

Transcraniële Magnetische Stimulator voor Muizen: Softwareontwerp

BACHELOR AFSTUDEERTHESIS
TU DELFT - ELECTRICAL ENGINEERING

Auteurs:

Arman Naseri Jahfari, 4036735
Efraïm Eland, 4170563

Onder toezicht van:

Prof.dr.ir. Wouter Serdijn
Ing. Ali Kaichouhi

In opdracht van Erasmus MC:

Drs. Myrthe Ottenhoff
Dr. Bas Koekkoek

8 juli 2016



ABSTRACT

Deze thesis beschrijft het ontwerp en de implementatie van de software van een transcraniële magnetische stimulator voor muizen. Deze zal door de afdeling Neurowetenschappen van het Erasmus MC gebruikt worden om onderzoek te doen naar de mechanismen en mogelijkheden van transcraniële magnetische stimulatie (TMS). TMS heeft veel potentie om neurologische ziektes te diagnosticeren en te behandelen. Echter is meer onderzoek nodig om TMS beter te begrijpen. Hiervoor is een stimulator voor muizen gemaakt om dit uitvoerige onderzoek mogelijk te maken.

INHOUDSOPGAVE

I	INLEIDING	1
1	INTRODUCTIE	2
2	DOELSTELLING	3
3	THEORIE	4
3.1	Neurowetenschap	4
3.2	Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS)	5
3.2.1	Stimulatie	5
3.2.2	Elektromagnetische inductie	6
3.2.3	TMS Protocollen	6
4	STATE OF THE ART	8
II	PROJECT	9
5	PROGRAMMA VAN EISEN	10
6	OVERZICHT	11
7	SUBSYSTEMEN	13
7.1	Spoel	13
7.2	Hardware	13
7.3	Software	14
III	SOFTWARE	15
8	IMPLEMENTATIE	16
8.1	ATXmega microcontroller	16
8.2	Hiërarchische topologie	17
8.3	FSM	17
8.3.1	Initialisatie	19
8.3.2	Stand-by state	19
8.3.3	Communicatie States	20
8.3.4	Precharge state	22
8.3.5	Pulse states	23
8.3.6	Discharge state	24
8.4	Interrupt Service Routine (ISR)	24
8.4.1	Communicatie	25
8.4.2	Timer	25
8.4.3	Safety systems (ADC interrupt)	25
8.4.4	Safety systems (GPIO interrupt)	26
9	SOFTWARE TEST	27
9.1	Software test	27
9.2	Hardware interface test	28
9.3	Functionele test	28
10	SOFTWARE MANAGEMENT	29

IV CONCLUSIE	31
11 CONCLUSIE	32
12 VERBETERPUNTEN	33
V APPENDIX	34
A BERICHTENTABEL	35
A.1 Parameters instellen	35
A.2 Parameters uitlezen	35
B PROGRAMMA VAN EISEN	37
B.1 Algemene eisen en wensen	37
B.2 Eisen en wensen voor de spoel	38
B.3 Eisen en wensen aan de stimulatie modes	39
B.4 Eisen en wensen voor de hardware	40
B.5 Eisen en wensen voor de software	41
B.6 Eisen en wensen voor de veiligheid	42
Bibliografie	44

Deel I

INLEIDING

INTRODUCTIE

TMS is een relatief nieuwe onderzoeksmethode gebaseerd op magnetische inductie. Hiermee kunnen elektrische stromen opgewerkt worden om hersenactiviteit te stimuleren of juist te inhiberen, aangezien dit een elektrochemisch proces is. Deze methode lijkt veelbelovend om een scala aan hersenaandoeningen te diagnosticeren en te behandelen, zoals zware vormen van depressie en schizofrenie [1][2].

Net als met elke nieuwe technologie moet er afgevraagd worden wat deze nieuwe techniek kan bieden, die huidige, geaccepteerde methodes niet kunnen. TMS onderscheidt zich door niet-invasief en pijnloos, neurale activiteit te meten en de mogelijkheid te bieden, om een groter spectrum aan neuropsychiatrische aandoeningen te behandelen [3][4]. Echter, is de exacte werking van het onderliggende mechanisme achter TMS nog onbekend [5]. Er is meer onderzoek nodig om zowel het elektronische systeem (de magnetische stimulator) voor TMS te verbeteren, als het ontwikkelen van een systematische aanpak om meetresultaten, verkregen door TMS, te vertalen naar een juiste diagnose of behandeling. De ontwikkeling van een TMS systeem om op muizen te testen is hierin belangrijk, om meer inzicht te krijgen in de werking van TMS, voordat deze op mensen wordt toegepast.

In deel i: Project, zal het doel van het algehele project vastgesteld worden. Verder zal er achtergrondinformatie gegeven worden omtrent neurologie en elektromagnetische inductie, om het nut van een magnetische stimulator verder te motiveren. Vervolgens zal in deel ii: Systeem een top-level overzicht gegeven worden van het systeem, met bijbehorende subsystemen.

Deel iii: Software zal de focus van dit verslag bevatten; de software aansturing van de magnetische stimulator. Hierin zal de topologie en een gedetailleerde implementatie van de software worden uitgelegd. Tot slot zal er geëindigd worden met een samenvatting van het ontwerp en aanbevelingen voor toekomstige ontwikkelingen van de stimulator.

DOELSTELLING

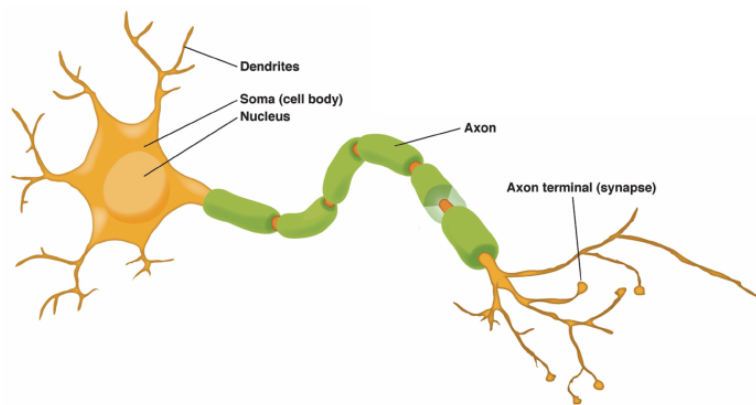
TMS is al beschikbaar voor behandelingen tegen depressie en migraine. Deze zijn goedgekeurd door de FDA[6], de instantie die de kwaliteit van voedsel en medicijnen (in de breedste zin) in de Verenigde Staten waarborgt. Echter zal met meer onderzoek, beter begrip van het achterliggende mechanisme verkregen kunnen worden, waardoor meer aandoeningen gediagnosticeerd en behandeld kunnen worden. Het wordt ethisch niet veilig geacht om dit in mensen te doen. Daarom is er vraag naar een dergelijk systeem in muizen, waarop geëxperimenteerd kan worden. Zoals in deel ii:Systeem duidelijk zal worden, zal dit neerkomen op het miniaturiseren van de spoel. Daarnaast zal de spoel aangestuurd worden door zelfontworpen hardware en software. De doelstelling is:

Ontwerp in 10 weken een transcraniële magnetische stimulator voor muizen, waarmee de mechanismen achter TMS onderzocht kunnen worden.

THEORIE

3.1 NEUROWETENSCHAP

Neurowetenschap houdt zich bezig met alle aspecten van het zenuwstelsel. Binnen dit project is vooral de tak cognitieve wetenschap belangrijk, omdat we met TMS inzicht willen krijgen in hoe cognitieve (communicatie)processen plaatsvinden in het menselijk brein. Deze bevat ongeveer 86 miljard neuronen. Elk neuron bestaat uit een cellichaam, dendrieten en een axon, zoals in figuur 2 te zien is. Het cellichaam bevat de nucleus, de bestuurskamer van de cel.

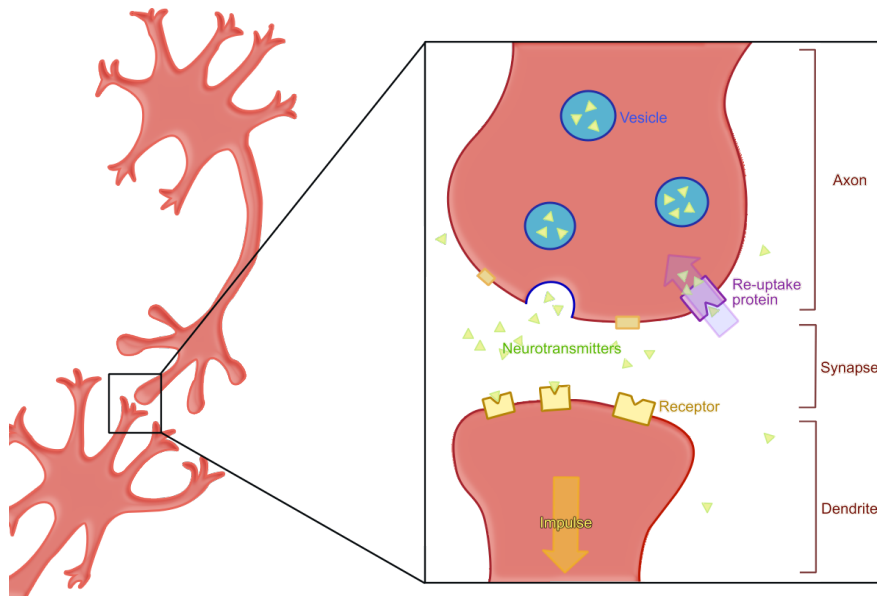


© 2000 UTHSCH

Figuur 2.: Een neuron bestaat uit een nucleus, axon en dendrieten. [7]

Verbonden neuronen kunnen elektrochemische signalen doorgeven. De axon verzendt hierbij een signaal en een dendriet ontvangt deze. Tussen de axon en dendriet is een minuscule ruimte, de synaps, waarover signalen overgedragen kunnen worden. Wanneer een elektrische stroom het uiteinde van een axon bereikt, zullen neurotransmitters vrijkomen die de synaps oversteken om uiteindelijk ontvangen te worden door een dendriet. Hier zal onder invloed van de neurotransmitters weer een potentiaal en een bijbehorende elektrische

stroom ontstaan, waardoor het signaal verder kan propageren. Dit is grafisch weergegeven in figuur 3



Figuur 3.: Neurotransmitters steken o.i.v. een elektrische stroom, de synaps over. De axon verzendt en een dendriet ontvangt.

3.2 TRANSCRANIËLE MAGNETISCHE STIMULATIE (TMS)

Elektrofysiologie, de studie van de elektrische eigenschappen van cellen en weefsels, ontstond in 1771 met de ontdekking van spierstimulatie via elektriciteit door de Italiaanse arts en natuurkundige, Luigi Galvani. De ontwikkelingen in deze tak van wetenschap hebben geleid tot de eerste robuuste en niet-invasieve hersenstimulator, ontwikkeld door Anthony Barker in 1985. [8]

In tegenstelling tot invasieve technieken zoals Transcraniële Elektrische Stimulatie(TES) en Diepe Hersenstimulatie(Engels: Deep Brain Stimulation, afgekort DBS) is TMS een relatief veilige en pijnloze methode om elektrofysiologisch, de hersenen te stimuleren. Deze techniek kan gebruikt worden om hersenschade en hersenaandoeningen te diagnosticeren en te behandelen door via het zenuwstelsel, de verbinding tussen hersenen/ruggenmerg en een spier te analyseren.[5]

3.2.1 Stimulatie

TMS is gebaseerd op het principe van elektromagnetische inductie, waarbij een sterke elektromagnetische golf door de schedel heen voortbeweegt, zonder significant uit te dempen. Deze puls genereert een secundair elektrisch veld, dat een actiepotentiaal in een neuron kan veroorzaken door de Natrium-kaliumpomp. [9] Bij een actiepotenti-

aal die hoog genoeg is, zal een neuron in geleiding gaan en dus een signaal afgeven.

3.2.2 *Elektromagnetische inductie*

Het principe achter TMS is gebaseerd op elektromagnetische inductie. De wet van Faraday (1), laat zien dat een tijd variërend magnetisch veld door een gesloten lus, resulteert in een ruimtevariërend elektrisch veld in tegengestelde richting.

$$\nabla \times E = -\frac{\partial B}{\partial t} \quad (1)$$

In het geval van TMS, wordt de gesloten lus door hersenweefsel gevormd en worden de geïnduceerde stromen in dit weefsel, o.i.v. van het ruimtevariërende elektrische veld, eddystromen genoemd. Deze stromen hebben dezelfde richting als het elektrische veld en dus tegengesteld aan de primaire stroom die het tijdsvariërende magnetische veld in eerste instantie heeft opgewekt.

Het magnetische veld is enkel afhankelijk van het stroompad van deze primaire stroom, wat volgt uit de wet van Biot-Savart (2):

$$d\mathbf{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{Id\ell \times \hat{\mathbf{r}}}{r^2} \quad (2)$$

Uit deze twee wetten volgt dat het plaatsen van een spoel bovenop het hoofd van de muis, een elektrisch veld en dus een stroom zal genereren in de hersenen en dat de distributie van het magnetische veld en dus ook het elektrische veld, afhangen van de geometrie van de spoel.

3.2.3 *TMS Protocollen*

Er worden verschillende TMS protocollen gebruikt. Elk protocol heeft specifieke voordelen in verschillende toepassingen binnen TMS.

3.2.3.1 *Single Pulse TMS*

Bij een Single Pulse TMS, wordt een enkele puls gegenereerd die sterk genoeg is om een actiepotentiaal te veroorzaken in een neuron. Als de gestimuleerde neuron zich in de motorcortex bevindt, zal dit leiden tot spieractiviteit. In dat geval wordt een actiepotentiaal een motor evoked potential (MEP) genoemd.

3.2.3.2 *Paired Pulse TMS*

In Paired Pulse TMS, worden twee verschillende stroompulsen gegenereerd, met een bepaald interval ertussen (Interstimulus Interval). Dit wordt gebruikt om inhibitie- en excitatie eigenschappen van neuronen te onderzoeken. Bijvoorbeeld d.m.v. een stroompuls die leidt

tot een potentiaal onder de benodigde MEP, gecombineerd met een stroompuls boven de MEP. [10]

3.2.3.3 *Repetitive TMS (rTMS)*

Vroeger werden vooral de twee voorgenoemde protocollen gebruikt. Door ontwikkelingen in magnetische stimulators is rTMS mogelijk geworden. Hierbij wordt een trein aan pulsen geleverd met een constante frequentie. [11]

3.2.3.4 *Monofasisch & Bifasisch*

De golfvorm waarmee gestimuleerd wordt, kan ook variëren. Huidige TMS apparaten kunnen twee soorten golfvormen genereren; monofasisch en bifasisch. Bij monofasisch is de golfvorm een kwart sinusgolf, wat voor een enkele stimulatie zorgt en bij bifasisch een volledige sinusgolf, waardoor een puls meerdere keren zal stimuleren, omdat het magnetische veld vaker varieert. [12]

3.2.3.5 *Bijwerkingen*

Alhoewel TMS over het algemeen als veilig wordt beschouwd, kan in een zeldzaam geval een epilepsie aanval veroorzaakt worden. Ook zijn er onderzoeken die beweren dat TMS op lange termijn gevaarlijk is.[13] Meer onderzoek is nodig om ook de mogelijke bijwerkingen te kunnen vaststellen en voorkomen.

STATE OF THE ART

De huidige stand qua TMS software, is toegespitst op het lokaliseren van het stimulatiepunt op het hoofd en het positioneren van de spoel[14]. Er wordt een hoofdmodel van de patiënt m.b.v. bijvoorbeeld MRI gemaakt en vervolgens wordt met een pen een aantal referentiepunten op het hoofd aangeduid, waarna de spoel op het oog, relatief aan deze referentiepunten gepositioneerd wordt. Via trial-and-error wordt een aantal keren gestimuleerd, om de mate van spieractiviteit via een EEG meting in de hand, te meten. De software onthoudt en visualiseert de mate van spieractiviteit met bijbehorende lokatie op het hoofdmodel via een computerprogramma en zo kan een onderzoeker de gewenste 'hotspot' vinden.

Het positioneren en gepositioneerd houden van de spoel, gebeurt met de hand. Een TMS sessie kan tientallen minuten duren, waarbij zowel de spoel en het hoofd van een patiënt niet mogen bewegen. Dit kan vermoeiend zijn, voor zowel patiënt als onderzoeker. Een toegepaste oplossing is om de spoel vast te laten houden door een gerobotiseerde arm. Deze kan ook meebewegen met een patiënt om zo de spoel nauwkeurig op het stimulatiepunt te houden.

Deel II

PROJECT

PROGRAMMA VAN EISEN

Dit hoofdstuk bevat de eisen voor het systeem. In deze thesis zullen de eisen van de software centraal staan. Het volledige programma van eisen is te vinden in appendix B. De software heeft de volgende eisen:

Nr.	Eis	E/W
5.1	De programmeertaal voor de software is C	Eis
5.2	De software moet kunnen werken op een ATMEL microcontroller	Eis
5.3	De microcontroller moet kunnen communiceren met een PC via UART/USB	Eis
5.4	Wanneer een commando van een gebruiker is geaccepteerd, moet dit teruggekoppeld worden aan de gebruiker.	Eis
5.5	Communicatiefouten/foutieve berichten moeten gedetecteerd worden en teruggekoppeld worden aan de gebruiker.	Eis
5.6	Instellingen die gestuurd worden die de specificaties van het systeem overschrijden moeten genegeerd worden	Eis
5.7	De software moet metingen m.b.t spanning, stroom en temperatuur kunnen verwerken en opslaan	Eis
5.8	Indien de maximale waarden voor de spanning, stroom of temperatuur worden overschreden, moet de stimulatie gestopt worden	Eis
5.9	De sensoren moeten met een minimale frequentie van 1 Hz uitgelezen worden	Eis
5.10	Het systeem moet in staat zijn om pulsinstellingen op te slaan in het geheugen.	Wens

OVERZICHT

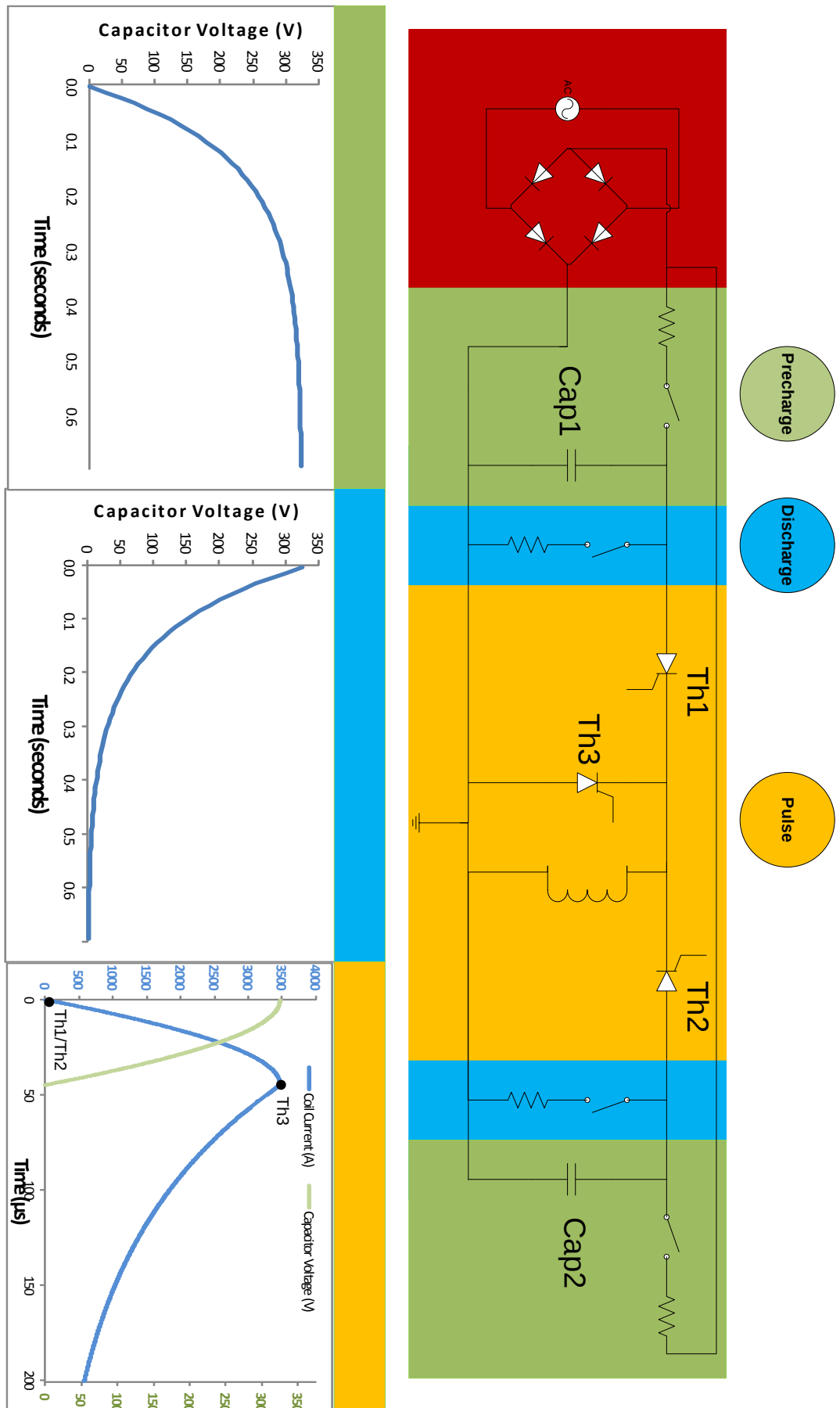
Een algemeen overzicht van de samenhang tussen de subsystemen is gegeven in figuur 4. Hierin is beschreven, wat er in de software gebeurt, welk stukje hardware daarbij gebruikt wordt en hoe de puls in de spoel en condensatorbank aan de hand daarvan uitziet.

De volgende toestanden werken samenhangend binnen het systeem:

Groen: De condensatorbank laadt op d.m.v. netspanning. De software activeert dit in een Precharge toestand. De hardware realiseert dit vervolgens met een RC netwerk. In de grafiek voor groen is de gesimuleerde curve te zien.

Blauw: De discharge werkt ongeveer hetzelfde, dit keer wordt de energie in de condensator gedissipeerd in een weerstand.

Geel: Hier wordt een stroompuls gegenereerd. De Pulse toestand in de software activeert thyristor 1(Th1) om de condensator te ontladen over de spoel. In de grafiek voor geel is te zien dat daardoor de spanning over de condensator zakt en de stroom door de spoel opbouwt. De stroom bereikt een piek wanneer de spanning over de condensator 0 is (en dus leeg is). Dit wordt teruggekoppeld aan de software, waarna deze thyristor 3 activeert. Hierdoor zal de stroom enkel door de thyristor en spoel lopen en langzaam afnemen, doordat er energie gedissipeerd wordt in de weerstand van het stroompad.

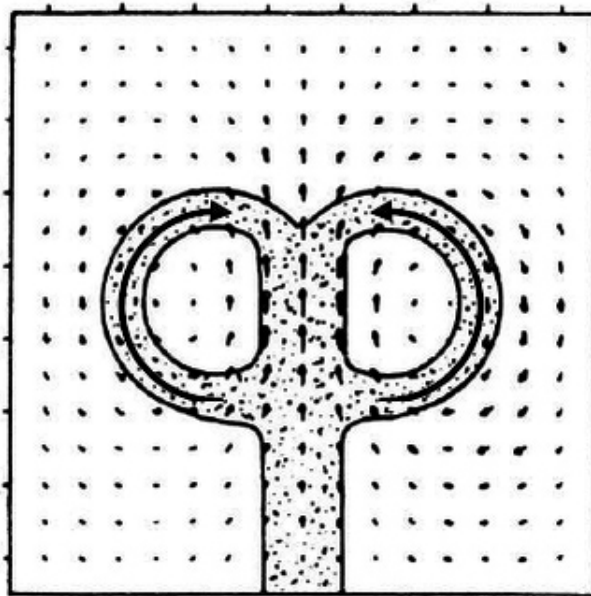


Figuur 4.: Samenhang tussen de drie subsystemen. Van rechts naar links: software, hardware en pulsform in de spoel.

SUBSYSTEMEN

7.1 SPOEL

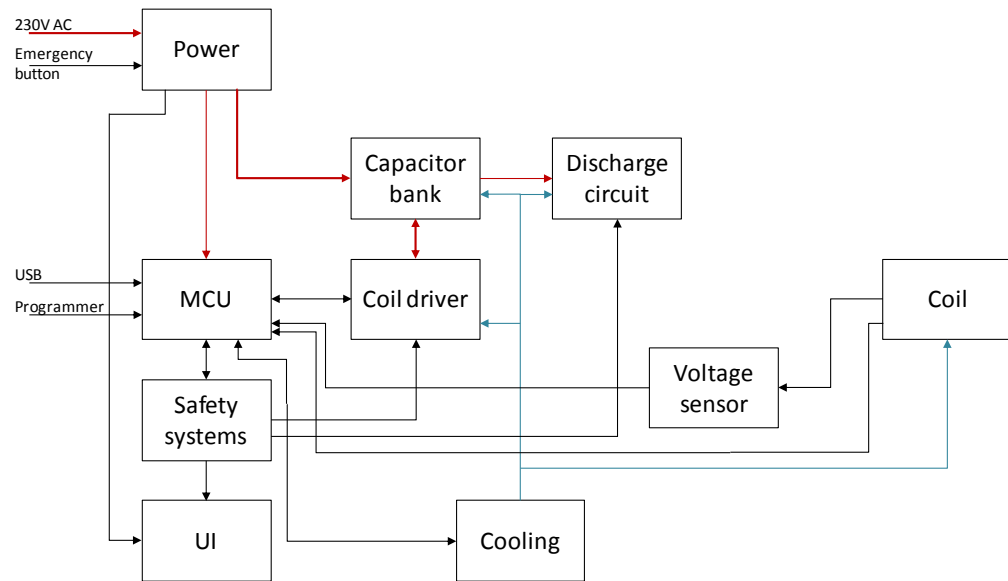
Het spoelontwerp is gebaseerd op een figure-of-8 geometrie. Een schematische tekening hiervan is weergegeven in figuur 5. De stroomrichting is daar in beide helften aangegeven met twee pijlen. Hierdoor versterken de afzonderlijke geïnduceerde elektrische velden, opgewekt in beide helften, elkaar. Details van het spoelontwerp zijn te vinden in Vegas en Misdorp(2016)[15]



Figuur 5.: *Elektrisch veld in een figure-of-8 spoel. De pijlen geven de stroomrichtingen aan*

7.2 HARDWARE

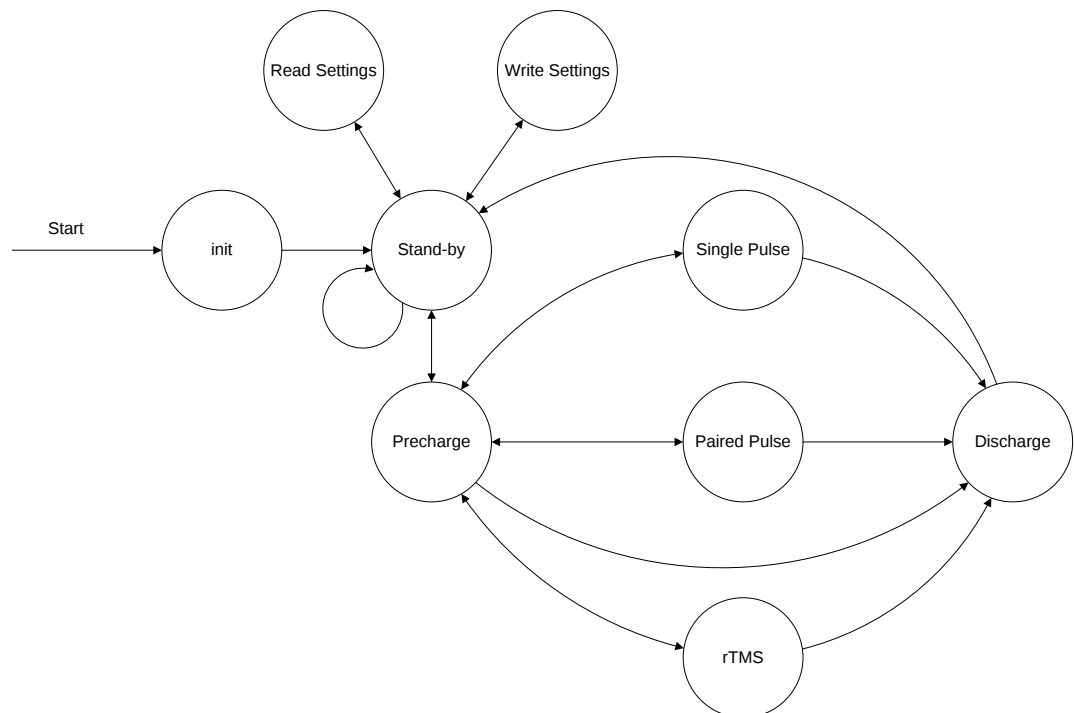
De hardware is zelfontworpen en is gebaseerd op een, door thyristors, geschakeld circuit. Ook het mechanisch ontwerp(bekabeling en constructie voor het hoogspanningsgedeelte) valt onder de hardware. Een overzicht is weergegeven in figuur 6. De details van de hardware zijn te vinden in Allebes en Steunebrink(2016)[16]



Figuur 6.: Hardware overzicht

7.3 SOFTWARE

De software is geïmplementeerd als FSM (Finite State Machine) en er is gekozen voor een Atmel ATxmega128A1 microcontroller. De FSM is weergegeven in figuur 8.



Figuur 7.: Flowchart van de FSM

Deel III

SOFTWARE

IMPLEMENTATIE

8.1 ATXMEGA MICROCONTROLLER

De microcontroller die de software draait, is een Atmel ATXmega128A1 microcontroller. Atmel microcontrollers zijn veel gebruikt en er is uitgebreide documentatie voor. De ATXmega128A1 is in het bijzonder gekozen door de uitgebreide mogelijkheden. Hierdoor is de kans kleiner, dat later in het proces een andere microcontroller gekozen moet worden als een functionaliteit erbij komt. Daarnaast is dit ook het model, dat op het ontwikkelingsbord zit. Dit bord wordt gebruikt om de software te schrijven en te testen, tot de hardware klaar is om te gebruiken. Dezelfde microcontroller op het PCB als op het ontwikkelingsbord, heeft dan als voordeel, dat de transitie van prototype tot uiteindelijk software, soepeler verloopt (zo niet 1-op-1 gekopieerd kan worden). De volgende specificaties van de ATXmega128A1 waren doorslaggevend voor de keuze van deze microcontroller:

- 16 ADC poorten voor het uitlezen van sensoren
- Meerdere GPIO poorten met interrupts voor het ontvangen en uitsturen van signalen
- UART aansluiting voor seriële communicatie
- JTAG aansluiting voor programmeren/debuggen van de software
- 3 timers/counters
- Interne clock van 32MHz

Naast deze specificaties, bezit de ATXmega128A1 nog veel meer peripherals. Voor dit prototype waren niet alle onderdelen van de microcontroller nodig, maar kunnen wel gebruikt worden voor verbeterde versies van het systeem. Daarnaast is de software zodanig modulair opgebouwd, dat het toevoegen van andere peripherals ook mogelijk is.

8.2 HIËRARCHISCHE TOPOLOGIE

De software heeft een hiërarchische structuur. In figuur 8 is een overzicht te vinden van de hiërarchische structuur van de software. Voordelen van het gebruik van een hiërarchische structuur zijn:

- Modulair ontwerp
- Makkelijk om te bouwen voor ander type microcontrollers (alleen de driver laag hoeft aangepast te worden)
- Mogelijk met meerdere mensen tegelijk aan de software te werken
- Makkelijk te testen
- Overzichtelijk

Bovenaan de hiërarchie staat de main loop van de software. In deze mainloop wordt de FSM aangeroepen die d.m.v. een switch met verschillende cases is geïmplementeerd. De FSM wordt verder uitgelegd in hoofdstuk 8.3.

De laag onder de FSM is de functie laag. Deze functies worden onder andere aangeroepen door verschillende states binnen de FSM. Deze is aangegeven met de kleur blauw in figuur 8.

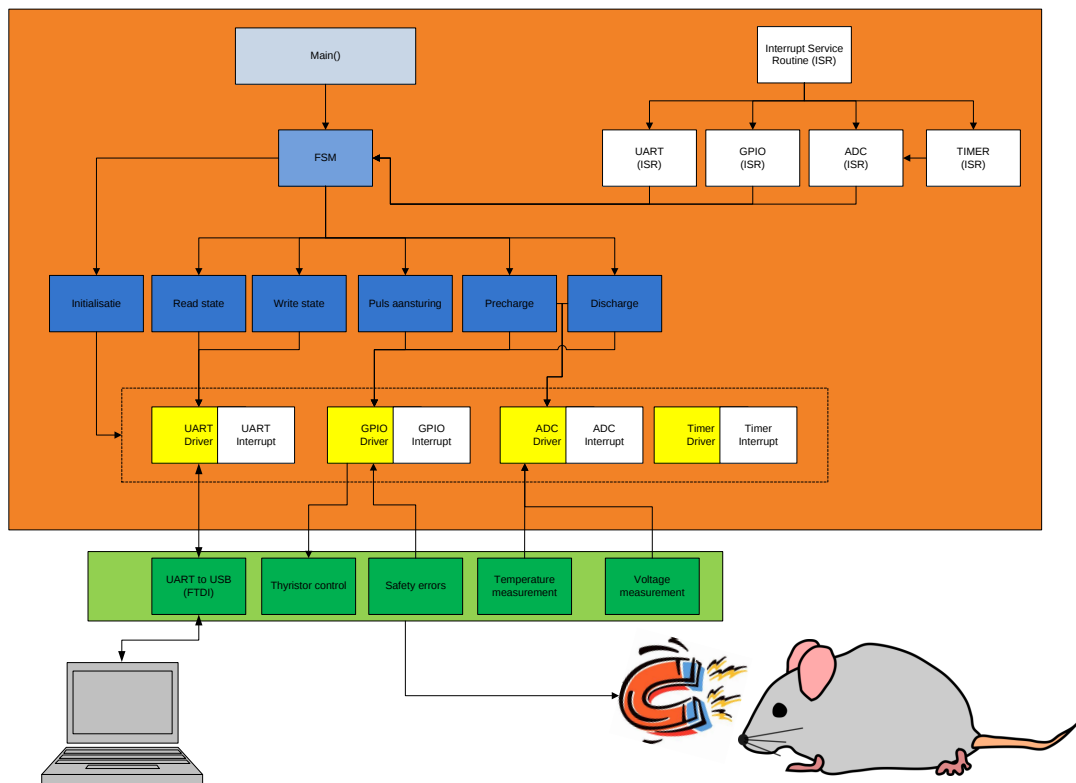
De interface laag tussen de hardware en de software is de driver laag. Deze laag maakt het mogelijk om vanuit verschillende functies in de software te communiceren met de hardware laag. De driver laag is aangegeven met geel en de hardware laag is aangegeven met de kleur groen in figuur 8.

De functies, de drivers en een gedeelte van de hardware wordt beschreven in hoofdstuk 8.3.

Naast de main loop zijn er ook interrupt signalen die de main loop kunnen onderbreken en tijdelijk een andere functie kunnen vervullen. Deze zogeheten Interrupt Service Routine (ISR) functies zijn relatief korte functies. Deze interrupt functies worden onder andere gebruikt voor communicatie (UART), veiligheids signalen (GPIO) en het uitlezen van sensoren (ADC). Daarnaast is er ook een timer die op 1Hz alle 8 sensoren uitleest. De ISR kan zelf niet de state veranderen van de FSM. Wel geeft de ISR bepaalde flags, bijvoorbeeld als er een veiligheidssignaal af gaat, zodat de FSM deze als voorwaardes kan gebruiken bij het veranderen van states.

8.3 FSM

Het programma dat op de microcontroller draait, is gemaakt met behulp van een finite state machine (FSM). Dit maakt onze code transparanter en dus makkelijker om te begrijpen en debuggen, omdat



Figuur 8.: Overzicht van de hiërarchische levels van de software

alle gebeurtenissen modulair zijn weergegeven en omdat gebeurtenissen geïsoleerd plaatsvinden in een specifieke toestand. De flowchart van deze FSM staat beschreven in figuur 7. Bij het opstarten van het systeem wordt een begin state gebracht waarbij waarden worden geïnitieerd die belangrijk zijn voor het programma en er worden register geconfigureerd voor het gebruik van drivers. Hierna verandert de state van de FSM naar Stand-by. Afhankelijk van de input van de gebruiker, kan er naar een andere state geschakeld worden. Indien er een commando wordt gegeven om gegevens te schrijven wordt er naar de write_state geschakeld. Van hieruit wordt er gewacht op data van de gebruiker om de parameters voor de puls in te stellen. Nadat de parameters ingesteld zijn wordt er terug geschakeld naar de Stand-by state.

Indien er een commando wordt gegeven om ingestelde parameters en gemeten waardes van de sensoren op te vragen, wordt er geschakeld naar de read_state. Vanuit deze state worden de gegevens via de seriële communicatie bus gestuurd. Hierna wordt er weer teruggeschakeld naar de Stand-by state.

Als er geen error flags zijn gezet door het veiligheidssysteem en als alle parameters voor de puls juist zijn ingesteld door de gebruiker, kan de gebruiker een commando sturen om de condensatoren op te laden. Dit gebeurt in de precharge_state. Nadat de condensatoren zijn opgeladen kan er via een externe lijn die verbonden is tussen de

microcontroller en de gebruiker een hoog signaal afgegeven worden die, afhankelijk van het type puls dat gegenereerd moet worden, de puls kan afgeven.

Bij een enkele puls, zal na afloop de state veranderen naar de `discharge_state` om de resterende energie in de capaciteiten te dissiperen, zodat het systeem veilig is. Bij de `paired pulse` en `rTMS` (meerdere pulsen) wordt er geschakeld tussen deze states en de `precharge state`, net zolang tot het aantal opgegeven pulsen is bereikt. Hierna zal ook dit systeem teruggaan naar de `discharge state`.

Nadat de resterende energie is gedissipeerd in de `discharge_state`, gaat het systeem weer terug naar de `Stand-by_state`.

Parallel aan de FSM loopt er een counter die de 8 sensoren elke seconde uitleest. Dit veiligheidssysteem toetst de gemeten waarden van deze sensoren aan een maximaal ingestelde `threshold` waarde. Als de gemeten waarde boven de `threshold` waarde komt, wordt er een `error flag` hoog gezet. Deze `error flag` wordt tijdens verschillende states gecontroleerd. Zodra de state machine zich in in de `precharge_state` bevindt, of in een van de `pulse_states`, dan wordt er geschakeld naar de `discharge state` en komt het systeem hierna in de `Stand-by_state`.

8.3.1 Initialisatie

In de initialisatie state worden alle registers voor de drivers geconfigureerd en alle parameters en variabelen geïnitieerd. Deze state wordt eenmalig aangeroepen in de FSM en wordt dus alleen aangeroepen bij het opstarten van het systeem. Na deze state gaat de FSM direct door naar de `Stand-by state`.

8.3.2 Stand-by state

In de `stand-by state` wordt er gewacht op een commando vanuit de gebruiker om naar de volgende state te gaan. Indien er een commando gestuurd wordt om parameters in te stellen voor de puls, wordt er overgegaan naar de `write state`. Bij een commando voor het opvragen van de parameters en de gemeten sensorwaarden, wordt er geschakeld naar de `read state`. Zodra er een commando wordt gestuurd om te prechargen, wordt er eerst gecontroleerd of er op dat moment niet een `error flag` is afgegeven door de ISR. Indien dit niet het geval is wordt er overgeschakeld naar de `precharge state`. Zolang er geen flag komt van de ISR dat er een commando wordt gestuurd, blijft de FSM in de huidige state. Een overzicht van de commando's die de gebruiker kan geven is te vinden in appendix A.

8.3.3 *Communicatie States*

Om het proces van parameters instellen en uitlezen nader uit te leggen moet eerst het gekozen communicatieprotocol en de format waarmee berichten worden verstuurd en ontvangen, beschreven worden. Er is gekozen voor UART[17], door zijn simpliciteit (geen kloksignaal, maar twee draden, veel documentatie). Om de communicatie gebruiksvriendelijk en universeel te maken, wordt het UART signaal door middel van een FTDI chip omgezet tot USB signaal, zodat er met elke PC gecommuniceerd kan worden.[18]

De format waarmee tussen de gebruiker (PC) en stimulator wordt gecommuniceerd, bestaat uit een reeks van 6 ASCII tekens, waarvan de 6de een afsluitend teken is (newline karakter). ASCII is een veelgebruikte manier om tekens (letters en symbolen) te koppelen naar een getal (en dus om te zetten naar binaire code en andersom). Een keyboard gebruikt dit ook, wat het makkelijk maakt een bericht te versturen. De format wordt aan de hand van twee voorbeelden uitgelegd. Één voor parameters instellen, beschreven in sectie 8.3.3.1 en één voor parameters uitlezen, beschreven in sectie 8.3.3.2.

8.3.3.1 *Write state*

De format om parameters in te stellen is hieronder met een voorbeeld uitgelicht. Een uitgebreide beschrijving van de mogelijke parameters en waardes is te vinden in Appendix A.

W II 20 \n

W: Write teken, hiermee wordt aangegeven dat het commando een parameter moet instellen.

II: Interstimulus interval parameter. Hier wordt aangegeven welke parameter ingesteld moet worden.

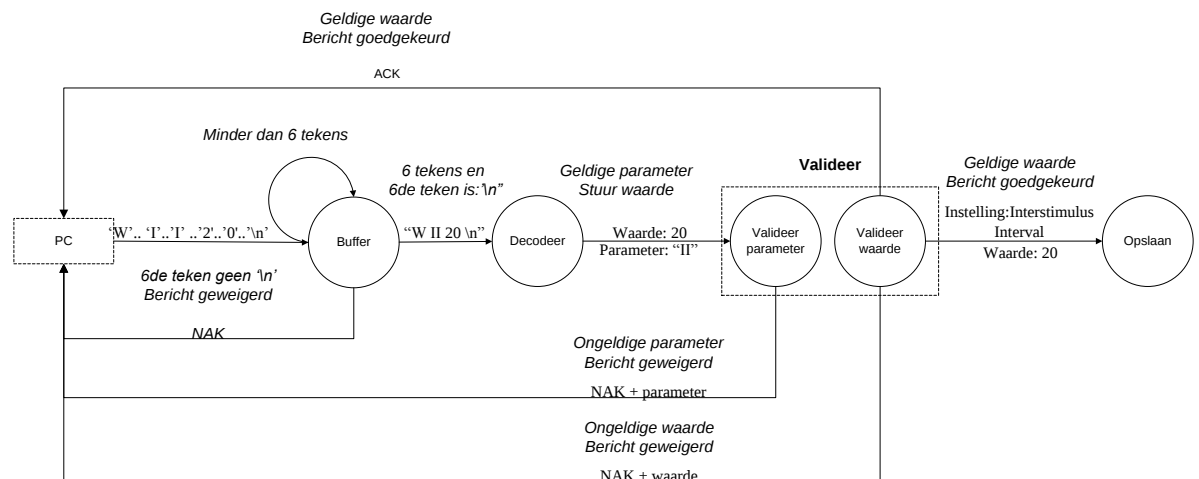
20: De waarde waarop deze parameter ingesteld moet worden, in dit geval 20%.

\n: Dit is het ASCII teken om een nieuwe regel te beginnen en wordt gebruikt als het afsluitende teken van het bericht. De write state kan alleen benaderd worden vanuit stand-by. Dit is bewust gekozen, om enerzijds het systeem zo simpel mogelijk te houden (geen spinnenweb aan mogelijke statetransities) en anderzijds om zeker te zijn dat tijdens tijdkritische states (precharge en puls states) geen onverwachte onderbrekingen of zelfs onbedoelde veranderingen plaatsvinden door communicatie.

De software betreedt de write state wanneer in de ISR van de communicatie (figuur 8) een Write flag op 1 is gezet. De stand-by state van de FSM ziet dit als een teken om parameters in te stellen en zal de write state betreden.

Het proces dat een bericht doorloopt is in figuur 9 weergegeven. De 6 afzonderlijk ingevoerde tekens worden eerst gebufferd, zodat

het bericht in zijn geheel verwerkt kan worden. De verwerking van het bericht begint pas als de buffer vol is en het laatste teken een afsluitend teken is (gerepresenteerd door een newline teken, '\n'). Een bericht, dat geen afsluitend teken bevat (wellicht door een typfout bijvoorbeeld), zal geweigerd worden. De PC zal hiervan op de hoogte gehouden worden door middel van een NAK signaal (Not Acknowledged). Alhoewel op de keyboard geen teken hiervoor bestaat, is in ASCII, dit signaal standaard gekoppeld aan het getal 21. Dit getal zal dus gestuurd worden en moet bij de PC als ASCII geïnterpreteerd worden. Het volledige bericht wordt vervolgens aan een decoder doorgegeven. Deze splitst het parameter deel van het bericht, van de waarde waarop die parameter ingesteld moet worden en zet de waarde, die als ASCII is meegegeven, om tot integer getal. De opgesplitste data wordt doorgestuurd naar de validator. Hier wordt gecontroleerd of het bericht een geldige parameter en waarde bevat. Als er een ongeldige parameter wordt opgegeven, zal vanuit de validator een NAK gestuurd worden, gevolgd door de parameter die geweigerd is. Hierna wordt gekeken of de waarde binnen een geldig bereik valt. Valt deze hierbuiten, dan zal ook hier een NAK gestuurd worden, dit keer gevolgd door de waarde waar het om gaat. Als ook de waarde geldig is, zal deze opgeslagen worden in de juiste, bijbehorende instelling voor die parameter. Er zal ook een ACK signaal (ACKnowledged) signaal meegegeven worden aan de PC. Net als bij de NAK, is dit signaal gekoppeld aan een getal in ASCII, dit keer aan getal 6.



Figuur 9.: Flowchart van de FSM write state

8.3.3.2 Read state

De format om een parameter uit te lezen is ongeveer hetzelfde als om te schrijven. Echter hoeft er dit keer geen waarde meegegeven worden. De format om parameters uit te lezen is hieronder met een

voorbeeld uitgelicht. Een uitgebreide beschrijving van de mogelijke parameters en waardes is te vinden in Appendix A.

R II \n

R: Read, hiermee wordt aangegeven dat het commando een parameter moet uitlezen.

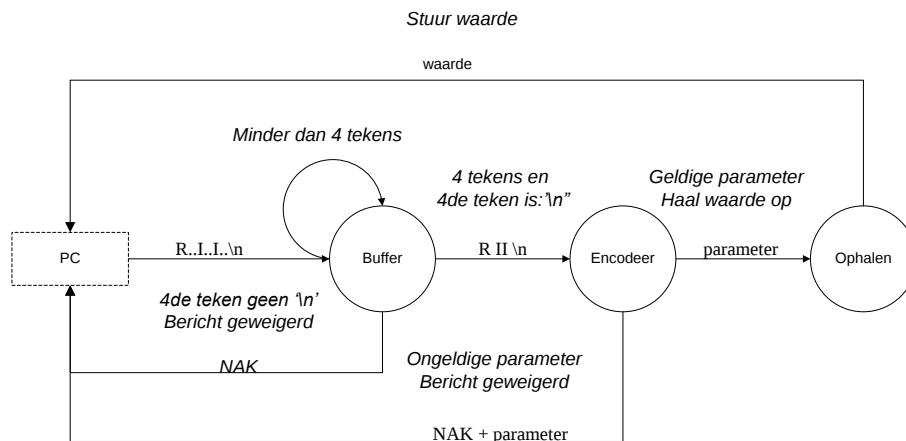
II: Interstimulus Interval parameter. Hier wordt aangegeven welke parameter uitgelezen moet worden.

\n: Dit is het ASCII teken om een nieuwe regel te beginnen en wordt gebruikt als het afsluitende teken van het bericht.

Ook de read state kan alleen in stand-by uitgelezen worden.

De software betreedt de read state wanneer in de ISR van de communicatie(figuur 8) een Read flag op 1 is gezet. De stand-by state van de FSM ziet dit als een teken om parameters in te stellen en zal de read state betreden.

Het proces dat een bericht doorloopt is in figuur 9 weergegeven. De 4 afzonderlijk ingevoerde tekens worden eerst gebufferd, zodat het bericht in zijn geheel verwerkt kan worden. Het verschil begint na de buffer. De waarde die bij de opgegeven parameter hoort, wordt bij Ophalen, opgehaald. Vervolgens wordt deze integer waarde geëncodeerd naar een string, zodat deze als een reeks ASCII tekens naar de PC gestuurd kan worden.



Figuur 10.: Flowchart van de FSM write state

8.3.4 Precharge state

In de precharge state worden de condensatoren van de schakeling opgeladen. Dit opladen gebeurt aan de hand van een precharge weerstand en een relais. Zodra het relais wordt gesloten, wordt de condensator gecontroleerd(samen met een weerstand) opgeladen. De gebruiker kan de intensiteit van de puls vooraf instellen. De waarde die wordt ingesteld is een percentage van de maximale spanning die over de condensator kan staan.

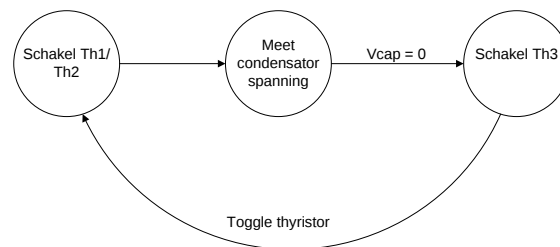
Het opladen gebeurt in een control loop. Het relais voor het precharge wordt gesloten, hierdoor wordt de capaciteit opgeladen met een stroom die wordt gelimiteerd door de precharge weerstand. Tegelijk wordt de spanning in de software gemeten met de ADC. Dit proces herhaalt zich net zo lang totdat de ingestelde spanning is gehaald. Nadat de spanning is ingesteld, wacht het programma op een signaal van de gebruiker om de condensator te ontladen en de puls te genereren. Hierdoor verandert de state van de FSM naar de vooraf ingesteld puls state: de Single Pulse, Paired Pulse of rTMS puls state.

8.3.5 Pulse states

De drie pulsprotocollen worden geïmplementeerd volgens het circuit weergegeven in het algemene overzicht in figuur 6. Hier is te zien dat in de Puls states geschakeld wordt met behulp van drie thyristors. Thyristor 1 activeert de spoel via condensator 1 en thyristor 2 activeert de spoel via condensator 2. Thyristor 3 is een flyback schakelaar, om de energie in de spoel na een stroompiek, bij een monofasische stimulatie, rustig te dissipieren. Dit moet langzaam om een tweede stimulatie, door een hoge verandering van de stroom, te voorkomen. Anders ontstaat er een bifasische stimulatie^{3.2.3.4} Er zijn twee condensatorbanken, om sneller pulsen achter elkaar te genereren, voor het Paired Pulse en rTMS protocol.

8.3.5.1 Single pulse

De single pulse volgt het diagram van figuur 11

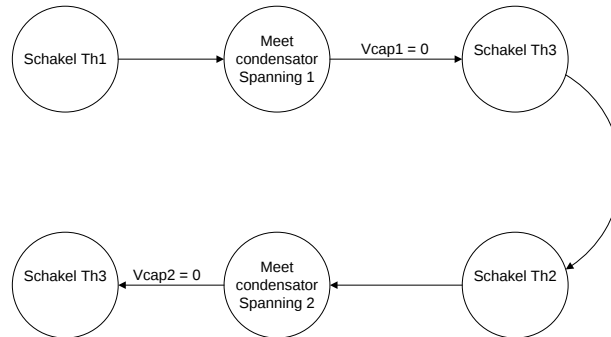


Figuur 11.: Flowchart van de single pulse

Als eerst wordt ofwel thyristor 1 of thyristor 2 geschakeld om de puls te geven. Ondertussen wordt de dalende spanning over de condensatorbank constant gemeten. Wanneer de bank leeg is ($V_{cap} = 0$), heeft de spoelstroom een maximum bereikt zoals te zien in hoofdstuk 6. Hierna wordt thyristor 3 geschakeld. Een thyristor heeft als eigenschap, dat hij uitschakelt als de stroom erdoor nul wordt. De stroom door de spoel, loopt nu via thyristor 3, waardoor thyristor 1 vanzelf uitschakelt. Tot slot wordt alvast voor de volgende puls van condensatorbank gewisseld, zodat beide condensatorbanken even vaak belast worden.

8.3.5.2 Paired pulse

De Paired pulse wordt ongeveer op dezelfde manier geïmplementeerd als Single pulse, zie figuur 12. Dit keer wordt zowel thyristor 1 als thyristor 2 gebruikt, omdat de pulsen snel achter elkaar plaats moeten vinden.



Figuur 12.: Flowchart van de Paired pulse

8.3.5.3 rTMS

Bij Repetitive TMS worden de pulsen met een constante frequentie gegenereerd. Hiervoor is geen speciaal stukje code in de software. De gebruiker kan vanuit de PC met een bepaalde frequentie een signaal sturen om een single puls te geven.

8.3.6 Discharge state

Zodra het systeem klaar is met het genereren van een puls, kan er nog steeds energie in de condensatoren zitten. Daarnaast is het ook mogelijk dat tijdens de precharge state of tijdens het genereren van de puls een veiligheidssysteem is afgegaan. In beide gevallen zorgt de discharge state er dan voor dat de energie uit de capaciteit wordt gedissipeerd in een discharge weerstand en het systeem op deze manier naar een veilige spanning wordt gebracht.

Nadat de condensatoren ontladen zijn, gaat de FSM weer terug naar de stand-by state.

8.4 INTERRUPT SERVICE ROUTINE (ISR)

De Interrupt Service Routines (ISR) zijn functies die aangeroepen worden door een interrupt. Zodra er een interrupt aangeroepen wordt, wordt de main loop tijdelijk stopgezet en wordt de ISR functie aangeroepen. Er wordt bijgehouden waar de CPU gebleven was, vòòr de interrupt, om hier weer na de ISR terug te keren. Vervolgens wordt aan de ISR een vector adres meegegeven; het adres waar de CPU naartoe moet gaan, om de juiste interrupt code uit te voeren. In figuur 8

is te zien dat er vier soorten ISRs zijn die worden aangeroepen door de UART, GPIO, ADC en Timer interrupt.

8.4.1 *Communicatie*

Voor de communicatie wordt gebruik gemaakt van een Receive Complete interrupt, die afgaat als een bericht is ontvangen en nog niet is uitgelezen en een Transmit Complete interrupt, die afgaat zolang er nog data is die klaar is om verstuurd te worden, maar nog niet daadwerkelijk verstuurd is.

8.4.2 *Timer*

Parallel aan de main loop draait er een counter op de microcontroller. Deze timer zorgt ervoor dat er op 8Hz een ADC conversie wordt gestart. Doordat de gemiddelde conversie tijd van een ADC rond de $3.5\mu s$ is, wordt de conversie alleen gestart in deze ISR om zo min mogelijk delay te veroorzaken in de main loop.

8.4.3 *Safety systems (ADC interrupt)*

Zodra er een conversie klaar is, die is gestart door de timer ISR, komt er een ADC interrupt die de ADC ISR functie aanroept. In deze functie wordt de desbetreffende waarde van de ADC uitgelezen en vertaald naar een grootte. Deze waarden worden ook opgeslagen in een struct zodat de gebruiker deze waarden later ook kan opvragen. Zodra deze gemeten waarde groter is dan de maximaal ingestelde waarde, wordt er een flag afgegeven die aangeeft dat het systeem in error is. Daarnaast kan de software ook de cooling aanzetten, zodra de temperatuur te hoog wordt. Een overzicht van de verschillende sensoren wordt hieronder weergegeven.

8.4.3.1 *Voltage measurement*

Om de hoge spanning over de condensatoren te meten met de ADC van de microcontroller, wordt er gebruik gemaakt van een weerstandsdeling. Na deze weerstandsdeling wordt het signaal galvanisch gescheiden door middel van een geïsoleerde sensorspannings-versterker. De relatie tussen de spanning aan de input van de microcontroller en de spanning over de condensatoren wordt hierdoor:

$$V_{capacitor} = V_{ADC} \times \frac{10M\Omega + 10k\Omega + 10M\Omega}{100k\Omega} \quad (V) \quad (3)$$

Waarbij $V_{capacitor}$ de spanning over de condensatorbank en V_{ADC} de spanning is aan de input van de ADC op de microcontroller. De weerstandswaarden representeren de weerstandsdeling in de hardware.

De ADC in de microcontroller heeft een 12-bit resolutie. De volgende formule kan gebruikt worden om de binaire waarde terug te rekenen naar de spanning aan de input:

$$V_{ADC} = \frac{ADC_{value} - ADC_{OFFSET}}{ADC_{RANGE}} \times V_{REF} \quad (V) \quad (4)$$

waarbij $ADC_{RANGE} = 4096$, $ADC_{OFFSET} = 200$ en $V_{REF} = 2.048V$. ADC_{value} heeft een integer waarde.

8.4.3.2 Temperature measurement

Voor het meten van de temperatuur, wordt er gebruik gemaakt van de LM60 temperatuur sensor van Texas Instruments. De temperatuur kan bepaald worden aan de hand van de volgende formule, waarbij V_{ADC} de spanning aan de input is van de ADC en T de temperatuur van de sensor:

$$V_{ADC} = 6.25 \times T + 0.424 \quad (V) \quad (5)$$

Waarbij V_{ADC} de spanning is aan de input van de ADC op de microcontroller en T de temperatuur in $^{\circ}C$.

De software kan de uiteindelijke ADC waarde terugrekenen naar de input spanning met behulp van vergelijking 4.

8.4.4 Safety systems (GPIO interrupt)

Naast dat de software metingen uitvoert voor de spanning en temperatuur, worden er vanuit de hardware ook een aantal veiligheidsmaatregelen genomen. In de hardware worden deze temperatuur en spanningsmetingen uitgevoerd. Zodra deze gemeten waarden boven een bepaalde threshold waarde komen, wordt er een error interrupt signaal afgegeven aan de microcontroller.

Ook loopt er een draad mee met de kabels van de coil, de interlock. Als een van de kabels van de coil los zit of niet verbonden is, geeft de interlock schakeling een interrupt signaal af.

Zodra een van de interrupts een signaal afgeeft, zorgt de ISR ervoor dat er een flag hoog wordt gezet, zodat de FSM het systeem in een veilige state kan brengen.

SOFTWARE TEST

Een belangrijk onderdeel bij het prototypen van een nieuw ontwerp is de test fase. Bij een prototype mag er niet vanuit worden gegaan dat wanneer het systeem aangezet wordt, alle systemen gelijk werken. Dit moet op een gestructureerde manier gebeuren, zodat het systeem op een veilige en efficiënte manier opgeleverd kan worden aan de opdrachtgever.

De test fase van het systeem bestaat uit 3 onderdelen. De troubleshooting fase van de software, de integratie test tussen de hardware en software en de uiteindelijke functionele test inclusief de spoelen. Dankzij het modulaire ontwerp van de software is het mogelijk om het systeem in deelsystemen testen.

9.1 SOFTWARE TEST

De software test fase gebeurt zowel tijdens als na het schrijven van de software. Het doel van de software test fase is om er voor te zorgen dat de software foutloos kan werken op een development kit. Op deze manier kan er parallel aan het ontwikkelen van de hardware, software ontwikkeld worden. Het testen gebeurt in meerdere stappen, die makkelijk te herleiden zijn uit de hiërarchische structuur zoals beschreven staat in hoofdstuk 8.2. Als eerst wordt de driver laag getest. Daarna de functionele laag, gevolgd door de complete FSM. Er zijn voor deze software drie middelen om te debuggen.

- 8-bit status LEDs
- FTDI kabel voor seriële communicatie
- AVR Dragon

De 8-bit status LEDs kunnen gebruikt worden om snel 8-bit waarden weer te geven. Dit is voornamelijk bruikbaar bij functies die berekeningen doen. De FTDI kabel voor seriële communicatie kan gebruikt worden om zowel de UART driver te testen, als tussendoor waarden door te geven. Als een bepaalde functie een output moet geven, kan deze via UART verstuurd worden naar de computer van de programmeur om te controleren of de functie de juiste output geeft. Als laatste test tool wordt er gebruik gemaakt van de AVR Dragon.

Dit is een controller bord waarmee de software op de microcontroller geflasht kan worden via een JTAG verbinding. Daarnaast is het mogelijk om breakpoints in de code aan te geven, waarmee je tussentijds je code kan stopzetten om het debuggen sneller te laten verlopen.

9.2 HARDWARE INTERFACE TEST

Nadat de software zijn functies heeft vervuld op het development bord, kan de integratie getest worden tussen de software en de zelf ontworpen PCB. De eerste stap is testen of alle aansluitingen van de GPIO's en ADC's goed zijn aangesloten. Vervolgens moeten de drivers voor de spannings- en temperatuurmetingen gekalibreerd worden. Ook bij deze testen kan gebruik worden gemaakt van de tools beschreven in 9.1.

9.3 FUNCTIONELE TEST

Zodra de hardware en software goed samen werken, wordt het systeem getest op functionaliteit. Dit testen gebeurt ook in een aantal stappen:

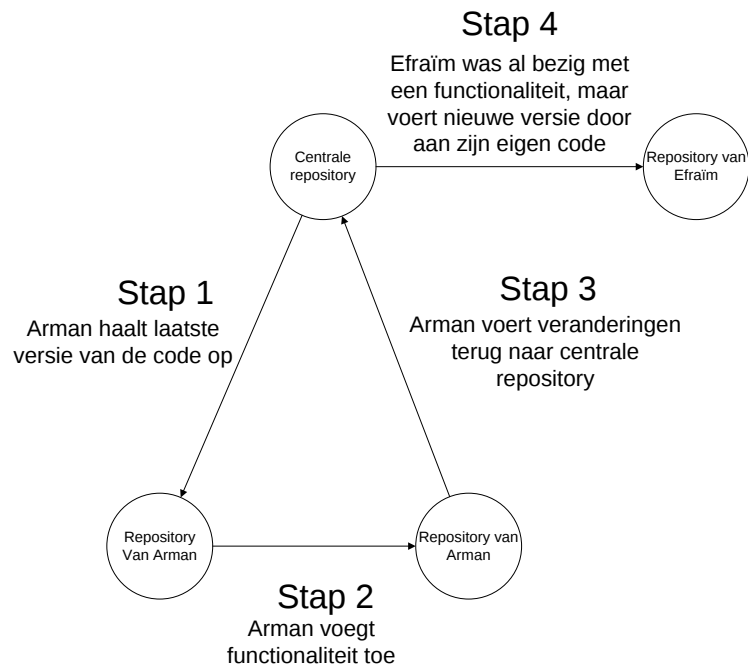
1. Triggeren van safety systems
2. Het systeem in verschillende states brengen, met behulp van de interface tools van de eindgebruiker.
3. Het prechargen en dischargen testen met verschillende spanningsniveau's
4. Het genereren van een puls met verschillende intensiteiten
5. De timing controleren van het meten en genereren van een puls. Tijdens genereren van een puls wordt de spannings continue gemeten met een ADC. Ook moet er worden gecontroleerd of de software de thyristors op tijd schakelt.

Wanneer het volledige systeem veilig werkt en wanneer er de juiste pulsen kunnen worden gegenereerd, kan het systeem gebruikt worden voor het testen op de muizen.

SOFTWARE MANAGEMENT

Als versiebeheersysteem is Git gekozen.[19] Git heeft als voordeel dat de code binnen een groot softwareproject, overzichtelijk beheerd en besproken kan worden onder teamleden. Alhoewel binnen dit project, de software geschreven is door 'maar' twee teamleden, is besloten om Git te gebruiken ten behoeve van structuur, robuustheid en uitbreidbaarheid.

Elk teamlid schrijft software voor een andere functionaliteit (bijvoorbeeld communicatie of een sensoruitlezing), waardoor de code tussen teamleden divergeert. Het handmatig samenvoegen van stukken code levert vaak conflicten op, zelfs bij een klein team, doordat er bijvoorbeeld bepaalde benodigdheden (library, driver, een onopvallende setting etc.) nodig zijn om code van een ander teamlid te kunnen gebruiken. Alhoewel elk teamlid zijn eigen versie van de software beheert in een zogenaamde Git repository, is er ook een algemene centrale versie van de code. Elk teamlid schrijft een uitbreiding van de software, met deze centrale repository als referentie. Git houdt bij welke veranderingen ten opzichte van de centrale repository zijn gemaakt en op het moment dat een teamlid tevreden is met een stuk code kan hij/zij deze doorvoeren naar de centrale repo. Andere teamleden kunnen deze versie gebruiken, wetende dat de code werkt, zonder zelf administratief veranderingen aan te brengen. Hierdoor is er altijd een 'schone', werkende versie van de code in de centrale repository en is er een duidelijke, robuuste structuur. Het proces is samengevat in Figuur 13



Figuur 13.: Een voorbeeld van het beheren van software in Git

Omdat de centrale repository ergens op een server staat, is de code altijd makkelijk binnen te halen op een computer die Git heeft geïnstalleerd, ook door toekomstige uitbreiders van de software. De code van dit project is terug te vinden in de volgende Github repository:

<https://github.com/Armannas/TMS>

Deel IV

CONCLUSIE

CONCLUSIE

De vastgestelde doelstelling zoals beschreven in hoofdstuk 2, is deels bereikt. Na validatie en optimalisatie van het prototype zal de doelstelling compleet bereikt zijn. De software wordt geïmplementeerd op een ATXmega128A1 microcontroller. Deze hardware heeft genoeg functies om zowel de hardware aan te sturen in dit systeem, als in volgende generaties van dit prototype. Voor de software is een hiërarchische structuur aangehouden die een aantal voordelen had, waaronder: modulair, mogelijkheid om met meerdere personen eraan te werken, makkelijk testbaar en overzichtelijk. Om dezelfde redenen is deze structuur geïmplementeerd als een FSM, met states die veranderd kunnen worden door de gebruiker via een UART-communicatiebus. Daarnaast zijn er verschillende veiligheidssystemen die het systeem naar een veilige toestand kunnen brengen.

Voor de hardware is een topologie gekozen waarbij een condensatorbank eerst wordt opgeladen. Vervolgens wordt de puls gegenereerd d.m.v. het aansturen van thyristors. Verschillende metingen in de hardware zorgen er voor, naast de veiligheidsmaatregelen in de software, dat het systeem binnen de grenzen van operatie blijft.

Voor het ontwerp van de spoel is COMSOL gebruikt om het magnetische en elektrische veld te simuleren. Aan de hand van deze simulatie en de eisen uit het plan van aanpak is er gekozen voor een figure-of-8 spoel configuratie.

Nadat alle systemen klaar zijn en samengebracht worden, begint de testfase. Deze fase bestaat uit 3 stappen: software testen, integratie tussen software/hardware testen en het functioneel testen van het gehele systeem.

Direct na het schrijven van dit thesis rapport is er begonnen met de testfase. Zodra deze testfase succesvol doorlopen is, zal het systeem overhandigd worden aan het Erasmus MC waar de eerste TMS testen op de muizen gedaan kunnen worden.

VERBETERPUNTEN

Het uiteindelijke systeem is zodanig ontworpen, dat binnen de tijdsduur van het bachelor eindproject een werkend prototype gebouwd kan worden. Hierdoor zijn een aantal aspecten die niet kritisch zijn om de eisen te vervullen, maar wel wenselijk zijn om veel werk en hoofdpijn te voorkomen, op de achtergrond gevallen. Zo wordt het spanningsniveau van de condensatorbank op hoge snelheid (154 kSamples/s) door de ADC gemeten. Echter heeft de ADC 3.5 microsecondes nodig om een sample te verwerken en 6.5 microsecondes om de spanning te samplen. Dit is een onacceptabele tijd, omdat de opbouw naar een stroompiek (en dus ontlading van de condensatorbank) zelf maar tientallen microsecondes duurt. Hierdoor zal er bij het testen handmatig getuned moeten worden om met deze vaste offset rekening te houden. Een betere manier is om dit in hardware op te lossen met een comparator die een direct signaal afgeeft aan een schakelaar, om de thyristor te activeren wanneer de spanning over de condensatorbank nul is.

Daarnaast ligt de uitdaging in het stimuleren van muizenhersen, omdat deze klein zijn. Hierdoor moet er veel gericht gestimuleerd kunnen worden dan bij mensen. Een interessante verbetering hierop zou een fresnel lens of cassegrain antenna zijn, als aanvulling op de spoel zelf.

Door het modulaire ontwerp in de software is een uitbreiding naar een geavanceerder systeem die ook bifasische pulsen kan genereren ook mogelijk. Zolang de hardware dit toelaat kan een extra puls state toegevoegd worden. Voor de drivers hoeft er niet veel aangepast te worden.

Deel V

APPENDIX



BERICHTENTABEL

Zoals beschreven in 8.3.3: Communicatie States, kan de stimulator parameters instellen en uitlezen.

A.1 PARAMETERS INSTELLEN

In tabel 2 is een overzicht gegeven van de parameters die ingesteld kunnen worden (gebruikersinstellingen), met bijbehorende beschrijving en mogelijke waardes per parameter.

Parameter	Beschrijving	Bereik(min - max)
PR	Precharge (begin opladen condensatoren)	00 = Uit 01 = Aan
MD	Mode(Single Pulse, Paired Pulse of rTMS)	00 = Single Pulse 01 = Paired Pulse 02 = Repetitive
II(twee keer hoofdletter i)	Interstimulus Interval	15 - 60 (1.5 ms tot 6 ms)
VA	Voltage Amplitude[1]	00 - 99 (0% tot 99%)

Tabel 2.: *Mogelijke parameters die ingesteld kunnen worden*

[1]: Voltage Amplitude in procenten, relatief aan de maximale spanning over een condensator, 325 Volt)

A.2 PARAMETERS UITLEZEN

In tabel 3 is een overzicht gegeven van de gebruikersinstellingen die uitgelezen kunnen worden. Dit zijn de parameters die in tabel 2 zijn ingesteld.

Parameter	Beschrijving
PR	Precharge (begin opladen condensatoren)
MD	Mode(Single Pulse, Paired Pulse of rTMS)
II(twee keer hoofdletter i)	Interstimulus Interval
VA	Voltage Amplitude

Tabel 3.: *Mogelijke parameters van gebruikersinstellingen die uitgelezen kunnen worden.*

Daarnaast zijn ook veiligheidsparameters uit te lezen, m.b.v. de commando's in tabel 4.

Parameter	Beschrijving
T1	Temperatuur Thyristor 1
T2	Temperatuur Thyristor 2
T3	Temperatuur Thyristor 3
CT	Temperatuur spoel
B1	Temperatuur condensatorbank 1
B2	Temperatuur condensatorbank 2
V1	Spanning condensatorbank 1
V2	Spanning condensatorbank 2

Tabel 4.: *Mogelijke veiligheidsparameters die uitgelezen kunnen worden.*

B

PROGRAMMA VAN EISEN

Het complete programma van eisen. Het TMS systeem moet aan het programma van eisen voldoen dat deels in samenspraak met de opdrachtgever is opgesteld. De eisen zijn vervolgens onderverdeeld in groepen die hetzelfde zijn als de deelgroepen van het project. De eisen met betrekking tot de veiligheid worden apart gegeven voor een beter overzicht. Naast eisen worden ook wensen voor het systeem benoemd. Deze wensen hebben een lagere prioriteit dan de eisen.

B.1 ALGEMENE EISEN EN WENSEN

Nr.	Eis	E/W
1.1	De kabel naar de spoel moet minimaal 2.5 m en maximaal 3 m zijn	Eis
1.2	De stimulatie moet met een trigger-sigitaal te activeren zijn	Eis
1.3	De gebruiker en de patient mogen niet geëlectrocuteerd worden tijdens gebruik van het systeem	Eis
1.4	Het syteem moet werken op een voedingsspanning van 230 V AC RMS	Eis
1.5	Het systeem mag een maximaal verbruik van 1840 W RMS hebben	Eis
1.6	De opgewekte puls heeft een tijdsduur van minimaal 50 μ s (rising edge)	Eis
1.7	Het interstimulus interval (ISI) is 3 ms	Eis
1.8	Het ISI moet kunnen variëren tussen de 1.5 ms en 6 ms	Wens
1.9	Het systeem moet binnen een 19 inch 3U rack passen	Eis
1.10	Het systeem mag maximaal 10 kg wegen	Eis

1.11	Het systeem mag maximaal € 1500 kosten	Eis
1.12	Het systeem moet een levensduur van 2 jaar hebben	Eis
1.13	Het systeem mag geen geluid produceren harder dan 50 dB, gemeten in een straal van 1 m	Eis
1.14	Het systeem mag geen geluid produceren met een frequentie hoger dan 22 kHz	Eis
1.15	De behuizing van het systeem moet zwart van kleur zijn	Wens
1.16	Alle oppervlaktes/componenten van het systeem dat de gebruiker kan aanraken moeten elektrisch geïsoleerd zijn	Eis
1.17	Het apparaat moet een C14 netsnoer aansluiting hebben	Eis
1.18	De behuizing van het apparaat moet geaard zijn	Eis
1.19	De cyclus levensduur van de condensator-bank moet minimaal 2 jaar zijn	Wens
1.20	Het systeem moet een aan-indicatie lampje hebben	Wens
1.21	Het systeem moet een foutmelding lampje hebben	Wens
1.22	Het systeem moet een aan/uit schakelaar hebben	Eis

B.2 EISEN EN WENSEN VOOR DE SPOEL

Nr.	Eis	E/W
2.1	Het geïnduceerde elektrisch veld moet een sterkte hebben van minimaal 70 V m^{-1} op 8 mm diepte	Eis
2.2	Het elektrisch veld moet een gebied van maximaal 1 mm x 1 mm stimuleren	Eis
2.3	Het elektrisch veld moet een gebied van maximaal 0.5 mm x 0.5 mm stimuleren	Wens
2.4	De spoel moet een figure-8 spoel zijn	Eis
2.5	Alternatieve spoelen mogen ontworpen worden	Wens

B.3 EISEN EN WENSEN AAN DE STIMULATIE MODES

Nr.	Eis	E/W
3.1	Het systeem moet de volgende pulsvormen ondersteunen: mono-fasisch en bi-fasisch	Eis
3.2	Het systeem moet overweg kunnen met enkele-puls, gepaarde-puls, meervoudige-puls (pulstrein)	Eis
3.3	Het systeem moet in staat zijn om herhaaldelijk pulsen te genereren met een amplitude nauwkeurigheid van 1%	Eis
3.4	Het systeem moet de intensiteit van de puls kunnen regelen met een resolutie van 1% van het maximum	Eis
3.5	Het systeem moet in staat zijn om een puls te genereren met een maximale amplitude van 3000 A	Eis
3.6	Het systeem moet in staat zijn om een puls te genereren met een minimale amplitude van 100 A	Eis
3.7	Het systeem moet de mogelijkheid bieden om de intensiteit in te stellen door de gebruiker	Eis
3.8	Het systeem moet in staat zijn om een puls te genereren met een rijstijd van 50 μ s	Eis
3.9	Het systeem moet in staat zijn om herhaaldelijk pulsen te genereren met een rijstijd nauwkeurigheid van 5 μ s	Eis
3.10	Het systeem moet in staat zijn om een puls te genereren met een maximale vervaltijd van 1000 μ s	Eis
3.11	Het systeem moet in staat zijn om een puls te genereren met een minimale vervaltijd van 500 μ s	Eis
3.12	Het systeem moet in staat zijn om herhaaldelijk pulsen te genereren met een vervaltijd nauwkeurigheid van 50 μ s	Eis

3.13	Het systeem moet in staat zijn om gepaarde pulsen te generen met een minimaal interval van 3 ms	Eis
3.14	Het systeem moet in staat zijn om gepaarde pulsen te generen met een minimaal interval van 1.5 ms	Eis
3.15	Het systeem moet in staat zijn om gepaarde pulsen te generen met een minimaal interval van 6 ms	Eis

B.4 EISEN EN WENSEN VOOR DE HARDWARE

Nr.	Eis	E/W
4.1	Het systeem moet een maximale uitgangsspanning van 325 V kunnen genereren	Eis
4.2	Het systeem moet een minimale uitgangsspanning van 5 V kunnen genereren	Eis
4.3	Het systeem moet een maximale uitgangsstroom van 3000 A kunnen genereren	Eis
4.4	Het systeem moet de stroom door de spoel in beide richtingen kunnen sturen	Wens
4.5	De condensator-bank moet minimaal 29 J aan energie kunnen opslaan	Eis
4.6	De condensator-bank moet een minimale spannings specificatie hebben van 600 V	Eis
4.7	De laadtijd van de condensator-bank moet maximaal 1 s zijn	Eis
4.8	Het systeem moet instaat zijn om de condensator-bank automatisch te ontladen binnen 1 min	Eis
4.9	Het systeem mag een maximale opwarmtijd hebben van 5 min	Wens
4.10	Het apparaat moet een hardwired aan/uit knop hebben die makkelijk te bereiken is voor de gebruiker	Eis
4.11	Het apparaat moet een seriële verbinding (UART/USB) hebben voor het communiceren met een PC	Eis

4.12	Het apparaat moet een aansluiting hebben op het voorpaneel voor de aansluiting van de spoel	Eis
4.13	Het apparaat moet een aansluiting hebben voor de koelslangen voor de spoel indien deze gekoeld moet worden	Wens
4.14	Het systeem moet een extern trigger signaal hebben	Eis
4.15	De kabels naar de spoel moeten geshield zijn	Eis

B.5 EISEN EN WENSEN VOOR DE SOFTWARE

Nr.	Eis	E/W
5.1	De programmeertaal voor de software is C	Eis
5.2	De software moet kunnen werken op een ATMEL microcontroller	Eis
5.3	De microcontroller moet kunnen communiceren met een PC via UART/USB	Eis
5.4	Wanneer een commando van een gebruiker is geaccepteerd, moet dit teruggekoppeld worden aan de gebruiker.	Eis
5.5	Communicatiefouten/foutieve berichten moeten gedetecteerd worden en teruggekoppeld worden aan de gebruiker.	Eis
5.6	Instellingen die gestuurd worden die de specificaties van het systeem overschrijden moeten genegeerd worden	Eis
5.7	De software moet metingen m.b.t spanning, stroom en temperatuur kunnen verwerken en opslaan	Eis
5.8	Indien de maximale waardes voor de spanning, stroom of temperatuur worden overschreden, moet de stimulatie gestopt worden	Eis
5.9	De sensoren moeten met een minimale frequentie van 1 Hz uitgelezen worden	Eis
5.10	Het systeem moet in staat zijn om pulsinstellingen op te slaan in het geheugen.	Wens

B.6 EISEN EN WENSEN VOOR DE VEILIGHEID

Nr.	Eis	E/W
6.1	De maximale temperatuur van de spoel mag 41 °C zijn	Eis
6.2	De temperatuur moet gemeten worden met een nauwkeurigheid van 2 °C	Eis
6.3	De maximale temperatuur van de hardware mag niet hoger zijn dan in de datasheet is gespecificeerd	Eis
6.4	De maximale temperatuur van de condensatorbank mag niet hoger zijn dan in de datasheet is gespecificeerd	Eis
6.5	De maximale spanning van de condensatorbank mag niet hoger zijn dan de specificatie van de componenten	Eis
6.6	De netaansluiting moet gezekeerd zijn op een stroom lager dan de zwakste schakel van het primaire circuit	Eis
6.7	Er moet gedetecteerd worden of de spoel is aangesloten of niet	Eis
6.8	De connector van de spoel moet vergrendelbaar zijn	Wens
6.9	Geleidende materialen die aangeraakt kunnen worden, moeten geaard zijn	Eis
6.10	Het systeem moet uitgeschakeld kunnen worden door middel van een schakelaar aan de voorzijde van het systeem	Eis

In het geval van het overtreden van de veiligheidseisen moet het systeem actie ondernemen om de veiligheid te herstellen. De volgende acties garanderen veilig gebruik van het systeem. Alle systemen die de capaciteitsbank ontladen, moeten in hardware geïmplementeerd worden, zonder gebruik van software. Dit om de werking van het veiligheidssysteem te garanderen.

Eis nr.	Actie	Indicator
---------	-------	-----------

6.1	Onderbreek stimulatie + discharge condensatorbank	Error code	LED + error
6.3	Onderbreek stimulatie + discharge condensatorbank	Error code	LED + error
6.4	Onderbreek stimulatie + discharge condensatorbank	Error code	LED + error
6.5	Onderbreek stimulatie + discharge condensatorbank	Error code	LED + error
6.7	Onderbreek stimulatie + discharge condensatorbank	Error code	LED + error

BIBLIOGRAFIE

- [1] P. F. C. M. Pascual-Leone A, Rubio B, "Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression," *Lancet*, vol. 348, no. 9022, pp. 233–237, 1996.
- [2] H. S. B. R. K. J. C. D. Hoffman RE, Boutros NN, "Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia," *Lancet*, vol. 355, no. 9209, pp. 1073–1075, 2000.
- [3] Z. J. Daskalakis, B. K. Christensen, P. B. Fitzgerald, and R. Chen, "Transcranial magnetic stimulation: A new investigational and treatment tool in psychiatry," *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 14, no. 4, pp. 406–415, 2002.
- [4] B. Basil, J. Mahmud, and B. Adetunji, "Is there evidence for effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders?," *Psychiatry (Edgmont)*, vol. 2, no. 11, p. 64–69, 2004.
- [5] E. M. Wassermann and T. Zimmermann, "Transcranial magnetic brain stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps," *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 133, no. 1, pp. 98–107, 2012.
- [6] J. C. Horvath, J. Mathews, M. A. Demitrack, and A. Pascual-Leone, "The neurostar tms device: Conducting the fda approved protocol for treatment of depression," *Journal of Visualized Experiments*, vol. 45, 2010.
- [7] J. H. Byrne, "Introduction to neurons and neuronal networks."
- [8] J. C. Horvath, J. M. Perez, L. Forrow, F. Fregni, and A. Pascual-Leone, "Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns," *J Med Ethics*, vol. 37, no. 1, pp. 137–143, 2011.
- [9] Wikipedia, "Natrium-kaliumpomp — Wikipedia, the free encyclopedia," 2016. [Online; Geraadpleegd 7-Juni-2016].
- [10] M. Kobayashi and A. Pascual-Leone, "Transcranial magnetic stimulation in neurology," *THE LANCET Neurology*, vol. 2, no. 3, pp. 145–156, 2003.
- [11] F. Fujita and Y. Koga, "Clinical application of single-pulse transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression," *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 59, no. 4, pp. 425–432, 2005.

- [12] N. Arai, S. Okabe, T. Furubayashi, Y. Terao, K. Yuasa, and Y. Ugawa, "Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) of the human motor cortex," *Cinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 3, pp. 605–613, 2004.
- [13] S. Rossia, M. Hallettb, P. M. Rossinic, and A. Pascual-Leonee, "Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research," *Cinical Neurophysiology*, vol. 120, no. 12, pp. 2008–2039, 2009.
- [14] L. Richter, *Robotized Transcranial Magnetic Stimulation*. Springer-Verlag New York, 2013.
- [15] A. M. Jefferson Vegas, "Transcranial magnetic stimulation coil design for mice based on the figure-8 coil geometry," bachelor thesis, TU Delft, Juni 2016.
- [16] T. S. Erwin Allebes, "Transcraniële magnetische stimulatie: hardware en mechanisch ontwerp," bachelor thesis, TU Delft, Juni 2016.
- [17] "Basics of uart," 2016. [Online; Geraadpleegd 9-Juni-2016].
- [18] FTDI Ltd., *USB TO BASIC UART IC*, 2013. Rev. 1.2.
- [19] Wikipedia, "Git — Wikipedia, the free encyclopedia," 2016. [Online; Geraadpleegd 9-Juni-2016].
- [20] E. M. Wassermann, "Side effects of repetitive magnetic stimulation," *The official journal of ADAA*, vol. 12, no. 12, pp. 124–129, 2000.
- [21] H. Eaton, "Electric field induced in a spherical volume conductor from arbitrary coils: application to magnetic stimulation and meg," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 30, no. 4, pp. 433–440, 1992.
- [22] Z.-D. Deng, S. H. Lisanby, and A. V. Peterchev, "Electric field depth of focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs," *Brain Stimulation*, vol. 6, no. 1, pp. 1–13, 2013.
- [23] K. A. Zimmermann, "Nervous system: Facts, function & diseases." Available: <http://www.livescience.com/22665-nervous-system.html>, 2016.
- [24] "World Health Organization fact sheet." <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Geraadpleegd: 06-06-16.

- [25] P. B. Fitzgerald and Z. J. Daskalakis, *An Introduction to the Basic Principles of TMS and rTMS*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013.
- [26] Atmel, *AVR1324: XMEGA ADC Selection Guide*, 2010. 8378A-AVR-10/2011.