Mounaim, M. Sawan, and M. El-Gamal, "Fully-integrated inductive power recovery front-end dedicated to implantable devices," in *Biomedical Circuits and Systems Conference. BioCAS. IEEE*, Baltimore, 2008, pp. 105-108.

- [178] F. Mounaim, M. Sawan, and M. El-Gamal, "Integrated inductive power and data recovery front-end dedicated to implantable devices," in *Biomedical Circuits and Systems Conference. BioCAS. IEEE*, Beijing, 2009, pp. 229-232.
- [179] Y.-H. Lam, W.-H. Ki, and C.-Y. Tsui, "Integrated Low-Loss CMOS Active Rectifier for Wirelessly Powered Devices," *Circuits and Systems II: Express Briefs, IEEE Transactions on*, vol. 53, no. 12, pp. 1378-1382, Dec. 2006.
- [180] M. Ghovanloo and K. Najafi, "Fully integrated wideband high-current rectifiers for inductively powered devices," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 39, no. 11, pp. 1976-1984, Nov. 2004.
- [181] Jianyun Hu and Hao Min, "A low power and high performance analog front end for passive RFID transponder," in *Automatic Identification Advanced Technologies, Fourth IEEE Workshop on*, Buffalo, 2005, pp. 199-204.
- [182] Kei Eguchi, Takahiro Inoue, Hongbing Zhu, Shinya Terada, and Fumio Ueno, "Design of a Charge-Pump Type AC-DC Converter for RF-ID Tags," in *Communications and Information Technologies. ISCIT. International Symposium on*, Bangkok, 2006, pp. 1203-1206.
- [183] Song Guo and Hoi Lee, "An Efficiency-Enhanced Integrated CMOS Rectifier with Comparator-Controlled Switches for Transcutaneous Powered Implants," in *Custom Integrated Circuits Conference. CICC. IEEE*, San Jose, 2007, pp. 385-388.
- [184] G. Bawa, Uei-Ming Jow, and M. Ghovanloo, "A high efficiency full-wave rectifier in standard CMOS Technology," in *Circuits and Systems. MWSCAS. 50th Midwest Symposium on*, Montreal, 2007, pp. 81-84.
- [185] S. Mandal and R. Sarpeshkar, "Low-Power CMOS Rectifier Design for RFID Applications," *Circuits and Systems I: Regular Papers, IEEE Transactions on*, vol. 54, no. 6, pp. 1177-1188, June 2007.

- [186] E. Sackinger et al., "A 5-V AC-Powered CMOS Filter-Selectivity Booster for POTS/ADSL Splitter Size Reduction," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 41, no. 12, pp. 2877-2884, Dec. 2006.
- [187] Chow Yee Lim, Y.C. Liang, G.S. Samudra, and N. Balasubramanian, "A CMOS Compatible Smart Power Synchronous Rectifier," in *Power Electronics Specialists Conference. PESC. 37th IEEE*, Jeju, 2006, pp. 1-5.
- [188] H. Nakamoto et al., "A Passive UHF RF Identification CMOS Tag IC Using Ferroelectric RAM in 0.35- μ m Technology," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 42, no. 1, pp. 101-110, Jan. 2007.
- [189] T. Umeda et al., "A 950 MHz rectifier circuit for sensor networks with 10 m-distance," in *Solid-State Circuits Conference. Digest of Technical Papers. ISSCC. IEEE International*, San Francisco, 2005, pp. 256-597.
- [190] R. Chebli and M. Sawan, "Fully Integrated High-Voltage Front-End Interface for Ultrasonic Sensing Applications," *Circuits and Systems I: Regular Papers, IEEE Transactions on*, vol. 54, no. 1, pp. 179-190, Jan. 2007.
- [191] S. Finco, A.P. Casimiro, P.M. Santos, P. Tavares, and M.I. Castro Simas, "High performance NMOS active Zener and rectifier diodes," in *Industry Applications Conference. 36th IAS Annual Meeting. Conference Record of the IEEE*, Chicago, 2001, pp. 658-663.
- [192] S. Hashemi, M. Sawan, and Y. Savaria, "A novel low-drop CMOS active rectifier for RF-powered devices: Experimental results," *Microelectronics J., Int'l Conf. Microelectronics, Digital and Mixed-Signal Circuits and Systems*, vol. 40, no. 11, pp. 1547-1554, Mar. 2009.
- [193] M.M. Ahmadi and G. Jullien, "A full CMOS voltage regulating circuit for bioimplantable applications," in *Circuits and Systems, 2005. 48th Midwest Symposium on*, Cincinnati, 2005, pp. 988-991.

- [194] H. Ballan, M. Declercq, and F. Krummenacher, "Design and optimization of high voltage analog and digital circuits built in a standard 5 V CMOS technology," in *Custom Integrated Circuits Conference, Proceedings of the IEEE*, San Diego, 1994, pp. 574-577.
- [195] A.M. Sodagar and K. Najafi, "Extremely-Wide-Range Supply-Independent CMOS Voltage References for Telemetry-Powering Applications," *Analog Integrated Circuits and Signal Processing*, vol. 46, no. 3, pp. 253-261, March 2006.
- [196] A.M. Sodagar, K. Najafi, K.D. Wise, and M. Ghovanloo, "Fully-Integrated CMOS Power Regulator for Telemetry-Powered Implantable Biomedical Microsystems," in *Custom Integrated Circuits Conference. CICC. IEEE*, San Jose, 2006, pp. 659-662.
- [197] P. Nadeau and M. Sawan, "A flexible high voltage biphasic current-controlled stimulator," in *Biomedical Circuits and Systems Conference. BioCAS. IEEE*, London, 2006, pp. 206-209.
- [198] Uei-Ming Jow and M. Ghovanloo, "Optimization of Data Coils in a Multiband Wireless Link for Neuroprosthetic Implantable Devices," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 4, no. 5, pp. 301-310, Oct. 2010.
- [199] F. Mounaim and M. Sawan, "High-voltage DC/DC converter for high-efficiency power recovery in implantable devices," in *Microelectronics (ICM), 2009 International Conference on*, Marrakech, 2009, pp. 22-25.
- [200] R.E. Barnett and Jin Liu, "An EEPROM Programming Controller for Passive UHF RFID Transponders With Gated Clock Regulation Loop and Current Surge Control," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 43, no. 8, pp. 1808-1815, Aug. 2008.
- [201] J.-P. Curty, N. Joehl, C. Dehollain, and M.J. Declercq, "Remotely powered addressable UHF RFID integrated system," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 40, no. 11, pp. 2193-2202, Nov. 2005.

- [202] I-Jen Chao, Tsai-Heng Su, Chun-Yueh Huang, and Bin-Da Liu, "An Inductively Powered Converter for Implantable Biochemical Sensor Signal Processing System," in *Testing and Diagnosis. ICTD. IEEE Circuits and Systems International Conference on*, Chengdu, 2009, pp. 1-4.
- [203] Yuan Yao, Jie Wu, Yin Shi, and F.F. Dai, "A Fully Integrated 900-MHz Passive RFID Transponder Front End With Novel Zero-Threshold RF–DC Rectifier," *Industrial Electronics, IEEE Transactions on*, vol. 56, no. 7, pp. 2317-2325, July 2009.
- [204] G.K. Balachandran and R.E. Barnett, "A Passive UHF RFID Demodulator With RF Overvoltage Protection and Automatic Weighted Threshold Adjustment," *Circuits and Systems I: Regular Papers, IEEE Transactions on*, vol. 57, no. 9, pp. 2291-2300, Sept. 2010.
- [205] Feng-Fei Ma, Wei-Zen Chen, and Jiin-Chuan Wu, "A Monolithic Current-Mode Buck Converter With Advanced Control and Protection Circuits," *Power Electronics, IEEE Transactions on*, vol. 22, no. 5, pp. 1836-1846, Sept. 2007.
- [206] Chia-Ling Wei, Chun-Hsien Wu, Lu-Yao Wu, and Ming-Hsien Shih, "An Integrated Step-Up/Step-Down DC–DC Converter Implemented With Switched-Capacitor Circuits," *Circuits and Systems II: Express Briefs, IEEE Transactions on*, vol. 57, no. 10, pp. 813-817, Oct. 2010.
- [207] Jifeng Han, A. von Jouanne, and G.C. Temes, "A New Approach to Reducing Output Ripple in Switched-Capacitor-Based Step-Down DC–DC Converters," *Power Electronics, IEEE Transactions on*, vol. 21, no. 6, pp. 1548-1555, Nov. 2006.
- [208] I. Chowdhury and Dongsheng Ma, "Design of Reconfigurable and Robust Integrated SC Power Converter for Self-Powered Energy-Efficient Devices," *Industrial Electronics, IEEE Transactions on*, vol. 56, no. 10, pp. 4018-4028, Oct. 2009.

- [209] Hong Chen et al., "Low-Power Circuits for the Bidirectional Wireless Monitoring System of the Orthopedic Implants," *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, vol. 3, no. 6, pp. 437-443, Dec. 2009.
- [210] Y.K. Ramadass, A.A. Fayed, and A.P. Chandrakasan, "A Fully-Integrated Switched-Capacitor Step-Down DC-DC Converter With Digital Capacitance Modulation in 45 nm CMOS," *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, vol. 45, no. 12, pp. 2557-2565, Dec. 2010.
- [211] F. Mounaim and M. Sawan, "Sacral neurostimulation to induce micturition in paraplegics," US 12/886,552, Sep. 2010.
- [212] M. Sawan, Y. Laaziri, F. Mounaim, E. Elzayat, and M.M. Elhilali, "Electrode-tissues interface: modeling and experimental validation," *Biomedical Materials*, vol. 2, no. 1, pp. S7-S15, Mar 2007.
- [213] F. Mounaim, G. Lesbros, and M. Sawan, "Long-term monitoring of electrochemical parameters from stimulated neural tissues," in *Biomedical Circuits and Systems Conference. BioCAS. IEEE.*, Montreal, 2007, pp. 25-28.
- [214] C.E. Blumer and S. Quine, "Prevalence of spinal cord injury: an international comparison," *Neuroepidemiology*, vol. 14, no. 5, pp. 258-68, 1995.
- [215] T.C. Chai and W.D. Steers, "Neurophysiology of micturition and continence," *Urologic Clinics of North America*, vol. 23, pp. 221-236, 1996.
- [216] A.A. Elabaddy, M. Hassouna, and Elhilali M.M., "Neural stimulation for chronic voiding dysfunction," *Journal of Urology*, vol. 152, pp. 2076-2080, 1994.

ANNEXE A –New Neurostimulation Strategy and Corresponding Implantable Device to Enhance Bladder Functions

Résumé

Afin de tester la nouvelle stratégie de neurostimulation proposée avec des expériences animales en phase chronique, un dispositif de neurostimulation implantable est requis. Cette annexe présente la conception, le test, le prototypage, et l'encapsulation d'un tel neurostimulateur (UroStim8) implémentant cette stratégie de stimulation et utilisant uniquement des composants discrets disponibles commercialement. Le prototype discret est capable de générer des impulsions à une fréquence aussi basse que 18 Hz tout en générant simultanément une forme d'onde alternative à une fréquence aussi haute que 8.6 kHz, et ce sur de multiples canaux. Lorsque tous les étages de stimulation et leurs différentes sorties sont activés avec des fréquences d'impulsions (2 mA, 217 μ s) et de sinusoides de 30 Hz et 1 kHz respectivement, la consommation de puissance totale est autour de 4.5 mA (rms). Avec 50 mW de puissance inductive disponible par exemple et 4.5 mA de consommation de courant, le régulateur haute-tension peut être réglée à 10 V permettant ainsi une stimulation de 2 mA avec une impédance nerf-électrode de 4.4 k Ω . Le nombre effectif de sorties activées et le maximum réalisable des paramètres de stimulation sont limités par l'énergie disponible fournie par le lien inductif et l'impédance des interfaces nerf-électrode. Cette annexe a fait l'objet d'un chapitre de livre qui été publié dans Biomedical Engineering, Trends in Electronics, Communications and Software, InTech.

(The published book chapter is reproduced here)

New Neurostimulation Strategy and Corresponding Implantable Device to Enhance Bladder Functions

Fayçal Mounaïm, *Student Member*, IEEE, and Mohamad Sawan, *Fellow*, IEEE

Polystim Neurotechnologies Laboratory, Dept. of Elec. Eng.
Ecole Polytechnique de Montreal, (QC) Canada

Publication source:

F. Mounaim and M. Sawan, "New neurostimulation strategy and corresponding implantable device to enhance bladder functions," in Biomedical Engineering, Trends in Electronics, Communications and Software, Anthony Laskovski, Ed.: InTech, 2010.

1. Introduction

Spinal cord injury (SCI) is one of the most complex and devastating medical conditions. Its worldwide incidence ranges from 11 to 112 per 100,000 Population [214], [32]. SCI leads to different degrees of dysfunction of the lower urinary tract due to a large variety of possible lesions. Immediately after SCI, flaccid paralysis sets in, followed by the absence of reflexes and a complete loss of sensory and motor control below the level of lesion, rendering the urinary bladder areflexic and atonic. This period, termed spinal shock, can extend from a few days to several months [215]. Most patients with suprasacral SCI suffer from detrusor over-activity (DO) and detrusor sphincter dyssynergia (DSD) [34]. DSD leads to high intravesical pressure, high residual urine, urinary tract infection, and deterioration of the upper urinary tract. In order to recover the voluntary control of micturition, functional electrical stimulation (FES) has been investigated at different sites of the urinary system: the bladder muscle (detrusor), the pelvic nerves, the spinal cord and the sacral nerve roots. Among these, sacral nerve root stimulation is considered the most efficient technique to induce micturition and has been prevalent in clinical practice over the last two decades [216]. Using cuff-electrodes, this technique offers the advantages of a safe and stable fixation of electrodes as well as confinement of the spread of stimulation current within the targeted nerves. However, the detrusor and the external urethral sphincter (EUS) muscles share the sacral nerves as common innervations pathways, and stimulation of the entire sacral root induces contraction of both. Thus, the efficiency of micturition by means of sacral neurostimulation depends on the capability to contract the detrusor without triggering EUS contraction. In order to improve this neurostimulation selectivity, several techniques have been proposed, among which are rhizotomy, and EUS blockade using high-frequency stimulation.

Dorsal rhizotomy consists of selectively severing afferent sacral nerve roots that are involved in pathological reflex arc in suprasacral SCI patients. Rhizotomy abolishes DO, reduces DSD, and prevents autonomic dysreflexia. As a beneficial result, the uninhibited bladder contractions are reduced, the bladder capacity and compliance are increased, urine flow is improved, and consequently the upper urinary tract is protected from ureteral reflux and hydronephrosis. In case of a complete SCI, dorsal rhizotomy is combined with an implantable sacral ventral root stimulator such as the Finetech-Brindley Bladder System (also known as the VOCARE in North America) [162]. In fact, this neurostimulation system is the only

commercialized and FDA-approved solution aiming for micturition in SCI patients [44]. Unfortunately, rhizotomy being irreversible, it has a fundamental disadvantage which is the abolition of sexual and defecation reflexes, as well as sacral sensations if still present in case of incomplete SCI.

High-frequency stimulation can be used to inhibit the contraction of the EUS muscle. However, the mechanism by which the EUS inhibition is obtained is not well understood and three explanations are possible: high-frequency stimulation may stop the propagation of nerve action potentials, may maintain the motor end-plate (neuromuscular junction) in a refractory status, or may fatigue the aimed muscle [164], [165], [166]. Frequencies from 300 Hz to 30 kHz can be used to achieve a complete and reversible nerve conduction block depending on the stimulation amplitude [47], [168], [167], [169]. However, below 1 kHz, a sinusoidal stimulation can generate action potentials at the same or a submultiple rate. Increasing the frequency has the advantage of lowering the amount of injected charge per-phase needed for a complete blockade. A graded blockade can also be achieved as blockade of each axon within the nerve is influenced by its diameter and the stimulation amplitude [165]. If a graded blockade is applied distally in combination with low-frequency stimulation, selectivity with respect to axon diameter can be obtained by adjusting stimulation amplitude [166]. Finally, combining sacral root stimulation with bilateral high-frequency pudendal nerve block led to effective micturition in male cats [170].

The efficiency of high-frequency blockade was studied with dog experiments using a neurostimulator designed by Polystim Neurotechnologies Laboratory [163], [49], [175], [63]. The Polystim's stimulator generated a rectangular waveform combining two frequencies (e.g. 600 Hz and 30 Hz). It is important to point out in this case, that stimulation and blockade are both applied simultaneously at the same nerve site, with the same bipolar electrode. According to Kilgore et al. [164], blockade at 600 Hz frequency with less than 2 mA current is probably due to a muscle fatigue mechanism rather than nerve conduction blockade. The same neurostimulator was also implanted in paraplegic dogs for chronic experiments where it was demonstrated that the combination of low and high frequency stimuli resulted in 45 % reduction in EUS activity and that urine evacuation improved up to 91 % of the mean bladder capacity during the six months of chronic stimulation [50]. The latest Polystim's neurostimulation prototypes using that stimulation strategy were UroStim6 and UroStim7 presented in [158] and [157] respectively.

This chapter first describes a new sacral neurostimulation strategy to enhance micturition, based on nerve conduction blockade using high frequency stimulation as an alternative to rhizotomy. In order to test this strategy in chronic animal experiments, an implantable neurostimulation device is required. Thus, this chapter presents the design, test, prototyping and encapsulation of such neurostimulator (UroStim8) implementing the proposed stimulation strategy and using only commercially available discrete components.

2. New Stimulation Strategy

The proposed multi-site sacral neurostimulation strategy is illustrated in Fig. 1 and based on the following: High-frequency stimulation with an alternating waveform (such as sinusoidal or rectangular) and optimum parameters, induces a blockade of the nerve (motor and/or sensory) activity, that may be complete (all axons) or partial (large diameter axons only). With a complete nerve blockade, the effect would be equivalent to that of rhizotomy while being controlled and totally reversible. With a partial blockade, selective stimulation can be achieved by blocking large axons only.

In order to induce a contraction of the detrusor, a low-frequency (e.g. 30 Hz) pulse current stimulation is applied to S2 sacral nerve(s) (or S1 eventually), unilaterally or bilaterally. Adjusting the stimulation pulse amplitude and width, the degree of contraction can be modulated. In most cases, the EUS contracts as well. The stimulation-evoked EUS contraction may be explained by direct and/or reflex mechanisms due to efferent and/or afferent fibers activation respectively. Both types of EUS activation can be avoided by blocking axons innervating the EUS muscle with high-frequency (> 1 kHz) stimulation. A selective blockade can be applied distally (between the low-frequency stimulation site and the EUS) to inhibit direct EUS activation, while a complete blockade can be applied proximally (between the low-frequency stimulation site and the spinal cord), to inhibit reflex EUS activation. However, reflex EUS activation may involve sacral root(s) other than the one(s) stimulated by the low-frequency waveform. In such case, they should be blocked as well. Anatomically, the lower urinary tract innervations are the same from one animal to another but there is a functional variability. It is possible that one type of EUS activation mechanisms is dominant.

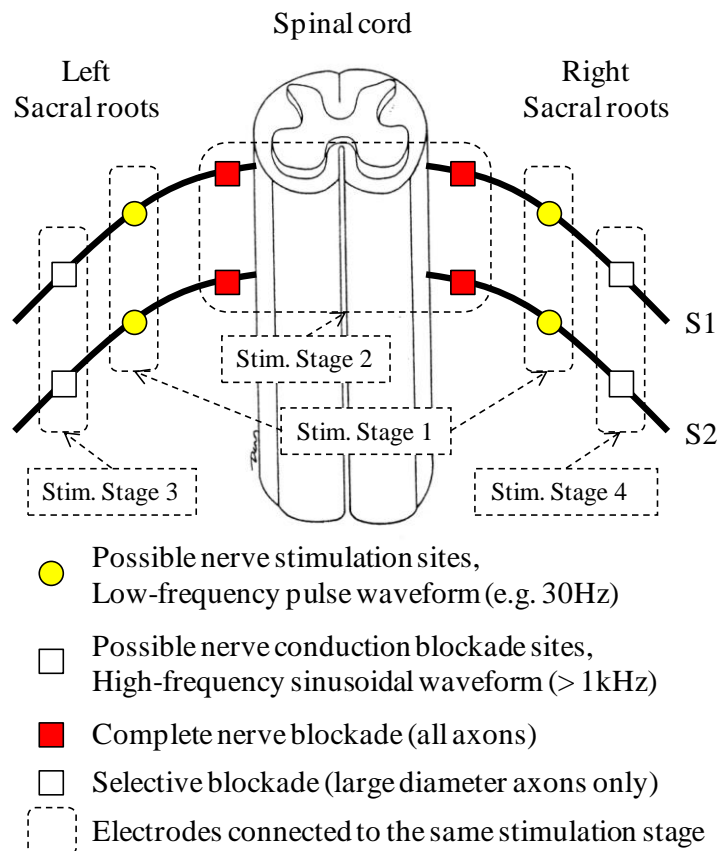


Fig. 1. Proposed multi-sites sacral neurostimulation strategy (dog model)

For illustration purposes, Fig. 1 shows all possible blockade sites, but it is also possible that one blockade site prove to be sufficient. In case of incomplete SCI, conventional sacral nerve stimulation may lead to pain perception. Rhizotomy can be a way to abolish the stimulation-evoked pain but will probably not be considered at the cost of losing important reflexes and sensations if still present. With the proposed stimulation strategy, a complete proximal high-frequency blockade of sensory activity during low-frequency stimulation can inhibit pain sensation as well. Polystim Lab. recently presented preliminary results obtained with this strategy based on a dog model. Acute dog experiments were carried out and EUS blockade has been achieved in 8 animals after spinal cord transection [171], [1]. However, such experiments are not sufficient to validate the strategy especially that spinal shock generally lasts several weeks after SCI. Chronic experiments are mandatory in order to evaluate the long-term efficiency. This obviously requires a custom implantable neurostimulator that implements the proposed strategy,

and will be capable of generating conventional stimulation waveforms as well as high-frequency sinusoids simultaneously over multiple channels.

3. Discrete Implantable Neurostimulator

3.1 Neurostimulator Architecture

The block diagram of Fig.2 illustrates the architecture of the implantable neurostimulator UroStim8 dedicated to the new stimulation strategy. The neurostimulator has been designed with commercially available off-the shelf components. The control unit is one of the latest generation of Field Programmable Gate Arrays (FPGA) that presents advantageous low-power and small-scale features (Igloo, ACTEL). This FPGA also offers an In-Sytem Programming (ISP) feature that would allow (wired) subsequent code updates even after encapsulation of the neurostimulator. Such option was not possible with anti-fuse FPGAs used in previous prototypes (Ex, ACTEL) leading to the assembly of a new prototype for each new code to be tested. With near-field inductive coupling of spiral antennas, energy and data are wirelessly transmitted through the skin to the implanted stimulator using an external controller. The inductive coupling frequency used in previous prototypes was 20 MHz, but to comply with the Industrial, Scientific and Medical (ISM) radio band, it is reduced to 13.56 MHz. This frequency is chosen taking into account the coupling attenuation through the skin tissues and the spiral inductors characteristics. The Power Recovery stage rectifies and filters the inductive carrier signal to provide different regulated power supplies to the stimulator. The Data Recovery stage demodulates the 600 kHz On-Off Keying (OOK) modulated carrier to provide Manchester-coded data to the FPGA. As soon as the inductive energy is present and the power supply sufficient, the FPGA starts Manchester decoding to extract data at 300 Kbps and a synchronized clock at 300 kHz. Transmission data frames are sent cyclically until the FPGA acknowledges that a valid one is received without errors using a low power and short-range 1 kbps RF uplink at 433 MHz. Depending on the received instruction and parameters, a specific mode is executed. This could be a stimulation mode where one or multiple Stimulation Stages outputs can be activated with chosen parameters, or a telemetry mode where impedance module and phase of each electrode-nerve interface (ENI) can be measured at a chosen frequency. Even though all stimulation stages are similar and can generate any waveform to a certain extent, Stimulation Stage 1 is dedicated to the low-frequency pulse waveform while Stages 2 to 4 are dedicated to the high-frequency

sinusoidal waveform. The stimulation frequency is common to Stages 2 to 4 but the stimulation current amplitude can be adjusted independently. The synchronized clock extracted from the Manchester-coded data was used as a time base for stimuli generation in previous neurostimulators. However, this clock suffers from time jitter due to inductive noise during data demodulation. Timing is very important as for conventional biphasic stimulation for example, positive and negative phases must have the same duration so that total charge injection into the ENI is null. The oscillator in Fig. 2 is a low power component that brings a simple solution to this problem. Frequency of oscillation is adjusted with one resistance and an internal divider setting. The oscillator is activated for stimuli generation only and provides a stable clock of 300 kHz that can be eventually increased or decreased (hardware modification, not through the FPGA) depending on the available inductive power and the desired stimulation parameters.

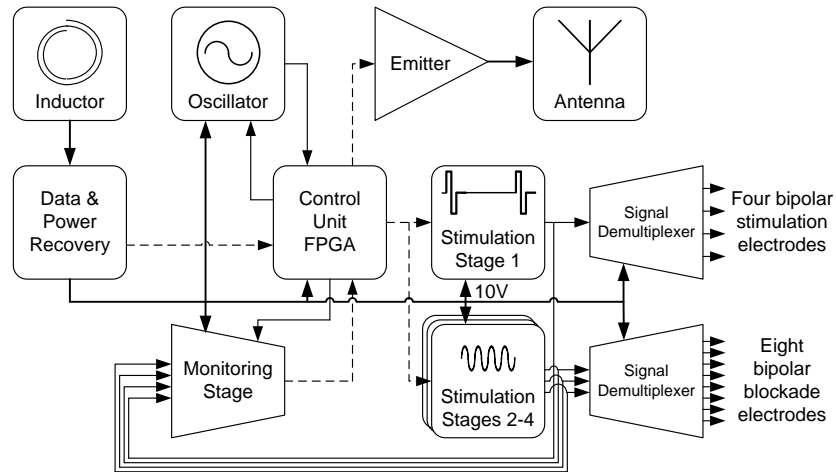


Fig. 2. Architecture of the UroStim8 neurostimulator dedicated to the new strategy

3.2 Power and Data Recovery

The neurostimulator front-end is responsible for power and data recovery as shown in Fig.3. Inductive energy transmitted by the external controller is recovered by the implanted stimulator using a parallel LC network resonating at the same frequency. Inductance L is a 3-turn spiral antenna that is printed on a thin and flexible PCB with external diameter of less than 4 cm and a trace width of 1 mm to reduce the series resistance. Capacitance C is made of parallel combinations of ceramic NPO capacitors that offer high Q and high temperature stability. The capacitors are also specified for 100 V in order to maintain acceptable values at high voltages and

high frequency. Ctune is a miniature variable capacitor that allows fine tuning of the resonant frequency to recover maximum energy with respect to the average power consumption of the implant. The voltage across the resonating LC network is an alternating signal that may exceed 60 V peak-to-peak in case of a high inductive coupling and a weak load. This signal is rectified with diodes (D1, D2) and filtered with the capacitor Cfilter which can be seen as the energy storage for the implant. Because of such high voltage, this capacitor has been chosen with a compromise between voltage specification (50 V), capacitance value (6.8 μ F), and physical dimensions. When inductive coupling is suddenly interrupted, reverse currents may occur, leading to negative voltages at the input of the first regulator (Fig.3). Diode D4 protects the circuit from such situations.

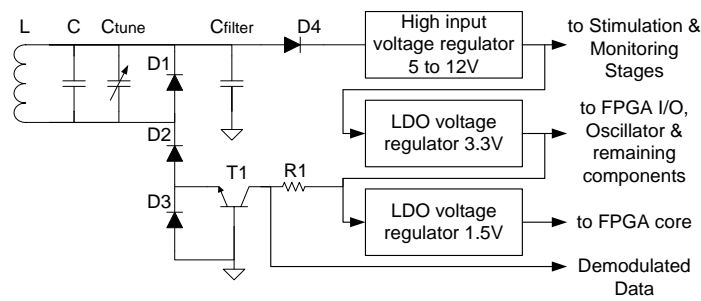


Fig. 3. Power and data recovery in UroStim8

As shown in Fig.3, three linear regulators provide different power supply voltages to the neurostimulator. The first one is adjusted between 5 and 12 V for the supply of current sources and the analog supply of CMOS switches in the Stimuli Stages (Fig.4). This regulator can tolerate high input voltages up to 80 V. The second regulator provides 3.3 V that is the main supply used by the FPGA Input/Outputs buffers, the DAC, the logic supply of CMOS switches in the Stimuli Stages, and the remaining components. This regulator provides a Power-OK (POK) signal that indicates to the FPGA that the 3.3 V supply is available and well regulated. No stimulation will be started unless the POK signal is high. Finally, the third supply of 1.5 V is used by the FPGA core only to reduce its power consumption.

To protect the system from a high induced voltage, power recovery circuits use voltage clipping, Zener diodes or shunt regulators [60], [175], [62], [173], [174]. In previous neurostimulators, a shunt regulator was adjusted to be able to provide the required voltage supply

in the worst case that is maximum stimulator current consumption and minimum available inductive energy. However, except in this case, it is not an efficient solution because the shunt regulator simply short-cuts the excess current. With the high input voltage of the first regulator, there is no need for voltage limiting, and the excess of inductive energy translates to voltage instead of current. Voltage is indirectly limited by the maximum available inductive energy and the minimum stimulator current consumption. Compared to the zener shunt regulator, it is a more efficient solution that also allows recovering high voltage supply for stimulation without using step-up DC/DC converters. For data recovery, the OOK demodulator is a simple envelope detector which is implemented as an amplification of small variations across diode D3 that is stacked in series between the rectifier diodes (D1, D2) and the common ground. These variations are due to the carrier modulation and are amplified with the NPN transistor T1 in a common-base configuration. A pull-up resistor R1 limits the current when the demodulated data signal is low but also limits its rising time. The design simplicity of this demodulator is the reason behind the choice of such modulation scheme for data transmission. However, the OOK modulation turns-off the coupling carrier with a duty cycle of around 50 % for each Manchester-coded bit. Consequently, inductive energy is wasted because of the simultaneous data transfer. Now that an oscillator provides a stable clock, the recovered clock is not needed anymore for stimuli generation. Thus, as soon as the FPGA acknowledges to the external controller a valid transmission, the downlink data transfer is stopped while keeping the inductive coupling. That way, more inductive energy is available for stimulation or telemetry.

3.3 Stimulation Stages

UroStim8 neurostimulator has 4 stimulation stages. As presented in Fig.4, Stage 1 is dedicated to the low-frequency pulse stimulation, offers 4 bipolar outputs, and includes an 8-bit Digital to Analog Converter (DAC), an Operational Amplifier (OpAmp) used as a current source, as well as CMOS analog switches for biphasic stimulation and outputs multiplexing. The four outputs of Stage 1 share the same frequency and can be activated individually or in any combination. Even though meant for simultaneous stimulation, the four low-frequency pulse outputs are sequentially activated with a small delay to avoid cumulative power consumption load peaks. Thus, pulse amplitude can be programmed independently which is important because the impedance of the cuff-electrodes may be different. Before each stimulation pulse, the FPGA sends the amplitude code to the DAC that provides a proportional voltage V_{DAC} between 0 and

a reference voltage of 1.2 V. This voltage is then converted into current by the OpAmp and resistance Res1 that operates as a current source. Constant current is injected into the nerve via CMOS analog switches that enables reversing the current for biphasic stimulation. The stimulation current is equal to $I_{stim} = V_{DAC1} / Res1$, as long as the OpAmp is not saturated. Resistance Res1 has been chosen equal to 600 Ω to provide a maximum current of 2 mA (1.2 V/600 Ω). For an ENI impedance of 1 k Ω , a voltage supply of 3.3 V would have been sufficient for the OpAmp. However, previous chronic animal experiments proved that the ENI impedance may become higher than 4 k Ω leading to lower stimulation currents because of the OpAmp saturation. Hence, its voltage supply can be increased up to 12 V so that a current of 2 mA could be injected into an ENI impedance up to 5.4 k Ω .

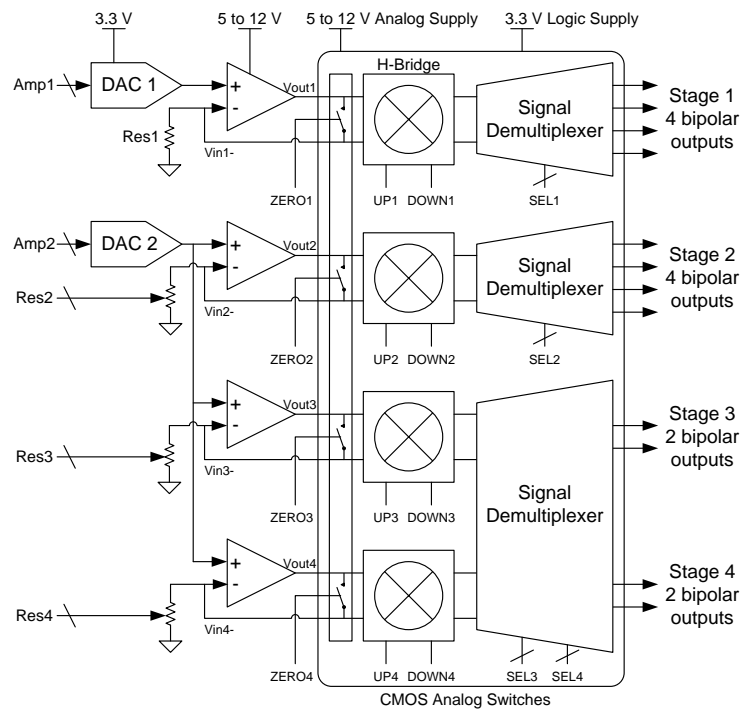


Fig. 4. Stimulation stages in UroStim8

Stimulation Stages 2 to 4 share the same DAC that will generate the sinusoidal waveform required for nerve conduction blockade. They offer 8 bipolar outputs that are grouped according to the stimulation strategy (Fig.1). For the three groups of outputs, the blockade amplitude can be adjusted independently through digital potentiometers Res2 to 4. The stimulation stages are controlled by the FPGA similarly but separately. Signals UP and DOWN sets the current

direction with an H-Bridge that is made of four switches mounted as a mixer. Signal ZERO controls a fifth switch that shortcuts the OpAmp output with its negative input before activating one of the UP or DOWN signals. That way, before and after each pulse, the same voltage is applied on both electrodes (of each bipolar output) before releasing the ZERO switch [157]. The output CMOS analog switches are critical elements. If they must transmit currents under voltages as high as 12 V, they still need to be controlled by 3.3 V signals directly from the FPGA. Thus, they have been chosen with dual power supplies: a logic supply of 3.3 V and an analog supply up to 12 V.

3.4 Telemetry

The goal of the implemented telemetry is to verify the capacity of the implant to stimulate each connected nerve. Thus, it is important to monitor the load impedance presented by each ENI as it must not be too high for the desired stimulation current [212], [161].

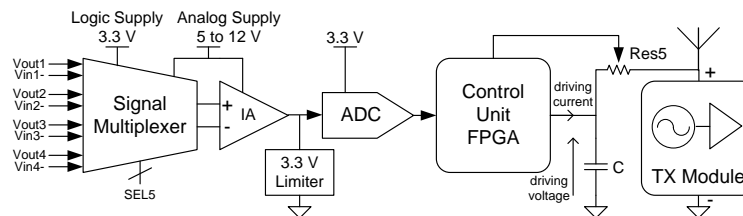


Fig. 5. Telemetry in UroStim8

The neurostimulator has a total of 12 bipolar outputs. Making use of the demultiplexers already present in the stimulation stages, monitoring can be done at the current source OpAmp output of each stage by activating one single bipolar output at a time. As shown in Fig.5, the four differential OpAmp outputs voltages are multiplexed, differentially measured with an instrumentation amplifier and then sampled with an Analog to Digital Converter (ADC) before being sent to the FPGA. The stimulus used for AC impedance measurement is a sinusoidal waveform that each stimulation stage is capable of generating. After a programmable number of cycles, the maximum amplitude and zero-crossing time of the voltage difference across the ENI, are used with the programmed stimulation parameters to estimate the impedance module and phase respectively. Once these measurements are ready, they are sent to the external controller thanks to a miniature transmission module. It is an RF emitter oscillating at 433 MHz and OOK

modulated at 1 kHz. The transmission range can be adjusted with a digital potentiometer (Res5) that limits the driving current.

4. Results

The complete UroStim8 neurostimulator prototype has been assembled on a large breadboard for design and tests. Table 1 presents the achieved stimulation parameters and Fig. 6 presents different oscilloscope screen captures. Fig. 6a shows the low-frequency pulse stimulation waveform generated by Stimulation Stage 1. Single-end outputs are probed by oscilloscope channels Ch1 and Ch2 respectively. The differential output (Ch1-Ch2) is shown by the Math curve (M). Control signals ZERO1 and UP1 (according to Fig. 4) are probed by channels Ch3 and Ch4 respectively. The waveform is not a conventional biphasic one but rather an alternating monophasic waveform as proposed in [157]. Fig. 6b shows the Stimulation Stage 1 OpAmp's output Vout1 (Ch1) when all four bipolar outputs are activated. Ch2 to 4 probe three of them (single-ends only). Stimulation on the four outputs is not "truly" simultaneous but rather alternated with a small delay between pulses. This has the advantage of avoiding large current consumption peaks but also allowing different pulse amplitudes for each output. Fig. 6c and 6d show the high-frequency sinusoidal waveform at the minimum and maximum achieved frequencies respectively. For both figures, single-end outputs are probed by Ch1 and Ch2, control signals UP and DOWN (according to Fig. 4) by channels Ch3 and Ch4 respectively, while the differential output is shown by the Math curve (M).

Table 1. UroStim8 measured stimulation parameters

Waveform	Pulse			Sinusoid	
Parameters	Amp.	Width	Frequency	Frequency	Amp.
Max	2 mA	217 μ s	8.9 kHz (with min width) 1 kHz (with max width)	8.6 kHz	2 mA
Min	0	3.39 μ s	18 Hz	1 kHz	0
Resolution	8 μ A	Time resolution = 3.39 μ s (clock = 295 kHz)			8 μ A

A normalized half-period of the waveform is stored as a map table of 1024 amplitude samples. To change the frequency of stimulation, the map table is read with a memory address

step as it is scanned with the 300 kHz clock. The general equation determining the digitally programmed sinusoidal frequency is given by equation (1).

$$Frequency = 300kHz * \left(\frac{2*1024}{F+7} + 5 \right)^{-1} \quad (1)$$

where F is the decimal equivalent of a programmable 6-bit binary code. As the frequency is increased, the resulting total number of amplitude steps is reduced from more than 256 ($=2*1024/8$) to less than 32 ($=2*1024/64$). Any other stimulation waveform and/or mapping strategy can be easily implemented by reprogramming the FPGA.

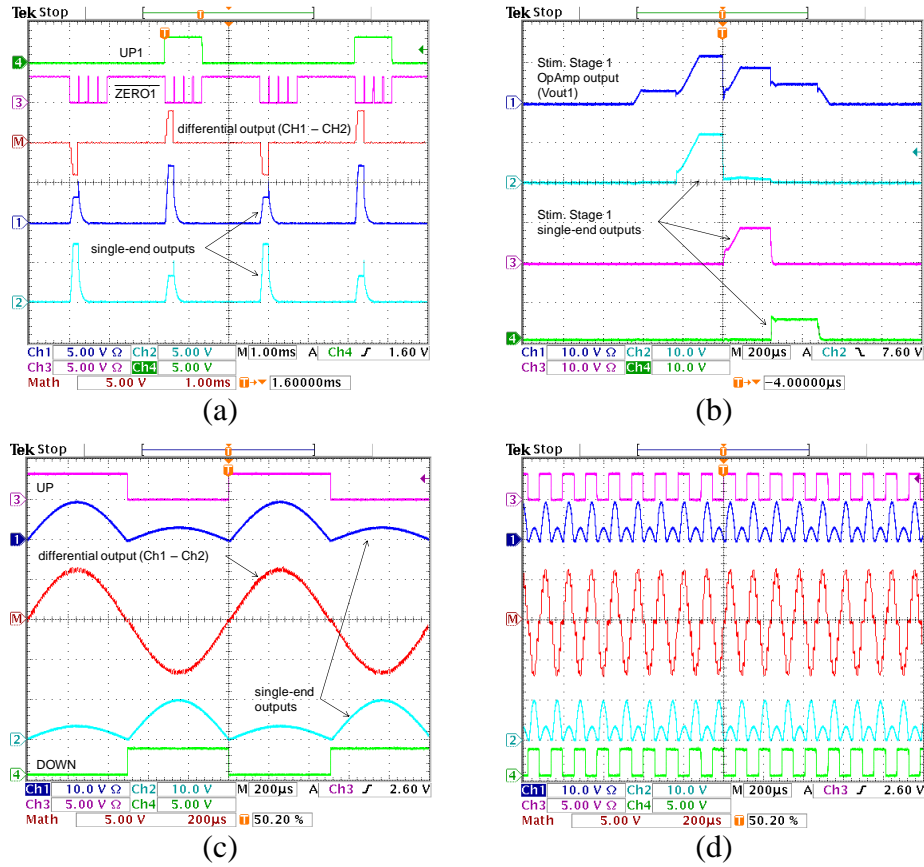


Fig. 6. Oscilloscope captures showing (a) alternating monophasic stimulation waveform and control signals, (b) Stimulation Stage 1 OpAmp output and three single-ends outputs, and sinusoidal waveform at (c) 1 kHz and (d) 8.6 kHz frequencies

Table 2 presents the measured system total current consumption at different conditions. With all stimulation stages and all their outputs activated, total system current consumption is 4.54 mA (rms) at 30 Hz pulse (2 mA, 217 μ s) and 1 kHz sinusoidal frequencies. For Stimulation Stages 2-4, 1 mA current is distributed over outputs of each stage. Thus, stimulation parameters must be adjusted taking into account the available inductive power energy. The FPGA core current consumption in this prototype is less than 100 μ A.

Table 2. UroStim8 measured system total current consumption (rms) with following stimulation conditions: Stage 1 (2 mA, 217 μ s); Stages 2-4 (1 mA each, current is distributed over outputs of each stage)

Conditions		Current consumption mA (rms)
Stimulation Stage 1	Stimulation Stages 2-4	
OFF	OFF	1.83
30 Hz	OFF	2.12
1 kHz	OFF	4.59
30 Hz	1 kHz	4.54
30 Hz	8.6 kHz	5.33
1 kHz	8.6 kHz	7.80

UroStim8 neurostimulator's printed circuit board have been designed, fabricated and assembled as shown in Fig. 7. UroStim8's PCB is 38 mm diameter and can host a FPGA in 12x12 Fine Pitch Ball Grid Array (FBGA) of 13x13 mm dimensions and 1 mm pitch. Because of the relatively large number of discrete components and the limited space, the design of such PCB is challenging. It required eight PCB layers and numerous blind vias for a complete routing of the system. For chronic animal implantation, the prototype will be encapsulated in two layers of different materials. The first layer is a rigid epoxy that protects the implant from infiltration of fluids and offers a reliable isolation for the electronic components. The second layer is a biocompatible silicone that offers a soft contact for corporal tissues. Encapsulation is done using custom made Teflon or aluminum moulds. Fig. 8 shows the targeted encapsulation dimensions for the neurostimulator. The encapsulated UroStim8 will be thinner than previous prototypes that had embedded batteries (10 mm compared to 16 mm).

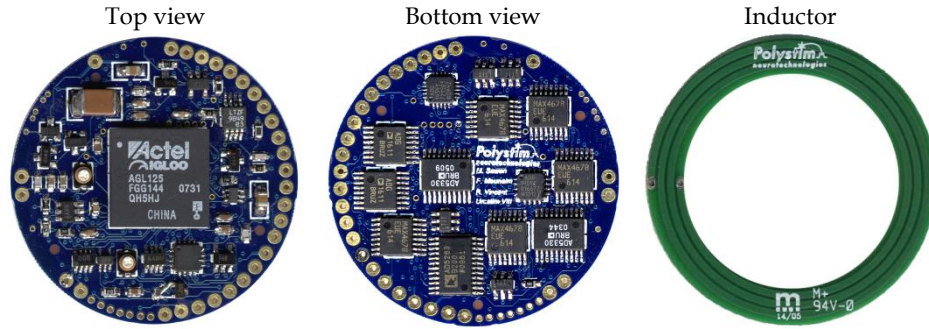


Fig. 7. UroStim8 printed circuit board

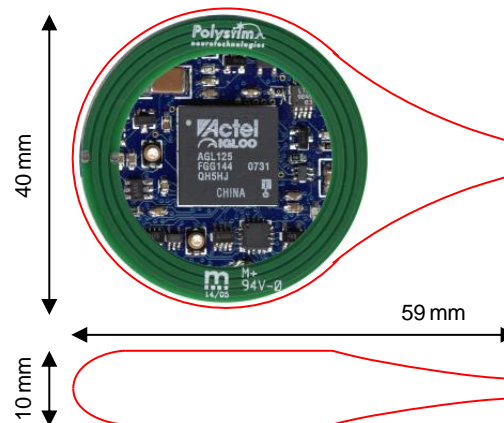


Fig. 8. UroStim8 encapsulation dimensions

5. Conclusion

This chapter presented a new sacral neurostimulation strategy to enhance micturition in spinal cord injured patients. In order to carry-on chronic animal experiments, a discrete implantable neurostimulator has been designed implementing the proposed stimulation strategy and using commercially available discrete components. Measurements and prototyping results were presented. The discrete prototype is capable of generating a low frequency pulse waveform as low as 18 Hz with a simultaneous high frequency alternating waveform as high as 8.6 kHz, and that over different and multiple channels. With all stimulation stages and all their outputs activated, total system current consumption is around 4.5 mA (rms) at 30 Hz pulse (2 mA, 217 μ s) and 1 kHz sinusoidal frequencies. In the same conditions, using a sinusoidal stimulation at the highest frequency of 8.6 kHz, increases current consumption up to 7.8 mA. With 50 mW of

available inductive power for example and 4.5 mA current consumption, the high voltage regulator can be set to 10 V allowing 2 mA stimulation of 4.4 k Ω electrode-nerve impedance. However, with 7.8 mA current consumption, the high voltage regulator will have to be set to 6 V reducing the maximum possible stimulation current to 1 mA for a 4.4 k Ω electrode-nerve impedance. Thus, the effective number of activated outputs and the maximum achievable stimulation parameters are limited by the available energy provided by the inductive link and the impedance of the electrode-nerve interfaces. Future developments will include chronic animal experiments after full characterization of the encapsulated and implanted neurostimulation prototype, taking into account the resulting inductive link efficiency.

6. Acknowledgement

Authors would like to acknowledge the financial support from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Microsystems Strategic Alliance of Quebec (ReSMiQ), and the Canada Research Chair on Smart Medical Devices. Also, thanks are due to all Polystim's members and students that have participated in the design of the UroStim8 prototype and to Laurent Mouden for its assembly.