



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ
ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

**«Ανάπτυξη νευρομορφικού κυκλώματος σε αναδιατασόμενη
τεχνολογία το οποίο προσομοιώνει τεχνητά τη λειτουργία των
αστροκυττάρων»**

Μπιτσάκου Αγγελική

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Υπεύθυνος

Κακαρούντας Αθανάσιος

Λαμία, 2021



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ
ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

**«Ανάπτυξη νευρομορφικού κυκλώματος σε αναδιατασόμενη
τεχνολογία το οποίο προσομοιώνει τεχνητά τη λειτουργία των
αστροκυττάρων»**

Μπιτσάκου Αγγελική

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Υπεύθυνος

Κακαρούντας Αθανάσιος

Λαμία, 2021

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις ⁽¹⁾, που προβλέπονται από της διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

1. Δεν παραθέτω κομμάτια βιβλίων ή άρθρων ή εργασιών άλλων αυτολεξεί **χωρίς να τα περικλείω σε εισαγωγικά** και χωρίς να αναφέρω το συγγραφέα, τη χρονολογία, τη σελίδα. Η αυτολεξεί παράθεση χωρίς εισαγωγικά χωρίς αναφορά στην πηγή, είναι λογοκλοπή. Πέραν της αυτολεξεί παράθεσης, λογοκλοπή θεωρείται και η παράφραση εδαφίων από έργα άλλων, συμπεριλαμβανομένων και έργων συμφοιτητών μου, καθώς και η παράθεση στοιχείων που άλλοι συνέλεξαν ή επεξεργάστηκαν, χωρίς αναφορά στην πηγή. Αναφέρω πάντοτε με πληρότητα την πηγή κάτω από τον πίνακα ή σχέδιο, όπως στα παραθέματα.
2. Δέχομαι ότι η αυτολεξεί **παράθεση χωρίς εισαγωγικά**, ακόμα κι αν συνοδεύεται από αναφορά στην πηγή σε κάποιο άλλο σημείο του κειμένου ή στο τέλος του, είναι αντιγραφή. Η αναφορά στην πηγή στο τέλος π.χ. μιας παραγράφου ή μιας σελίδας, δεν δικαιολογεί συρραφή εδαφίων έργου άλλου συγγραφέα, έστω και παραφρασμένων, και παρουσίασή τους ως δική μου εργασία.
3. Δέχομαι ότι υπάρχει επίσης περιορισμός στο μέγεθος και στη συχνότητα των παραθεμάτων που μπορώ να εντάξω στην εργασία μου εντός εισαγωγικών. Κάθε μεγάλο παράθεμα (π.χ. σε πίνακα ή πλαίσιο, κλπ), προϋποθέτει ειδικές ρυθμίσεις, και όταν δημοσιεύεται προϋποθέτει την άδεια του συγγραφέα ή του εκδότη. Το ίδιο και οι πίνακες και τα σχέδια
4. Δέχομαι όλες τις συνέπειες σε περίπτωση λογοκλοπής ή αντιγραφής.

Ημερομηνία:

Η δηλούσα

Μπιτσάκου Αγγελική

(1) «Όποιος εν γνώσει του δηλώνει ψευδή γεγονότα ή αρνείται ή αποκρύπτει τα αληθινά με έγγραφη υπεύθυνη δήλωση του άρθρου 8παρ. 4 Ν. 1599/1986 τιμωρείται με φυλάκιση τουλάχιστον τριών μηνών. Εάν ο υπαίτιος αυτών των πράξεων σκόπευε να προσπορίσει στον εαυτόν του ή σε άλλον περιουσιακό όφελος βλάπτοντας τρίτον ή σκόπευε να βλάψει άλλον, τιμωρείται με κάθειρξη μέχρι 10 ετών.

**«Ανάπτυξη νευρομορφικού κυκλώματος σε αναδιατασσίμενη
τεχνολογία το οποίο προσομοιώνει τεχνητά τη λειτουργία των
αστροκυττάρων»**

Μπιτσάκου Αγγελική

Τριμελής Επιτροπή:

Αθανάσιος Κακαρούντας, Αναπληρωτής Καθηγητής (επιβλέπων)

Τασουλής Σωτήριος, Επίκουρος Καθηγητής

Καρανίκας Χαράλαμπος, Λέκτορας

Περίληψη

Πειραματικά και υπολογιστικά αποτελέσματα που συγκεντρώθηκαν τις τελευταίες δεκαετίες, υποδηλώνουν ότι τα αστροκύτταρα είναι απαραίτητα και ενεργά συστατικά που συμβάλουν στην επεξεργασία νευρωνικών πληροφοριών παρέχοντας τον κατάλληλο έλεγχο ανατροφοδότησης για την ρύθμιση των νευρωνικών δραστηριοτήτων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Κατά συνέπεια, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του εγκεφάλου. Λαμβάνοντας αυτό υπόψιν, η υλοποίηση τους σε υλικό είναι σημαντική για την ανάπτυξη βίο-εμπνευσμένων υπολογιστικών συστημάτων επόμενης γενιάς. Στο προτεινόμενο ψηφιακό κύκλωμα αστροκυττάρου-νευρώνα, τα δυναμικά ασβεστίου του αστροκυττάρου αντιπροσωπεύονται από ένα γραμμικό μοντέλο που προτείνεται στην έρευνα της Nazari και των συνεργατών της, ενώ τα δυναμικά που αφορούν τον νευρώνα περιγράφονται από μια τροποποιημένη μορφή του μοντέλου του Izhikevich. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από την υλοποίηση του κυκλώματος σε αναδιατασσόμενη τεχνολογία, καθώς και τα δεδομένα που προκύπτουν από τις προσομοιώσεις, δείχνουν ότι το προτεινόμενο κύκλωμα είναι περισσότερο βιολογικά εύλογο, λιγότερο περίπλοκο και πιο αποδοτικό σε σχέση με προηγούμενες ανταγωνιστικές υλοποιήσεις.

Λέξεις κλειδιά: Νευρομορφικό κύκλωμα, Μοντέλο αστροκυττάρου, Τεχνητός νευρώνας, Ψηφιακό σύστημα, Τριμερής σύνναψη.

Abstract

Experimental and computational evidence accumulated over the last few decades suggest that astrocytes should be requisite and active constituents in neuronal information processing by providing appropriate feedback control in regulating neuronal activities in the central nervous system (CNS). Consequently, they have an indispensable role in the brain. Bearing that in mind, hardware realization of astrocytes is important for developing the next generation of bio-inspired computing systems. In the proposed digital astrocyte-neuron circuit, the calcium dynamics of the astrocyte are represented by a linear model suggested by Nazari et al. and the neuron dynamics are described by a modified version of the Izhikevich model. The results obtained from an FPGA implementation and simulation datasets illustrate that the suggested circuit is more biologically plausible, less complex and more bit-efficient compared to previous competitive implementations.

Key words: Neuromorphic circuit, Astrocyte model, Artificial Neuron, Digital system, Tripartite synapse.

Ευχαριστίες

Σε αυτό το σημείο, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς, όλα τα κοντινά μου πρόσωπα, τους αγαπητούς μου γονείς, στους οποίους οφείλω τα πάντα, τον αδερφό μου, την Άρτεμη, την Μαρία, την Αναστασία, την Άμπρα, την Όλγα και την Στέλλα, που με την αγάπη και την στήριξή τους με ενθαρρύνουν και μου δίνουν δύναμη να αγωνίζομαι κάθε μέρα για να πραγματοποιήσω τους στόχους μου.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Αθανάσιο Κακαρούντα και την διδακτορική φοιτήτρια στο Τμήμα μας Μαρία Σαπουνάκη για την πολύτιμη βοήθεια και την υποστήριξη που μου παρείχαν κατά την διάρκεια εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όλους τους καθηγητές του τμήματος Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική για τις πολύτιμες γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσαν.

Περιεχόμενα

| | |
|--|-----|
| Περίληψη | i |
| Abstract | ii |
| Ευχαριστίες | iii |
| Ευρετήριο Εικόνων | vii |
| 1. Εισαγωγή..... | 1 |
| 2. Νευρώνες και Αστροκύτταρα | 3 |
| 2.1 Το ανθρώπινο Νευρικό Σύστημα..... | 3 |
| 2.2 Νευρικά Κύτταρα..... | 4 |
| 2.2.1 Μορφολογία Νευρικών Κυττάρων | 4 |
| 2.2.2 Κατηγορίες νευρικών κυττάρων | 5 |
| 2.2.3 Δυναμικό Ηρεμίας | 7 |
| 2.2.4 Νευρική Ώση..... | 8 |
| 2.2.5 Συνάψεις..... | 9 |
| 2.3 Αστροκύτταρα..... | 10 |
| 2.3.1 Η Νευρογλοία | 10 |
| 2.3.2 Μορφολογία Αστροκυττάρων | 11 |
| 2.3.3 Η Ποικιλομορφία των Ανθρώπινων Αστροκυττάρων | 12 |
| 2.3.4 Οι λειτουργίες των Αστροκυττάρων..... | 16 |
| 2.3.5 Ο Ρόλος των Αστροκυττάρων στις Διαταραχές και στην Παθολογία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος | 18 |
| 2.3.6 Ο Ρόλος των Αστροκυττάρων στην Μάθηση και τη Μνήμη | 19 |
| 2.3.7 Ο Ρόλος Αστροκυττάρων στις Ψυχικές Διαταραχές | 19 |
| 2.3.8 Τα Σήματα Ιόντων Ασβεστίου ως συνέπεια της Νευρογλοιακής Διέγερσης | 20 |
| 2.3.9 Κύματα Ασβεστίου στο εσωτερικό των Αστροκυττάρων | 20 |
| 2.3.10 Ο Μηχανισμός των Αστροκυτταρικών Κυμάτων Ca^{2+} | 21 |
| 2.3.11 Οι Βιοφυσικοί Μηχανισμοί πίσω από την επικοινωνία Νευρώνων-Αστροκυττάρων | 22 |
| 3. Προσεγγίσεις Υλοποίησης Νευρωνικών - Αστροκυτταρικών Μοντέλων σε Υλικό (Hardware) | 24 |
| 3.1 Εισαγωγή..... | 24 |

| | |
|---|----|
| 3.2 Αναλογική VLSI Προσέγγιση | 24 |
| 3.3 Ψηφιακή Προσέγγιση | 26 |
| 4. Μαθηματική Περιγραφή των Δυναμικών Μοντέλων του Αστροκυττάρου και του Νευρώνα | 28 |
| 4.1 Μοντέλο Νευρώνα..... | 28 |
| 4.1.1 Εισαγωγή..... | 28 |
| 4.1.2 Το μοντέλο του Izhikevich | 29 |
| 4.1.3 Τροποποιημένο μοντέλο Izhikevich | 31 |
| 4.2 Μοντέλο Αστροκυττάρου | 35 |
| 4.2.1 Εισαγωγή..... | 35 |
| 4.2.2 Ανάλυση Μαθηματικού Μοντέλου | 35 |
| 4.3 Μοντέλο Αμφίδρομης Επικοινωνίας Νευρώνα και Αστροκυττάρου | 41 |
| 4.3.1 Εισαγωγή..... | 41 |
| 4.3.2 Ο Βιοχημικός Μηχανισμός πίσω από την Δυναμική Δραστηριότητα Νευρώνα - Αστροκυττάρου | 41 |
| 4.3.3 Ανάλυση Μαθηματικού Μοντέλου | 43 |
| 5. Ανάλυση Προτεινόμενης Σχεδίασης..... | 45 |
| 6. Αποτελέσματα Προσομοίωσης και Υλοποίησης σε Υλικό | 49 |
| 6.1 Αποτελέσματα προσομοιώσεων λογισμικού | 49 |
| 6.2 Αποτελέσματα Υλοποίησης Υλικό & Σύγκριση με Προηγούμενες Ανταγωνιστικές Υλοποιήσεις..... | 51 |
| 7. Συμπεράσματα | 55 |
| 7.1 Επέκταση της παρούσας έρευνας σε μελλοντικό επίπεδο | 55 |
| 7.2 Αποτελέσματα εκπόνησης της παρούσας εργασίας..... | 56 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α | 57 |
| 1. Αναπτυξιακή πλακέτα (σύστημα)..... | 57 |
| 2. Κώδικας σε VHDL | 59 |
| 3.GHDL & EdaPlayground..... | 61 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β | 62 |
| 1. Κώδικας για τον προγραμματισμό της τεχνολογίας FPGA..... | 62 |
| 1.1 Κώδικας για την σχεδίαση της προτεινόμενης αρχιτεκτονικής (VHDL).. | 62 |
| 1.2 Κώδικας δοκιμής-testbench (VHDL) | 96 |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| 2. Κώδικας σε περιβάλλον MATLAB | 100 |
| Βιβλιογραφία | 104 |

Ευρετήριο Εικόνων

| | |
|---|----|
| Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση ενός νευρικού κυττάρου..... | 5 |
| Εικόνα 2. Είδη νευρώνων βάση μορφολογίας..... | 6 |
| Εικόνα 3. Ταξινόμηση νευρώνων με βάση την λειτουργία τους στο ΚΝΣ..... | 7 |
| Εικόνα 4. Μεταβολές στο δυναμικό..... | 8 |
| Εικόνα 5. Η μεταβίβαση της νευρικής ώσης σε σύναψη..... | 10 |
| Εικόνα 6. Ένα βιολογικό αστροκύτταρο..... | 12 |
| Εικόνα 7. Μερικές από τις κατηγορίες αστροκυττάρων όπως οργανώνονται στα στρώματα του φλοιού(γαλάζια:διατμηματικά αστροκύτταρα, μπλε: πρωτοπλασματικά αστροκύτταρα, ροζ: πολωμένα , πράσινα: ινώδη) [23]. | 15 |
| Εικόνα 8. Αιματοεγκεφαλικός φραγμός – Αστροκύτταρα..... | 17 |
| Εικόνα 9. Τα μοντέλα του μηχανισμού της αστροκυτταρικής σηματοδότησης με ιόντα ασβεστίου [50]. | 22 |
| Εικόνα 10. Αναπαράσταση της τριμερούς σύναψης [55]. | 23 |
| Εικόνα 11. Σχεδίαση υλοποίησης των προτεινόμενων νευρωνικών μοντέλων και της παραγωγής δευτερογενή μεσολαβητή (Gm) [56]. | 25 |
| Εικόνα 12. Σχεδίαση των υλοποιήσεων για την συνάρτηση ανταλλαγής ιόντων ασβεστίου μεταξύ ενδοπλασματικού δικτύου και κυτταροπλάσματος, για την συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου του ενδοπλασματικού δικτύου και για τη συγκεντωση ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα [56]. | 25 |
| Εικόνα 13. Αρχιτεκτονική μοντελού αλληλεπίδρασης νευρώνων και αστροκυττάρων [57]. Συμπεριλαμβάνει (a) Μονάδα buffer εισόδου. (b) Μονάδα Προσυναπτικού νευρώνα (Pre. Unit). (c) Η γενική δομή του S.THCU. (d) Γενική δομή της μονάδας. (e) Μονάδα Σύναψης (f) Μονάδα Μετασυναπτικού νευρώνα (Post. Unit). (g) Μονάδα buffer εξόδου. (h) Γενική δομή της γεννήτριας. (i) Δομή με διασωληνώσεις για τη μονάδα κυτταροπλασματικού ασβεστίου. (j) Γενική δομή της γεννήτριας. (k) Μονάδα ταλάντωσης ασβεστίου (C.O.U). | 27 |
| Εικόνα 14. Προτεινόμενη σχεδίαση κυλώματος από τους Cassidy και Γ. Ανδρέου, 2008..... | 32 |
| Εικόνα 15. Προτεινόμενη σχεδίαση κυκλώματος από Ambroise και συν. [66] [67]. | 33 |
| Εικόνα 16. Προτεινόμενη σχεδίαση κυκλώματος από M.Sarounaki και A.Kakarountas [68]. | 34 |
| Εικόνα 17. Σχεδίαση των υλοποιήσεων (a) για τη συγκεντωση ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα και (b) για την συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου του ενδοπλασματικού δικτύου [57]. | 37 |
| Εικόνα 18. Σχεδίαση των υλοποιήσεων (c) για την αναπαράσταση του Sm και (d) για την αναπαράσταση του Gm [57]. | 38 |

| | |
|--|----|
| Εικόνα 19. Διάγραμμα προγραμματισμού για το προτεινόμενο μοντέλο αστροκυττάρων (a) συγκέντρωση ασβεστίου c στο κυτόπλασμα, (b) του δευτερογενή αγγελιοφόρου Sm(IP3), (c) της εξόδου του αστροκυττάρου Gm [58]. | 40 |
| Εικόνα 20. Τα βασικά μονοπάτια ενεργοποίησης των αστροκυττάρων [62]. | 42 |
| Εικόνα 21. Η προτεινόμενη δομή του μοντέλου αλληλεπίδρασης νευρώνα-αστροκυττάρου. | 44 |
| Εικόνα 22. Η σχεδίαση που προτείνεται για την υλοποίηση του κυκλώματος νευρώνα-αστροκυττάρου σε αυτή την εργασία. | 46 |
| Εικόνα 23. Διάγραμμα προγραμματισμού για (a) δυναμικό μεμβράνης v και (b) τη μεταβλητή ανάκτησης μεμβράνης u [58]. | 47 |
| Εικόνα 24. Αποτελέσματα προσομοίωσης σε MATLAB του προτεινόμενου μοντέλου | 49 |
| Εικόνα 25. Η συχνότητα απόκρισης του νευρώνα αναπαριστούμενη ως συνάρτηση μεταξύ λ και γ [58]. | 50 |
| Εικόνα 26. Οι προκύπτουσες κυματομορφές από την προσομοίωση. | 51 |
| Εικόνα 27. Το προκύπτων σχηματικό απ'πο την σύνθεση και υλοποίηση του κυκλώματος σε περιβάλλον Vivado Suite. | 52 |
| Εικόνα 28. Αναπαράσταση δομής FPGA | 57 |
| Εικόνα 29.Αναπτυξιακή πλακέτα ZedBoard Zynq-7000 ARM/FPGA SoC | 58 |
| Εικόνα 30. Τρόπος ανάπτυξης/προγραμματισμού FPGA | 60 |

Ευρετήριο Εξισώσεων

| | |
|------------------|----|
| Εξίσωση 1 | 29 |
| Εξίσωση 2 | 29 |
| Εξίσωση 3 | 29 |
| Εξίσωση 4 | 31 |
| Εξίσωση 5 | 31 |
| Εξίσωση 6 | 36 |
| Εξίσωση 7 | 36 |
| Εξίσωση 8 | 36 |
| Εξίσωση 9 | 36 |
| Εξίσωση 10 | 36 |
| Εξίσωση 11 | 38 |
| Εξίσωση 12 | 39 |
| Εξίσωση 13 | 39 |
| Εξίσωση 14 | 39 |
| Εξίσωση 15 | 39 |
| Εξίσωση 16 | 39 |
| Εξίσωση 17 | 39 |
| Εξίσωση 18 | 40 |
| Εξίσωση 19 | 40 |
| Εξίσωση 20 | 40 |
| Εξίσωση 21 | 43 |
| Εξίσωση 22 | 43 |
| Εξίσωση 23 | 43 |
| Εξίσωση 24 | 44 |

Ανάπτυξη νευρομορφικού κυκλώματος σε αναδιατασόμενη τεχνολογία το οποίο
προσομοιώνει τεχνητά τη λειτουργία των αστροκυττάρων

1. Εισαγωγή

Το ζήτημα του τί είναι αυτό που μας κάνει ανθρώπους έχει ταλανίσει και συγχρόνως, έχει συναρπάσει την ανθρωπότητα σε όλη τη σύγχρονη ιστορία. Στη σημερινή εποχή, ο εγκέφαλος θεωρείται το βασικό συστατικό της ανθρώπινης ταυτότητας, και συνεπώς η κατανόηση αυτού του περίπλοκου οργάνου είναι απαραίτητη, έτσι ώστε να μπορεί να απαντηθεί το ερώτημα του γιατί εμείς ως είδος είμαστε αυτό που είμαστε. Οι αξιοσημείωτες ικανότητες του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι από τα πιο προφανή χαρακτηριστικά που μας ξεχωρίζουν από τους πιο κοντινούς ταξινομικά συγγενείς μας, τους μεγάλους πιθήκους της Αφρικής. Επίσης, αποτελεί κοινή παραδοχή το γεγονός ότι η πολυπλοκότητα του κυτταρικού κυκλώματος του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι ασύγκριτη με οποιοδήποτε άλλο ζωντανό σύστημα γνωστό μέχρι σήμερα.

Εδώ και έναν αιώνα, σε προσπάθειες μελέτης του εγκεφάλου εμφανίζεται ακόμα πληθώρα περιορισμών, τόσο στην κατανόηση για το πώς ο εγκέφαλος επεξεργάζεται πληροφορίες για την επίτευξη της βιολογικής νοημοσύνης, όσο και για το πώς αυτή η γνώση μπορεί να μετατραπεί σε τεχνητή νοημοσύνη. Ωστόσο, η πρόσφατη εξερεύνηση των αστροκυττάρων, των πιο άφθονων και ταυτόχρονα ανεξιχνίαστων για καιρό μη νευρωνικών κυττάρων, ήρθε για να ανατρέψει τις μέχρι τώρα υπάρχουσες παραδοχές των επιστημόνων για το πώς λειτουργεί ο εγκέφαλος.

Μελέτες που έχουν διεξαχθεί τις τελευταίες δεκαετίες αποδεικνύουν ότι τα νευρογλοιακά κύτταρα και ιδιαίτερα τα αστροκύτταρα ενορχηστρώνουν και αισθάνονται τη νευρωνική δραστηριότητα. Τα αστροκύτταρα κωδικοποιούν την νευρωνική δραστηριότητα ρυθμίζοντας τις συγκεντρώσεις ιόντων ασβεστίου ($[Ca^{2+}]$) τους, οι οποίες στη συνέχεια καθορίζουν το ιοντικό ρεύμα που μπαίνει ως είσοδος στους νευρώνες. Αυτή η διαδικασία καθιστά προφανές το γεγονός ότι τα νευρωνικά δίκτυα από μόνα τους δεν επαρκούν για να εξηγήσουν την λειτουργικότητα του ισχυρότερου φυσικού υπολογιστή, του εγκεφάλου, φέρνοντας έτσι στην επιφάνεια πολλά υπολογιστικά φαινόμενα εξαιρετικού ενδιαφέροντος.

Κατά συνέπεια, στην επιστημονική κοινότητα πυροδοτήθηκε μια επανάσταση με στόχο τη θεμελιώδη κατανόηση των βιολογικών συστημάτων και του τρόπου επεξεργασίας των πληροφοριών σε βιολογικά δίκτυα, εστιάζοντας την προσοχή στους μηχανισμούς που διαθέτουν τα αστροκύτταρα για την επεξεργασία πληροφοριών και την ρύθμιση της νευρωνικής δραστηριότητας, ούτως ώστε αυτή η γνώση να χρησιμοποιηθεί στην βελτίωση των παραδοσιακών τεχνικών επεξεργασίας πληροφοριών, καθώς και στην ανάπτυξη νευρομορφικών κυκλωμάτων. Τέτοιες προσπάθειες, ενθαρρύνουν την ανάπτυξη αρχιτεκτονικών που δεν υπακούν στο

Ανάπτυξη νευρομορφικού κυκλώματος σε αναδιατασόμενη τεχνολογία το οποίο
προσομοιώνει τεχνητά λειτουργία των αστροκυττάρων

μοντέλο του von Neumann και είναι εμπνευσμένες από τον τρόπο λειτουργίας του
εγκεφάλου.

2. Νευρώνες και Αστροκύτταρα

2.1 Το ανθρώπινο Νευρικό Σύστημα

Ο ανθρώπινος οργανισμός απαρτίζεται από περίπου τριάντα τρισεκατομμύρια κύτταρα [1], τα οποία με τη σειρά τους κατηγοριοποιούνται σε τουλάχιστον διακόσιους διαφορετικούς τύπους και οργανώνονται σε οκτώ συστήματα, ένα από τα οποία είναι και το νευρικό σύστημα. Το νευρικό σύστημα προέρχεται από τη νευρική ή μυελική πλάκα, η οποία αποτελεί πάχυνση του εξωδέρματος από το έδαφος του αμνιακού σάκου. Στο ανθρώπινο σώμα το νευρικό σύστημα διαιρείται σε δύο τμήματα ανατομικά, δομικά και λειτουργικά. Ανατομικά, λοιπόν, διακρίνεται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Central Nervous System), το οποίο περιλαμβάνει τον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και τη νευρική οδό του οφθαλμού και στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (Peripheral Nervous System) το οποίο αποτελείται από περιφερικά γάγγλια (satellite cells), νεύρα (κύτταρα Schwann), νευρικές απολήξεις που συνδέουν τα γάγγλια με το ΚΝΣ, καθώς και υποδοχείς του σώματος [2]. Επίσης, ο νευρικός ιστός, δομικά, χωρίζεται σε νευρικά κύτταρα ή νευρώνες (neurons) και σε εξειδικευμένα μη νευρικά κύτταρα, τα νευρογλοιακά ή αλλιώς νευρογλία (neuroglia). Επιπλέον, από λειτουργικής άποψης διακρίνεται στο εγκεφαλονωτιαίο σύστημα το οποίο ρυθμίζει τις ζωτικές λειτουργίες όπως για παράδειγμα τις κινήσεις και τις αισθήσεις, καθώς και το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα το οποίο ρυθμίζει τις φυτικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού δηλαδή, νευρώνει όργανα των οποίων η λειτουργία δεν εξαρτάται από την θέλησή μας και με τη σειρά του χωρίζεται στο Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα και στο Παρασυμπαθητικό Νευρικό Σύστημα.

Το νευρικό σύστημα μαζί με το σύστημα των ενδοκρινών αδένων, συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης, ελέγχοντας και συντονίζοντας τις λειτουργίες των υπόλοιπων συστημάτων του οργανισμού. Οι λειτουργίες του νευρικού συστήματος συνοψίζονται στις εξής: 1. Στην ανίχνευση των μεταβολών στο εξωτερικό και στο εσωτερικό περιβάλλον του σώματος μέσω αισθητήριων οργάνων και υποδοχέων (της κεντρομόλου μοίρας του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος) και στη συνέχεια στη μεταβίβαση της συγκεκριμένης πληροφορίας στο ΚΝΣ, 2. στην επεξεργασία της πληροφορίας που καταφτάνει στο ΚΝΣ και στην δημιουργία μνήμης και 3. στην γένεση και αποστολή ερεθισμάτων μέσω της φυγόκεντρου μοίρας του ΠΝΣ σε όργανα και αδένες.

Κατά την εξέλιξη του νευρικού συστήματος λαμβάνουν χώρα δυο βασικές μεταβολές. Πιο συγκεκριμένα, τα κύτταρα που ανήκουν σε αυτό το σύστημα εξειδικεύονται καθώς και αυξάνεται η πολυπλοκότητα των νευρικών δικτύων [3].

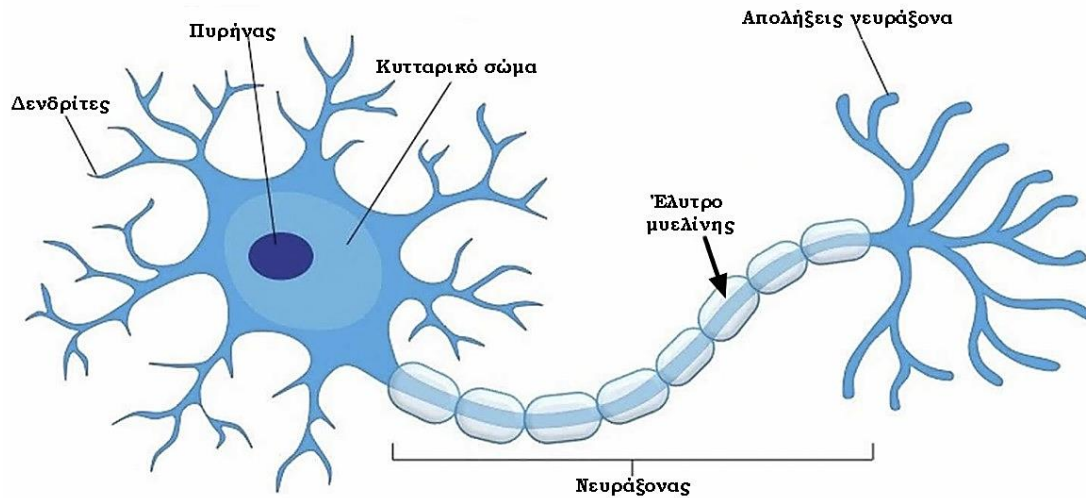
Το βασικότερο και πολυπλοκότερο όργανο του συστήματος αυτού είναι ο εγκέφαλος, ο οποίος διαθέτει ως ραχιαία συνέχιση τον νωτιαίο μυελό. Χωρίζεται σε φαιά ουσία όπου εντοπίζονται οι νευρώνες και σε λευκή ουσία στην οποία κατά κύριο λόγο βρίσκονται τα νευρογλοιακά κύτταρα [4].

Υπάρχουν περίπου 171 δισεκατομμύρια κύτταρα στον μέσο αρσενικό εγκέφαλο σύμφωνα με νέα ερευνητικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων 86 δισεκατομμυρίων νευρώνων και 85 δισεκατομμυρίων γλοιακών κυττάρων [5].

2.2 Νευρικά Κύτταρα

2.2.1 Μορφολογία Νευρικών Κυττάρων

Μια από τις βασικότερες δομικές μονάδες του εγκεφάλου είναι ο νευρώνας ή το νευρικό κύτταρο. Συνήθως, οι νευρώνες είναι ευμεγέθη κύτταρα και περιέχουν άφθονη ποσότητα πρωτοπλάσματος. Από την οργάνωση τους προκύπτει η φαιά ουσία των ημισφαιρίων του εγκεφαλικού στελέχους, του ιστού των συμπαθητικών γαγγλίων και του νωτιαίου μυελού. Αποτελείται αρχικά, από το περικάρυο ή αλλιώς κυτταρικό σώμα στο οποίο δημιουργούνται οι ηλεκτρικοί παλμοί και χαρακτηρίζεται από σφαιρικό ωοειδές ή πολυγωνικό σχήμα και περιλαμβάνει μιτοχόνδρια, νευροϊνίδια, μικροσωλινίσκους, χρωστικές, έναν ευμεγέθη πυρήνα, τραχύ κοκκιώδες ενδοπλασματικό δίκτυο, σωμάτια Nissi καθώς και συσκευή Golgi. Επίσης, κάθε νευρώνας διαθέτει τον νευράξονα, μία μονή κυλινδρική και μακριά αποφυάδα με σταθερή διάμετρο ξεκινάει από το αξονικό λοφίδιο και καταλήγει στο τελικό δενδρύλιο ή συναπτικό κομβίο και είναι υπεύθυνη στο να παράγει ή να μεταφέρει γρήγορα νευρικά ερεθίσματα σε άλλα κύτταρα μιας και περιβάλλεται από μυελίνη η οποία συμβάλει στην γρηγορότερη διάδοση των ηλεκτρικών παλμών. Τέλος, περιλαμβάνει πολυάριθμες βραχείες αποφυάδες τους λεγόμενους δενδρίτες ή δενδριτικές άκανθες [6].



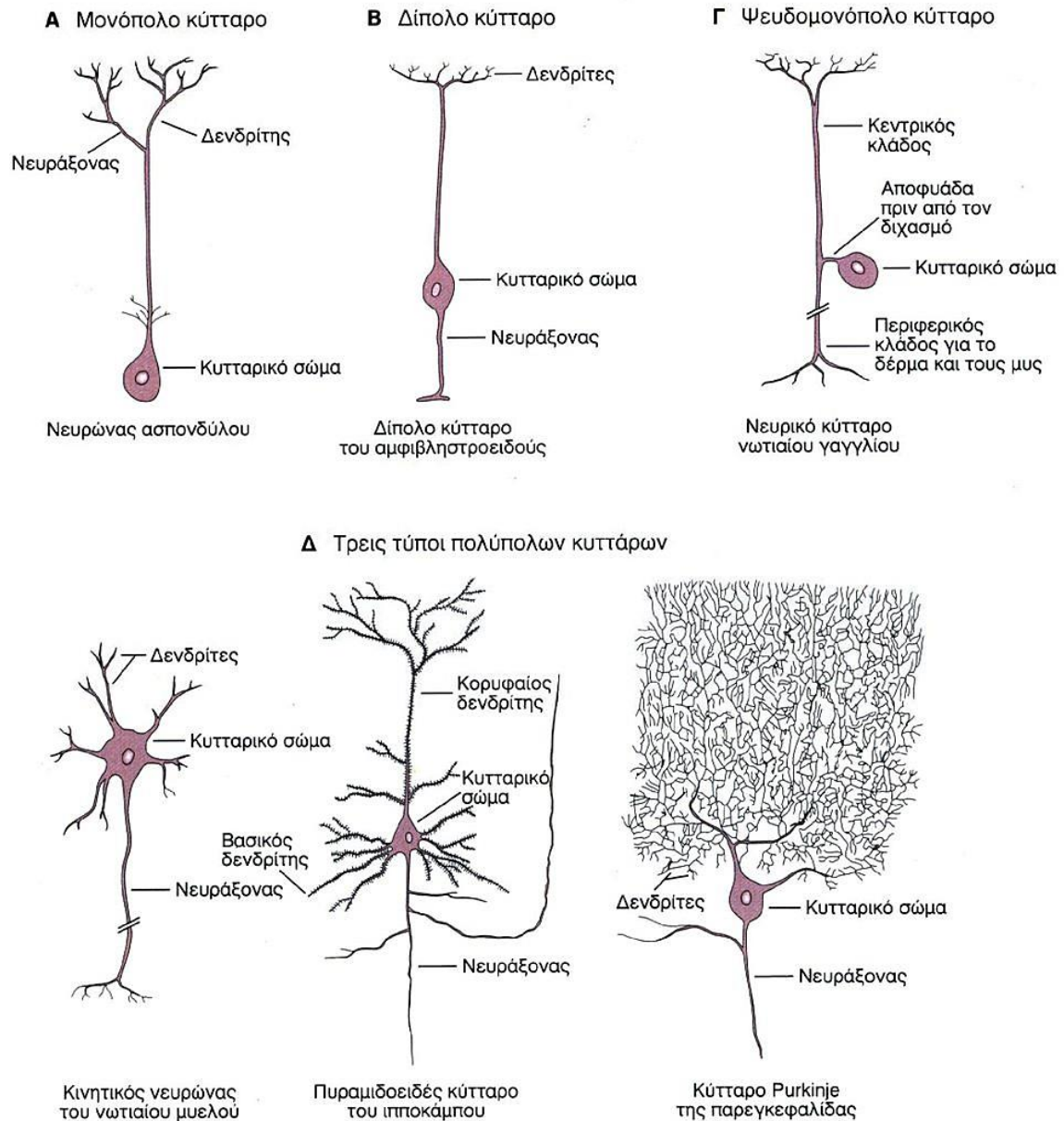
Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση ενός νευρικού κυττάρου.

2.2.2 Κατηγορίες νευρικών κυττάρων

Η μορφή του νευρώνα είναι μεταβλητή με το σχήμα του να σχετίζεται με την εξειδίκευση της λειτουργία του. Αρχικά, οι νευρώνες με βάση το πλήθος των κλάδων που διαθέτουν στο κυτταρικό τους σώμα, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2, ταξινομούνται στις παρακάτω κατηγορίες [7] :

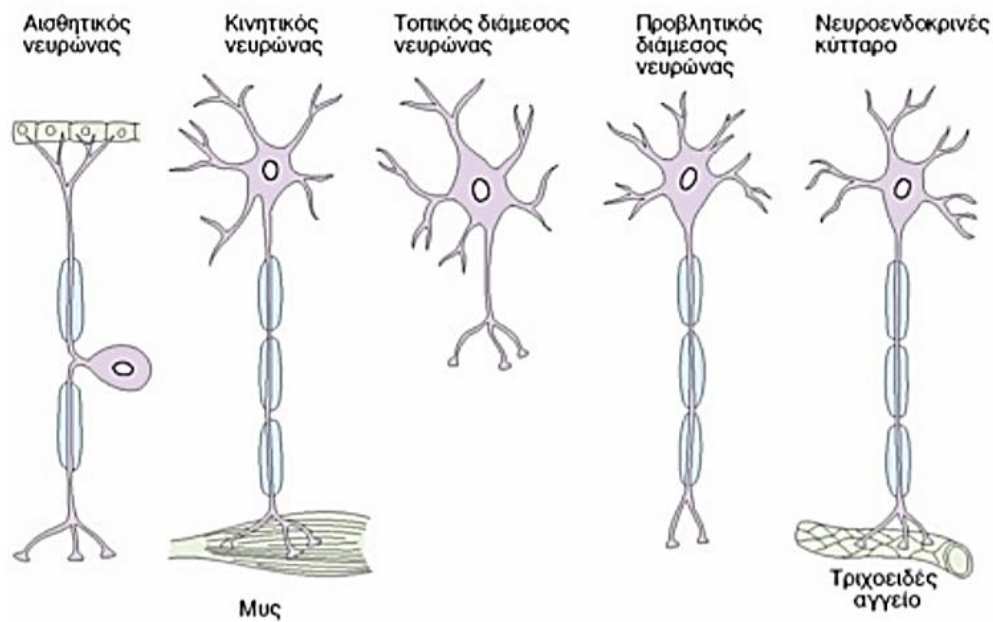
- Μονόπολοι νευρώνες, οι οποίοι είναι εφοδιασμένοι με μια μοναδική αποφυάδα που είτε διαχωρίζεται σε δύο είτε διακλαδίζεται σε κοντινή απόσταση από το σημείο από το οποίο προήλθε. Εδράζονται συνήθως στους σπογγιοβλάστες του αμφιβληστροειδούς χιτώνα καθώς και στα πυραμιδοειδή κύτταρα των ωτιαίων γαγγλίων.
- Δίπολοι νευρώνες, οι οποίοι διαθέτουν δύο αντίθετες ως προς την κατεύθυνση, αποφυάδες. Συγκεκριμένα, η μια πορεύεται σε κάποια αισθητήριο επιφάνεια, ενώ η άλλη προς βαθύτερες στοιβάδες όπως για παράδειγμα σε κύτταρα του σφρητικού βλενογόνου, δίπολα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς. Βρίσκονται κυρίως στο αισθητικό σύστημα.
- Ψευδομονόπολοι νευρώνες, που έχουν μια μονήρη βραχεία απόφυση και εντοπίζονται στα αισθητικά γάγγλια των εγκεφαλικών και ωτιαίων νεύρων.
- Πολύπολοι νευρώνες, οι οποίοι έχουν τρεις ή και περισσότερες διακλαδισμένες αποφύσεις που απολήγουν ελεύθερα. Οι διεργασίες τους δεν είναι ίδιες σε όψη και σε μήκος. Όλα σχεδόν τα νευρικά κύτταρα της παρεγκεφαλίδας, του συμπαθητικού συστήματος, του προμήκους μυελού και των εγκεφαλικών ημισφαιρίων ανήκουν σε αυτή τη κατηγορία.

Ανάπτυξη νευρομορφικού κυκλώματος σε αναδιατασόμενη τεχνολογία το οποίο προσομοιώνει τεχνητά λειτουργία των αστροκυττάρων



Εικόνα 2. Είδη νευρώνων βάση μορφολογίας.

Επίσης, οι νευρώνες μπορούν να καταταχθούν σε γλουταματερικούς, GABAεργικούς, ντοπαμινεργικούς, νοροδρενεργικούς και σεροτονινεργικούς βάσει του νευροδιαβιβαστή που ελκύουν. Βάση του σχήματος, χωρίζονται σε πυραμιδικούς νευρώνες, κοκκώδη ή αστεροειδή κύτταρα, ενώ με γνώμονα τη λειτουργία τους ταξινομούνται σε αισθητικούς, κινητικούς, ενδιάμεσους και νευροενδοκρινείς.



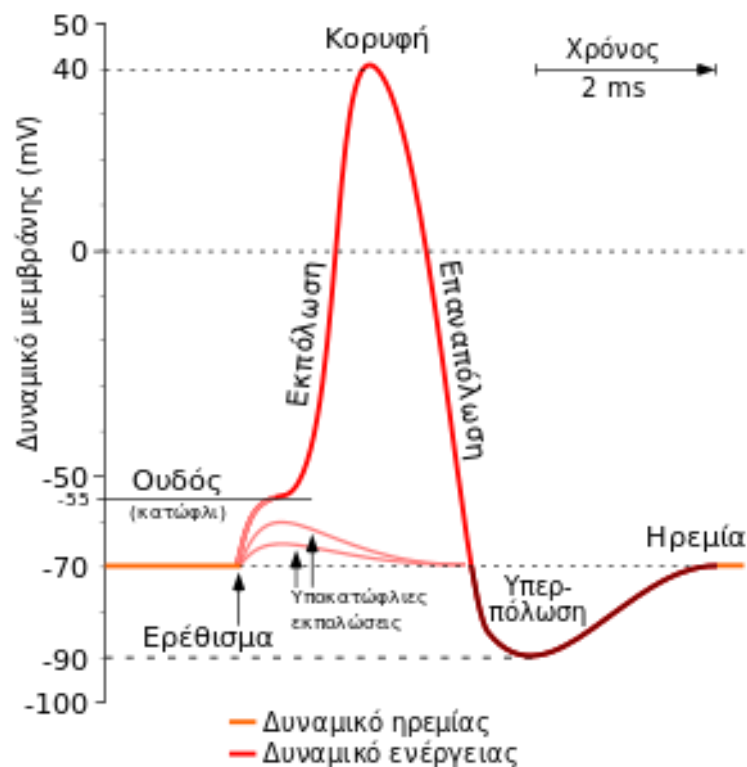
Εικόνα 3. Ταξινόμηση νευρώνων με βάση την λειτουργία τους στο ΚΝΣ.

2.2.3 Δυναμικό Ηρεμίας

Σε έναν νευρώνα που είναι σε κατάσταση ηρεμίας, δηλαδή δεν δέχεται ερεθίσματα, παρατηρείται υψηλή συγκέντρωση ιόντων νατρίου [Na^+] στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και υψηλή συγκέντρωση ιόντων καλίου [K^+] και ανιόντων PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , κ.α. στο εσωτερικό της. Για να διατηρήσει, λοιπόν, η μεμβράνη την άνιση αυτή κατανομή των ιόντων διαθέτει στην επιφάνειά της αντλία Na^+/K^+ η οποία για κάθε τρία ιόντα νατρίου που βγάζει από το κύτταρο βάζει δύο ιόντα καλίου με ενεργητική μεταφορά, ενώ για τα προαναφερθέντα ανιόντα δεν υπάρχει κάποιος παρόμοιος μηχανισμός, αφού αυτά διαχέονται ελάχιστα. Έτσι, δημιουργείται διαφορά δυναμικού, με μεγάλη συγκέντρωση θετικών ιόντων στο εξωτερικό και μεγάλη συγκέντρωση ανιόντων στο εσωτερικό του νευρώνα, το οποίο υπολογίζεται ότι είναι προσεγγιστικά -70mV , με τους περισσότερους διαύλους που είναι ανοιχτοί να είναι διάλυτοι καλίου [8].

2.2.4 Νευρική Ώση

Το δυναμικό ηρεμίας επηρεάζεται από μεταβολές του περιβάλλοντος (ερεθίσματα). Σε περίπτωση που η μεμβράνη του νευρώνα δεχτεί κάποιο ερέθισμα, το οποίο μπορεί να είναι χημικό, ηλεκτρικό, θερμικό και μηχανικό, για 1 msec με ένταση (ουδός/κατώφλι) που διαφέρει από νευρώνα σε νευρώνα τότε επιτρέπει την εισροή μεγάλης ποσότητας ιόντων νατρίου στο εσωτερικό του κυττάρου με αποτέλεσμα η τιμή της διαφοράς δυναμικού να υπολογίζεται στα +50mV. Ύστερα, εξαιτίας της διαφοράς συγκεντρώσεων εξέρχεται μεγάλη ποσότητα ιόντων καλίου και έτσι το δυναμικό της μεμβράνης παίρνει τιμές μικρότερες των -70 mV και σύντομα αποκαθίσταται ξανά το δυναμικό ηρεμίας. Αυτές οι σύντομες αλλαγές του δυναμικού της μεμβράνης μεταδίδονται σε γειτονικές περιοχές της μεμβράνης αποτελώντας ερέθισμα για αυτές. Κατά συνέπεια, αφού δημιουργηθεί αυτό το δυναμικό ενέργειας μεταδίδεται κατά μήκος του νευράξονα και αυτό ονομάζεται νευρική ώση. Το μεσοδιάστημα από την δημιουργία μιας νευρικής ώσης μέχρι την απόκριση του νευρώνα σε ένα νέο ερέθισμα διαρκεί 0,5 - 2 msec και καλείται ανερέθιστη περίοδος.

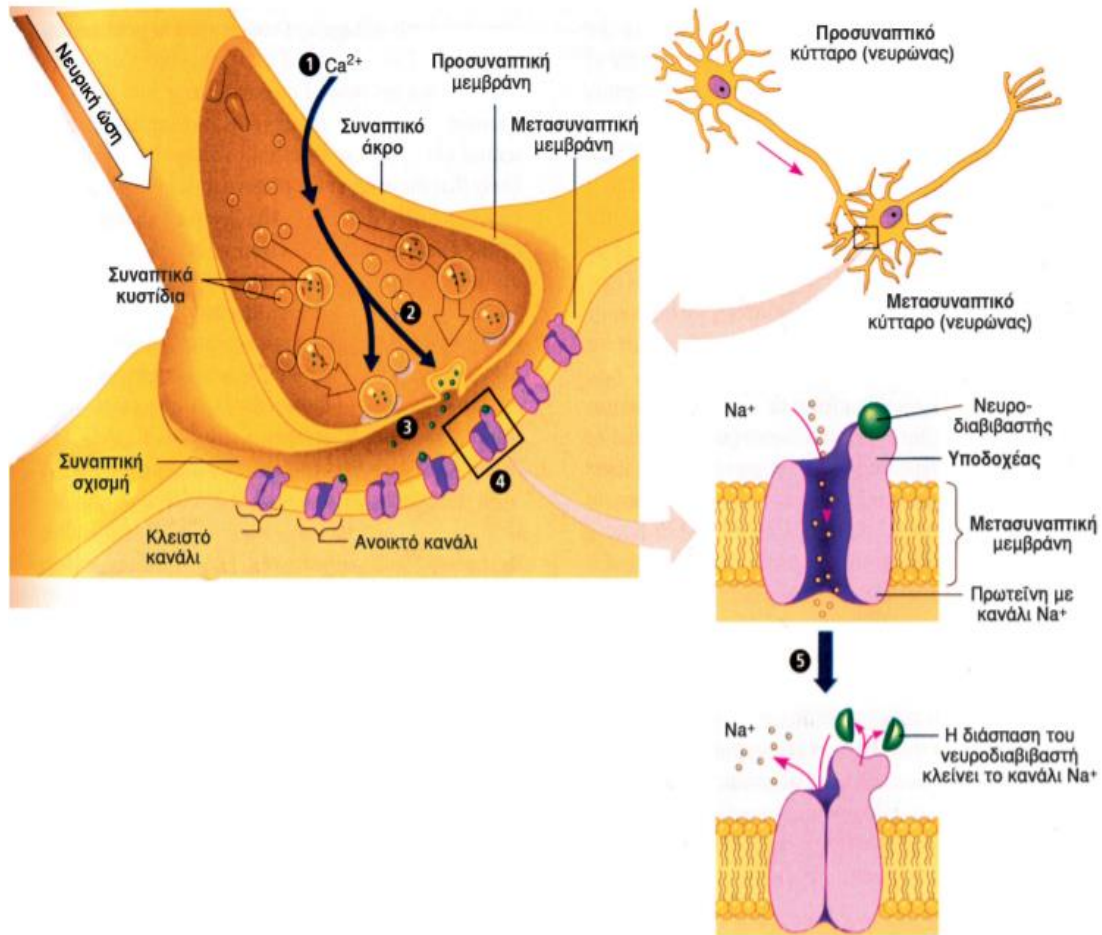


Εικόνα 4. Μεταβολές στο δυναμικό.

2.2.5 Συνάψεις

Οι θέσεις σύνδεσης μεταξύ των νευρώνων όπου υφίσταται η μεταξύ τους λειτουργική επικοινωνία, καλούνται συνάψεις. Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο καθώς θεωρείται ότι είναι το κύριο μέσο αποθήκευσης πληροφορίας στον εγκέφαλο. Στις περισσότερες συνάψεις που υφίστανται στο φλοιό του εγκεφάλου, το προ-συναπτικό τερματικό που αποτελεί μέρος του άξονα του κυττάρου «αποστολής» και το μετα-συναπτικό τερματικό που αποτελεί μέρος ενός δενδρίτη ή του κυτταρικού σώματος του κυττάρου «λήψης» χωρίζονται από ένα στενό κενό την λεγόμενη συναπτική σχισμή. Η μετάδοση σημάτων μεταξύ των δύο προαναφερθέντων τερματικών πραγματοποιείται με την απελευθέρωση χημικών ουσιών από το προ-συναπτικό τερματικό όταν αυτό ενεργοποιείται από ένα δυναμικό δράσης. Οι χημικοί αυτοί διαβιβαστές ενσωματώνονται σε κυστίδια, διασχίζουν την συναπτική σχισμή και προσκολλώνται σε ανοιχτά ιοντικά κανάλια ή σε μεταβολοτροπικούς υποδοχείς του μετα-συναπτικού τερματικού. Ύστερα, δέχονται ή απελευθερώνουν αντίστοιχα από το κύτταρο θετικά ή αρνητικά φορτισμένα ιόντα και κατά συνέπεια προστίθεται ή αφαιρείται φορτίο. Πρέπει να τονιστεί ότι ένας νευρώνας που λειτουργεί ως πομπός μπορεί να είναι αποκλειστικά είτε διεγερτικός είτε ανασταλτικός, ειδικότερα απελευθερώνει το ίδιο είδος διαβιβαστή σε όλα τα τερματικά του.

Η ποσότητα του φορτίου που μεταδίδεται στο μετα-συναπτικό κύτταρο ανά ακίδα εισόδου αντικατοπτρίζει στην ουσία την ισχύ της σύνδεσης μεταξύ δύο νευρώνων και δύναται να αλλάξει μόνιμα, αλλάζοντας έτσι και τη συμπεριφορά του δικτύου. Οι μακροπρόθεσμες αλλαγές της συναπτικής ισχύος στην βιβλιογραφία αναφέρονται ως μακροπρόθεσμη ενίσχυση/καταστολή (LTP/LTD). Οι αλλαγές στην συναπτική ισχύ που προκαλούνται από προσωρινά πρότυπα ακίδων από προ-συναπτικούς και μετά-συναπτικούς νευρώνες περιγράφεται ως πλαστικότητα εξαρτώμενη από τον χρονισμό των ακίδων (STDP) [9].



Εικόνα 5. Η μεταβίβαση της νευρικής ώσης σε σύναψη.

Οι συνάψεις, βάσει της θέσης τους, ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες:

- Τη νευραξονοσωματική σύναψη, η οποία δημιουργείται όταν η απόληξη ενός νευρώνα καταλήγει στο κυτταρικό σώμα ενός άλλου νευρώνα.
- Τη νευραξονοαξονική σύναψη, η οποία δημιουργείται όταν η απόληξη ενός νευράξονα έρχεται σε επαφή με μια άλλη νευραξονική απόληξη.
- Τη νευραξονοδενδριτική σύναψη, όπου η απόληξη ενός νευράξονα καταλήγει σε έναν δενδρίτη.
- Τη νευραξονοακανθική σύναψη, όπου η απόληξη ενός νευράξονα εφάπτεται της δενδριτικής άκανθας.

2.3 Αστροκύτταρα

2.3.1 Η Νευρολογία

Πρώτη φορά μίλησε για την νευρολογία ο Rudolf Virchow την δεκαετία του 1850, ο οποίος ισχυρίστηκε ότι στον εγκέφαλο, στα αισθητήρια νευρά και στο νωτιαίο μυελό

υπάρχει το «nervenkitt», δηλαδή η νευρογλοία όπου ενσωματώνονται όλα τα στοιχεία του νευρικού συστήματος [10].

Ουσιαστικά, η νευρογλοία αποτελείται από το σύνολο των μη διεγέρσιμων κυττάρων του νευρικού ιστού που ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες με βάση την εμβρυική τους προέλευση. Η πρώτη είναι τα κύτταρα της μικρογλοίας που προέρχονται από το μεσόδερμα και η δεύτερη είναι τα κύτταρα της μακρογλοίας που προέρχονται από το εξώδερμα.

Για πολύ μεγάλο διάστημα υπήρξε μεγάλη σύγχυση σχετικά με τον συνολικό αριθμό γλοιακών κυττάρων στο ΚΝΣ. Υπολογίζεται ότι η ολική αναλογία γλοίας προς νευρώνες στον άνθρωπο ποικίλει από 1:1 έως και 50:1 [11], [12].

Σύγχρονες μέθοδοι, όπως η μέθοδος ισοτοπικής κλασμάτωσης δείχνουν ότι η συνολική αναλογία μη νευρωνικών κυττάρων και νευρώνων στον εγκέφαλο είναι 1:1, αλλά με βάση την περιοχή η αναλογία αυτή αλλάζει [13]. Ειδικότερα, στο εγκεφαλικό στέλεχος η αναλογία υποστηρίζεται ότι είναι 11:1, στην παρεγκεφαλίδα 0.2:1 και στις περιοχές του φλοιού 3.7:1.

Οι τύποι των νευρογλοιακών κυττάρων είναι τέσσερις και συγκεκριμένα περιλαμβάνουν τα μικρονευρογλοιακά κύτταρα, τα επενδυματικά κύτταρα, τα ολιγοδενδροκύτταρα και τα αστροκύτταρα τα οποία θα αναλυθούν ενδελεχώς παρακάτω, αφού η κατανόηση της λειτουργίας τους σε βιολογικό επίπεδο θα αποτελέσει το θεμέλιο για την προσομοίωση της λειτουργίας από ένα νευρομορφικό κύκλωμα αναδιατασσόμενης τεχνολογίας.

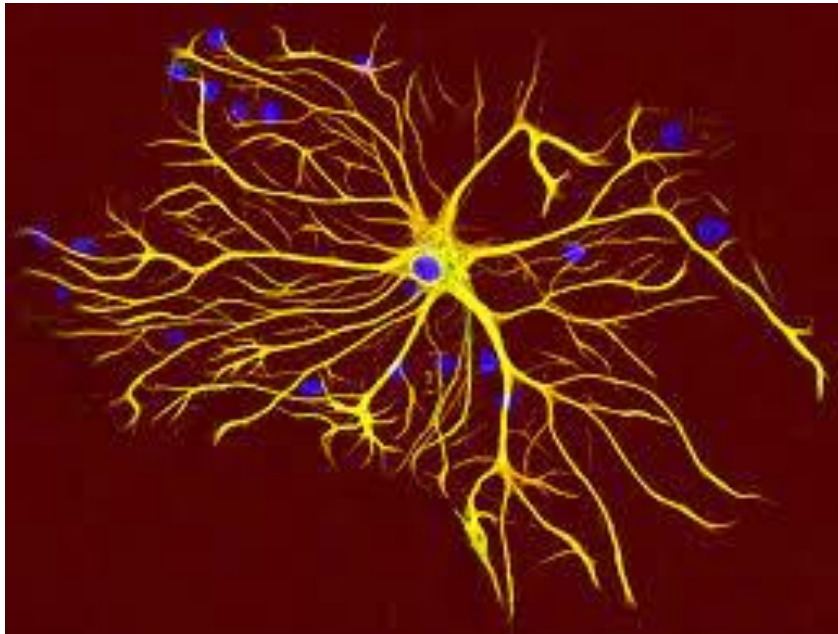
2.3.2 Μορφολογία Αστροκυττάρων

Τα αστρογλοιακά κύτταρα ή αλλιώς αστροκύτταρα (astroglia or astrocytes) αποτελούν το πολυπληθέστερο είδος νευρογλοιακών κυττάρων. Είναι μικρότερα σε μέγεθος από τους νευρώνες. Το κυτταρικό σώμα έχει περίπου 10μm διάμετρο και οι αποφύσεις έχουν εύρος 100-200μm. Κατά μέσο όρο το κάθε ανθρώπινο αστροκύτταρο επεκτείνει από το κυτταρικό σώμα σαράντα μεγάλες GFAP-θετικές αποφύσεις ακτινωτά και συμμετρικά επεκτεινόμενες προς όλες τις κατευθύνσεις. Το χαρακτηριστικό οργανίδιο των αστροκυττάρων είναι τα νημάτια που εντοπίζονται στο σώμα και τις αποφυάδες τους. Οι ποδικές αποφυάδες των αστροκυττάρων συνθέτουν μια στιβάδα το νευρογλοιακό περιένδυμα που εφάπτεται της χοριοειδούς μήνιγγας και καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός, ότι τα αστροκύτταρα του εγκεφαλικού φλοιού χαρακτηρίζονται από υψηλή έκφραση της όξινης γλοιακής ινδικής πρωτεΐνης - GFAP (glial fibrillary acidic protein) μιας ειδικής μορφής ενδιάμεσου νηματίου του κυτταροσκελετού των αποφυάδων, η οποία αυξάνεται σημαντικά με την πάροδο των χρόνων. Η πρωτεΐνη αυτή περιέχεται στο κυτταρόπλασμα των αστροκυττάρων και

μπορεί να ανιχνευτεί με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων καθώς και με τεχνικές ανισοϊστοχημείας και ανοσοφθορισμού.

Κατά κύριο λόγο, το κυτταρικό σώμα και οι κύριες αποφύσεις των αστροκυττάρων εμπλουτίζονται με όξινη γλοιακή ινιδική πρωτεΐνη, έτσι καθορίζονται και οι ενδιάμεσες ίνες και με ανοσοσήμανση τα αστροκύτταρα εμφανίζονται στη κλασική τους μορφή δηλαδή, σε σχήμα αστεριού. Ωστόσο, η GFAP δεν δίνει μια πραγματική αναπαράσταση των αστροκυττάρων, διότι οι λεπτότερες αποφύσεις είναι αρνητικές στην GFAP με αποτέλεσμα το συνολικό περίγραμμα του αστροκυττάρου να απέχει πολύ από την αστεροειδή μορφή και στη πραγματικότητα εμφανίζει μια πιο κυβική και στρογγυλεμένη μορφή. Επομένως, ένα αστροκύτταρο μοιάζει περισσότερο με πολύεδρο παρά με αστέρι [14].



Εικόνα 6. Ένα βιολογικό αστροκύτταρο.

2.3.3 Η Ποικιλομορφία των Ανθρώπινων Αστροκυττάρων

Τα αστροκύτταρα που εδράζονται στον εγκεφαλικό φλοιό των θηλαστικών εμφανίζουν πολλαπλές λειτουργίες πράγμα που υποδηλώνει ότι σε ομάδες ειδών έχουν και μοναδικές λειτουργικές εξειδικεύσεις. Για παράδειγμα, με την εξέλιξη της τεχνολογίας απεικόνισης που επιτρέπει την λεπτομερή και εκτεταμένη ανάλυση της δομής και της οργάνωσης των κυττάρων αυτών, διαπιστώθηκε ότι τα αστροκύτταρα στον ανθρώπινο οργανισμό παρουσιάζουν δομικές και λειτουργικές εξειδικεύσεις που δεν παρατηρούνται στους προγόνους του ανθρωπίνου είδους ή σε άλλα θηλαστικά.

Στον άνθρωπο, λοιπόν, ανάλογα με τη τοποθεσία τους στο ΚΝΣ διαφέρουν μορφολογικά όπως θα αναλυθεί παρακάτω και κατ' επέκταση και λειτουργικά.

Στα τέλη του 19ου αιώνα τα αστροκύτταρα κατηγοριοποιήθηκαν για πρώτη φορά σε δύο τύπους: τα πρωτοπλασματικά και τα ινώδη αστροκύτταρα. Αυτές οι δύο κατηγορίες διατηρούν την ισχύ και την χρησιμότητα τους και στη σημερινή εποχή.

Παρατηρήθηκε ότι τα GFAP-θετικά αστροκύτταρα στον άνθρωπο μπορούν να κατηγοριοποιηθούν τουλάχιστον στις έξι κυριότερες μορφολογικές ομάδες :

1) Τα Ανθρώπινα Πρωτοπλασματικά Αστροκύτταρα (Protoplasmic astrocytes)

Αποτελούν τον πιο άφθονο τύπο αστροκυττάρων στον ανθρώπινο οργανισμό. Τέτοια κύτταρα παρουσιάζουν μορφολογία διακλαδωμένων στελεχών που αποτελούν το έναυσμα για τη δημιουργία πολλών, λεπτών και βραχέων διακλαδώσεων σε μια ομοιόμορφη κατανομή σφαιριδίων. Εντοπίζονται στη φαιά ουσία και κατά κύριο λόγο στα βαθύτερα στρώματα του φλοιού (2ο έως 6ο στρώμα) όπως αποδείχτηκε χρησιμοποιώντας κλασικές τεχνικές εμποτισμού αργύρου. Επίσης, παρατηρείται ότι τα πρωτοπλασματικά αστροκύτταρα που εκφράζουν την GFAP πρωτεΐνη δεν αλληλεπικαλύπτονται, αντιθέτως εμφανίζουν ελάχιστη επαφή μεταξύ τους. Πρόσφατες αναλύσεις σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έχουν αποκαλύψει ότι οι αποφύσεις περιβάλλουν τις συνάψεις μεταξύ νευρώνων, ειδικότερα επικοινωνούν και ενσωματώνονται σε περίπου δύο εκατομμύρια συνάψεις που βρίσκονται στον τομέα τους.

Οργανώνονται σε τομείς που σχετίζονται με τον αριθμό των αιμοφόρων αγγείων και των νευρώνων που αυτά καλύπτουν [15]. Για παράδειγμα, τα πρωτοπλασματικά αστροκύτταρα του φλοιού που ανήκουν στον ίδιο τομέα μπορούν να επεκταθούν και να καλύψουν πέντε διαφορετικά αιμοφόρα αγγεία, οκτώ κυτταρικά σώματα νευρώνων και αρκετές συνάψεις. Σε ένα τομέα πρωτοπλασματικών αστροκυττάρων, λοιπόν, ο ακριβής αριθμός αγγείων και νευρώνων που καλύπτονται εξαρτάται από τη πυκνότητά τους στο συγκεκριμένο επίπεδο του φλοιού [16]. Έτσι γίνεται κατανοητό ότι τα αστροκύτταρα που ανήκουν σε αυτή τη κατηγορία διαδραματίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στον συντονισμό της αυξημένης ροής του αίματος σε σημεία του εγκεφάλου, όπου η συναπτική δραστηριότητα γίνεται πιο έντονη [17].

2) Τα Ανθρώπινα Ινώδη Αστροκύτταρα (Fibrous astrocytes)

Αυτή η κατηγορία αστροκυττάρων εδράζεται εντός του παρεγχύματος της λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Μορφολογικά, χαρακτηρίζονται από λεπτές και μακριές αποφύσεις με λίγους κλάδους που μοιάζουν με ίνες, ωστόσο σε σύγκριση με άλλα νευρογλοιακά κύτταρα οι αποφύσεις τους είναι λιγότερο διακλαδισμένες και πιο ίσιες [18], [19]. Τα ινώδη αστροκύτταρα είναι σημαντικά λιγότερο περίπλοκα από τα πρωτοπλασματικά αστροκύτταρα και σε αντίθεση με αυτά εκφράζουν την

GFAP πρωτεΐνη σε μικρότερα επίπεδα καθώς και οργανώνονται σε αλληλεπικαλυπτόμενες δομές. Παρά το γεγονός της αλληλοεπικάλυψης τους, όμως, αυτά εμφανίζουν μία σχετικά ομοιογενή διασπορά δηλαδή, ισαπέχει το ένα από το άλλο κύτταρο.

Σύγχρονες νευροανατομικές μελέτες, αποδεικνύουν ότι τα ινώδη όπως και τα πρωτοπλασματικά αστροκύτταρα σχηματίζουν εκτεταμένες επαφές με αιμοφόρα αγγεία καθώς και έρχονται σε επαφή με τους. Ωστόσο, μέχρι και σήμερα θεωρείται ότι οι λειτουργίες αυτής της κατηγορίας αστροκυττάρων περιορίζονται στη μεταβολική υποστήριξη του εγκεφάλου και δεν εμπλέκονται περαιτέρω στην διαμόρφωση της νευρωνικής δραστηριότητας.

3) Τα Ανθρώπινα Διατμηματικά Αστροκύτταρα (*Interlaminar astrocytes*)

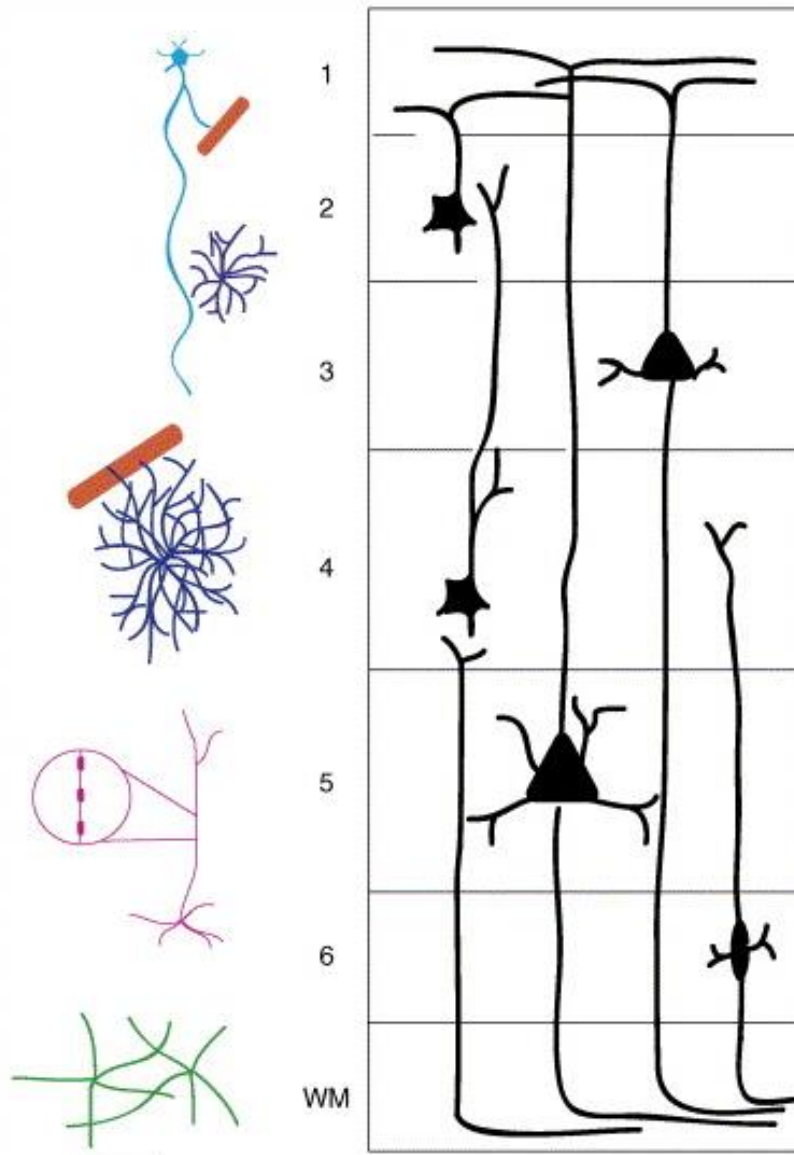
Περιεγράφηκαν για πρώτη φορά από τους Carlo Martinotti, William Lloyd Andriezen και Gustav Retzius ως κύτταρα με μικρά κυτταρικά σώματα που κατοικούν στο ανώτερο στρώμα του εγκεφαλικού φλοιού και στέλνουν μακριές αποφύσεις προς τα βαθύτερα στρώματα. Ειδικότερα, διαθέτουν ένα κυτταρικό σώμα μεγέθους 10μm κατά προσέγγιση και εδράζονται στο 1ο στρώμα ενώ ταυτόχρονα έχουν αποφύσεις οι οποίες διαπερνούν τον φλοιό και καταλήγουν στο 2ο έως και στο 4ο στρώμα οι οποίες με τη σειρά τους ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες [20]. Η μία αποτελείται από τρεις έως και έξι ίνες οι οποίες συμβάλουν στο αστροκυτταρικό δίκτυο κοντά στην επιφάνεια του φλοιού, ενώ η άλλη κατηγορία έχει μία ή και δύο ίνες που διαπερνούν τα βαθύτερα στρώματα του φλοιού. Η πυκνότητα αυτών των κυττάρων στον εγκέφαλο είναι αρκετά μεγάλη. Επίσης, έχει καταδειχτεί ότι τα άκρα των ινών βαθιά στον φλοιό έχουν τη μορφή ενός ακραίου βολβού, μιας τερματικής μάζας, η οποία περιέχει μια πολυστρωματική δομή καθώς και μιτοχόνδρια.

Η λειτουργία τους δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη, αλλά θεωρείται ότι πιθανόν αυτή η κατηγορία αστροκυττάρων να είναι καθοριστικής σημασίας για την σύνδεση απομακρυσμένων κυττάρων καθώς και την ενσωμάτωση κυτταρικών ομάδων σε ευρύτερες δομές. Τέλος, εξαιρετικό ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως κατά την εξέλιξη ασθενειών όπως το Alzheimer's [21] ή το σύνδρομο Down [22], το πλήθος των αποφυάδων των διατμηματικών αστροκυττάρων μειώνεται.

4) Τα Ανθρώπινα Πολωμένα Αστροκύτταρα (*Polarized astrocytes*)

Τα συγκεκριμένα μονοπολικά κύτταρα βρίσκονται στα βαθύτερα στρώματα του εγκεφαλικού φλοιού (5ο και 6ο στρώμα) κοντά στη λευκή ουσία. Η συνολική εμφάνιση τους θυμίζει περισσότερο νευρώνα παρά αστροκύτταρο. Τα συγκεκριμένα κύτταρα επεκτείνουν από μία έως και δύο μακριές αποφύσεις (μήκος μέχρι 1mm) εκτός των ορίων της λευκής ουσίας [20]. Οι αποφύσεις αυτές είτε δεν διακλαδίζονται είτε διακλαδίζονται μόνο μία φορά, έχουν σταθερή διάμετρο 2-3mm και διαθέτουν πολλούς κισσούς. Οι λειτουργίες και οι

ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των πολωμένων αστροκυττάρων παραμένουν άγνωστες μέχρι σήμερα. Παρόλα αυτά, μερικοί επιστήμονες πιστεύουν ότι τα κύτταρα αυτά χρησιμεύουν ως μια εναλλακτική οδός επικοινωνίας σε μεγάλες αποστάσεις μέσα στα στρώματα του φλοιού, συνδέοντας έτσι την φαιά με τη λευκή ουσία, καθώς και άλλες λειτουργικά συσχετιζόμενες περιοχές μεταξύ τους.



Εικόνα 7. Μερικές από τις κατηγορίες αστροκυττάρων όπως οργανώνονται στα στρώματα του φλοιού(γαλάζια:διατμηματικά αστροκύτταρα, μπλε: πρωτοπλασματικά αστροκύτταρα, ροζ: πολωμένα, πράσινα: ινώδη) [23].

5) *Αστροκύτταρα με Κιρσώδεις Προβολές (Varicose projection astrocytes)*

Αυτή η κατηγορία αστροκυττάρων υπάρχει μόνο στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ωστόσο δεν εντοπίζονται στον εγκέφαλο ενός νεογνού. Αποτελούνται από μία έως και πέντε πολύ μακριές (έως και 1mm) αποφύσεις [19]. Οι προαναφερθείσες, λοιπόν, δεν διακλαδίζονται αλλά εκτείνονται προς όλες τις κατευθύνσεις ανάμεσα στα βαθύτερα στρώματα του φλοιού, καθώς επίσης διαθέτουν ομοιόμορφα κατανεμημένους κισσούς [20]. Τα συγκεκριμένα κύτταρα εμφανίζουν μια πρωτοφανή ομοιότητα με τα πρωτοπλασματικά αστροκύτταρα, όπως αυτά παρουσιάζονται σε έναν εγκέφαλο ενήλικα. Ο συγκεκριμένος φαινότυπος αστροκυττάρου αντικατοπτρίζει ηλικιακά εξαρτώμενες μεταβολές.

6) *Ακτινωτά Νευρογλοιακά Κύτταρα*

Είναι δίπολα κύτταρα με ωοειδές κυτταρικό σώμα και διακρίνονται σε κύτταρα Müller που εδράζονται στον αμφιβληστροειδή χιτώνα και στα κύτταρα Bergmann στην παρεγκεφαλίδα [24].

2.3.4 Οι λειτουργίες των Αστροκυττάρων

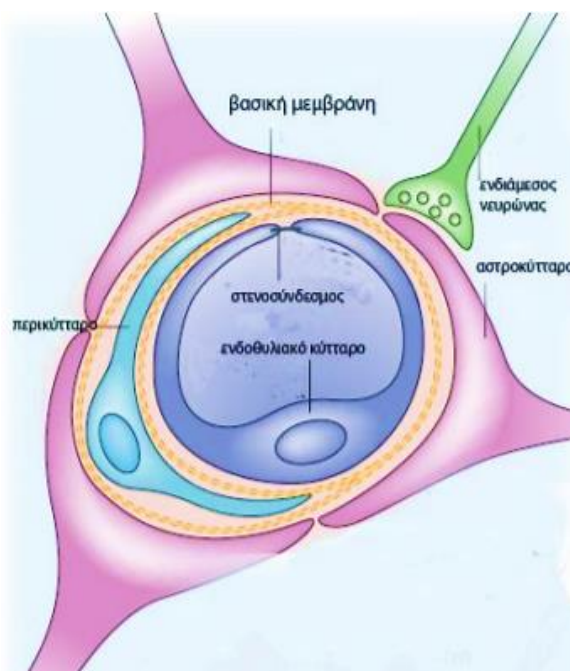
Μία από τις θεμελιώδεις λειτουργίες των αστροκυττάρων είναι η διατήρηση της ομοιόστασης σε όλα τα επίπεδα οργάνωσης του ΚΝΣ. Χρησιμοποιώντας μια ποικιλία μηχανισμών, τα αστροκύτταρα παρέχουν ομοιοστατικό έλεγχο σε μοριακό, κυτταρικό, συστηματικό και οργανικό επίπεδο. Σε μοριακό επίπεδο, ελέγχουν την ομοιόσταση των ιόντων (K^+ , Cl^- , Ca^{2+}), των νευροδιαβιβαστών (γλουταμινικό οξύ, GABA, αδενοσίνη, μονοαμίνες- ντοπαμίνη, η νορεπινεφρίνη και η σεροτονίνη), της μεταφοράς του νερού [25], καθώς και ρυθμίζουν το PH στον εξωκυτταρικό χώρο [26].

Σε επίπεδο ομοιόστασης συστήματος, τα αστροκύτταρα που εντοπίζονται στο στέλεχος του εγκεφάλου δρουν ως κεντρικοί χημειοαισθητήρες για CO_2 , Na^+ , O_2 , γλυκόζης και pH. Επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα αστροκύτταρα συμβάλουν στην ομοιόσταση του ύπνου ρυθμίζοντας τον κύκλο του ύπνου με έναν μηχανισμό που σχετίζεται με τον δυναμικό ινοτασικό έλεγχο της εξωκυτταρικής ιοντικής σύστασης [27], [28]. Επίσης, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ρυθμίζουν την τοπική μικροκυκλοφορία του αίματος εφαρμόζοντας επιλεκτική αύξηση του Ca^{2+} στις ποδικές αποφυάδες των αστροκυττάρων δημιουργώντας κατ'αυτόν τον τρόπο έναν μηχανισμό τοπικής αγγειοδιαστολής [16].

Όσο αφορά την ομοιόσταση δικτύων και κυττάρων, τα αστροκύτταρα αρχικά ρυθμίζουν την ωρίμανση, τη συντήρηση και τη σταθερότητα των συνάψεων εκκρίνοντας ποίκιλα μόρια απαραίτητα για την συναπτογέννεση. Η ωρίμανση των συνάψεων που δημιουργούνται πρόσφατα πραγματοποιείται εφόσον τα αστροκύτταρα ρυθμίσουν την πυκνότητα των μετασυναπτικών υποδοχέων.

Σχηματίζουν έναν δομικό σκελετό για την καθοδήγηση της μετανάστευσης νευρικών κυττάρων κατά την εμβρυική ανάπτυξη καθώς και για τους νευρώνες του ώριμου εγκεφάλου. Εμπλέκονται στο πολλαπλασιασμό βλαστικών κυττάρων διαδραματίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στη νευρογένεση [29]. Μπορούν να συνοδεύουν τις νευρωνικές διαδικασίες, με συνέπεια, να ανταγωνίζονται τις συνάψεις περιορίζοντας έτσι τον αριθμό των συνάψεων [17]. Επίσης, συμμετέχουν στην εξάλειψη των συνάψεων στο ΚΝΣ, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στον συντονισμό και την πλαστικότητα των εισόδων σε έναν νευρώνα [30]. Σημαντικό είναι και το γεγονός ότι, η μορφολογική πλαστικότητα των περισυναπτικών αποφυάδων επιδρά στην μόνωση της σύναψης, στην διαθεσιμότητα νευροδιαβιβαστών και στον όγκο της συναπτικής σχισμής.

Επιπροσθέτως, σε επίπεδο ομοιόστασης οργάνου, τα αστροκύτταρα συμβάλουν δραστικά στη διατήρηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ενός λειτουργικού φράγματος που παρεμποδίζει την ελεύθερη διάχυση ουσιών από το αίμα προς τον εγκέφαλο. Σχηματίζεται από το ενδοθήλιο των αιμοφόρων τριχοειδών αγγείων του ΚΝΣ, τη βασική μεμβράνη καθώς και τους τελικούς αγγειακούς ποδίσκους (ποδικές αποφυάδες αστροκυττάρων) που περιβάλλουν τα τριχοειδή [31]. Η παρουσία του προστατεύει το ΚΝΣ από εξωγενείς και ενδογενείς, τοξικούς και λοιμώδεις παράγοντες, απομονώνει τους νευρώνες από κυκλοφορόντες χημικές ουσίες και νευροδιαβιβαστές, καθώς και παρέχει ένα σταθερό βιοχημικό και μεταβολικό περιβάλλον στους νευρώνες [32].



Εικόνα 8. Αιματοεγκεφαλικός φραγμός – Αστροκύτταρα.

Είναι υπεύθυνα και για την ρύθμιση της λειτουργίας του λεμφικού συστήματος. Αυτό επιτυγχάνεται με την μεταφορά αστροκυτταρικού υγρού σε όλη την έκταση του εγκεφάλου, απομακρύνοντας έτσι νευροτοξικές πρωτεΐνες και εκφυλισμένα τελικά κομβία νευραξόνων που συσσωρεύονται και μπορούν να αποτελέσουν την αιτία για πολλές νευροεκφυλιστικές ασθένειες [33].

Τέλος, ρυθμίζουν την μεταβολική ομοίωση αποθηκεύοντας υποστρώματα ενέργειας σε μορφή γλυκογόνου και παράλληλα παρέχοντας θρεπτικά συστατικά όπως για παράδειγμα, γαλακτικό οξύ, σε νευρώνες.

2.3.5 Ο Ρόλος των Αστροκυττάρων στις Διαταραχές και στην Παθολογία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Εκτός από το ευρύ φάσμα λειτουργιών των αστροκυττάρων στην κανονική φυσιολογία, αυτό το λιγότερο «θορυβώδες» δίκτυο σε σχέση με το δίκτυο νευρώνων, φαίνεται να αποτελεί κεντρικό στοιχείο των περισσότερων νευρολογικών ασθενειών, αντικρούοντας πρότερες θεωρήσεις που υποστήριζαν ότι η νευροπαθολογία σχετιζόταν αποκλειστικά με την νευρωνική δυσλειτουργία και τον θάνατο νευρωνικών κυττάρων. Τα αστρογλοϊακά κύτταρα, λοιπόν, φαίνεται να καθορίζουν την εξέλιξη και το αποτέλεσμα των νευροπαθολογικών διαδικασιών.

Μελέτες υποστηρίζουν ότι παρατεταμένα επεισόδια νευρωνικής απώλειας που προκαλούνται από την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος των αστροκυττάρων, συμβάλει στις επιληπτικές εκκενώσεις [34], μιας και η επιληψία είναι μια νευρολογική διαταραχή στην οποία διαταράσσεται η φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου, με αιτία την έντονη δραστηριότητα έκρηξης που εμφανίζουν ομάδες νευρώνων [35].

Σύμφωνα με την επικρατούσα θεωρία, η νόσος του Alzheimer προκύπτει όταν β-αμυλοειδή πεπτίδια (Ab) συσσωρεύονται στον εγκέφαλο. Υπό κανονικές συνθήκες, όλοι μας δημιουργούμε αυτά τα μόρια, αλλά τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο είτε δημιουργούν μεγαλύτερες ποσότητες είτε αποτυγχάνουν να αποικοδομήσουν τα μόρια που δημιουργούν, είτε και τα δύο από τα παραπάνω. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι τα αστροκύτταρα που εμφανίζουν υπερφόρτωση σε Ab υποβάλλονται σε λύση, προκαλώντας την δημιουργία χαρακτηριστικών συσσωματωμάτων που ονομάζονται πλάκες β-αμυλοειδούς [36] και οι οποίες ευθύνονται για τον θάνατο των νευρώνων και τη βαθμιαία έκπτωση των πνευματικών ικανοτήτων που παρατηρείται στους ασθενείς [37].

Παρόμοια, η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS), προκαλείται από τον επιλεκτικό εκφυλισμό των κινητικών νευρώνων και έχει συνδεθεί με την δυσλειτουργία των αστροκυτταρικών μεταφορέων γλουταμινικού οξέος [38].

Τα αστροκύτταρα προσβάλλονται σε πληθώρα τύπων άνοιας και ανάλογα με τον τύπο και το παθολογικό στάδιο της ασθένειας παρατηρείται αστρογλοίωση (αμυντικός μηχανισμός για την ελαχιστοποίηση και την επιδιόρθωση της βλάβης μετά από τραυματισμούς στο ΚΝΣ), καθώς και αστροκυτταρική ατροφία η οποία φαίνεται να έχει άμεση συσχέτιση με την σοβαρότητα της άνοιας. Αυτές οι παθολογικές αλλαγές στην αστρογλοία μπορούν από μόνες τους να προκαλέσουν άνοια χωρίς να υπάρχει απαραίτητα σοβαρή νευρωνική απώλεια [39].

Η διαπίστωση των παραπάνω, καθιστά κατανοητό το ότι η σύγχρονη νευροβιολογία, μετά την εποχή των γλοιοκυττάρων που ξεκίνησε την σαρωτική επέλασή της, αναθεωρείται συνεχώς και με ραγδαίους ρυθμούς. Έτσι ανοίγουν νέοι δρόμοι για την θεραπεία τέτοιων σοβαρών ασθενειών, όπως για παράδειγμα μετά την αναγνώριση του πρωτεύοντος ρόλου που διαδραματίζουν τα αστροκύτταρα στην επιληψία, αυτά καθίστανται ως στόχος εναντίον του οποίου θα στραφεί η ανάπτυξη νέων φαρμάκων.

2.3.6 Ο Ρόλος των Αστροκυττάρων στην Μάθηση και τη Μνήμη

Τα αστροκύτταρα είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό γλυκογόνου, το οποίο είναι απαραίτητο για βασικές λειτουργίες του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα, αφού τα κύτταρα αυτά προσλάβουν γλυκόζη συνθέτουν γλυκογόνο το οποίο με τη σειρά του χρησιμεύει για την παραγωγή γλουταμινικού οξέος που θα χρησιμοποιηθεί από το ίδιο το αστροκύτταρο. Η αποικοδόμηση του γλυκογόνου από τα αστροκύτταρα καθώς και η μεταφορά γαλακτικού οξέος μεταξύ αστροκυττάρων και νευρώνων έχει επίδραση στη διεργασία δημιουργίας της μακρόχρονης μνήμης καθώς και στην μακροπρόθεσμη συναπτική ευπλαστικότητα [40]. Επιπλέον, έχει υποστηριχθεί ότι τα αστροκύτταρα του ιππόκαμπου είναι εξαιρετικής σημασίας για την χωρική μνήμη [41].

2.3.7 Ο Ρόλος Αστροκυττάρων στις Ψυχικές Διαταραχές

Σύγχρονες έρευνες ισχυρίζονται ότι η δυσλειτουργία των αστροκυττάρων σχετίζεται με την εκδήλωση σχιζοφρένειας, διπολικής διαταραχής και μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Ειδικότερα, οι προαναφερθείσες ψυχικές διαταραχές μπορούν να προκύψουν λόγω του ότι τα αστροκύτταρα αδυνατούν να εξαλείψουν άχρηστες συνάψεις και λόγω της αδυναμίας νευρογένεσης στον ιππόκαμπο. Επίσης, η σχιζοφρένεια μπορεί να εμφανίζεται εξαιτίας της κακής επικοινωνίας των αστροκυττάρων με τις συνάψεις ή στη μεταβολή του μεταφορέα γλουταμινικού 1(GLT-1) [42], [43].

2.3.8 Τα Σήματα Ιόντων Ασβεστίου ως συνέπεια της Νευρογλοιακής Διέγερσης

Τα νευρογλοιακά κύτταρα δεν είναι παθητικά. Το γεγονός της μη-διεγερτικής τους φύσης οφείλεται στο γεγονός πως δεν μπορούν να αποκριθούν σε ηλεκτρικές διεγέρσεις. Όμως, για να ανταποκριθούν σε τυχόν χημικές, ηλεκτρικές ή μηχανικές διεγέρσεις, παρουσιάζουν αυξήσεις στη συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου οι οποίες είναι προσωρινές και εξαρτώνται από τον χώρο στον οποίο συμβαίνουν, δημιουργώντας πρότυπα που μπορούν να βρουν εφαρμογή σε περιπτώσεις κωδικοποίησης πληροφορίας. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ότι τα νευρογλοιακά κύτταρα καθίστανται εσωτερικά διεγερόμενα από ιόντα ασβεστίου, εφόσον ανταποκρίνονται δραστικά σε εξωτερική διέγερση, διαμορφώνοντας έτσι την δραστηριότητα των γειτονικών κυττάρων, τόσο των νευρώνων όσο και των άλλων νευρογλοιακών κυττάρων [44]. Οι μορφές της αστροκυτταρικής διέγερσης είναι δύο [45]:

- Η «νευρωνο-εξαρτώμενη» διέγερση, η οποία προκαλείται από χημικά σήματα στα νευρωνικά κυκλώματα.
- Η «αυθόρμητη διέγερση», όπου τα κύματα ασβεστίου μπορούν να εμφανιστούν ως ενδογενείς ταλαντώσεις σε χωρικά περιορισμένες περιοχές λεγόμενες «μικρο-μονάδες» των αστροκυτταρικών αποφύσεων, αυθόρμητα χωρίς την απαραίτητη ύπαρξη νευρωνικής δραστηριότητας [46], [47].

Υπάρχουν τρεις διακριτές χωρικές/χρονικές κλίμακες δυναμικών των ιόντων ασβεστίου των αστροκυττάρων:

- Αργά ενδοκυτταρικά κύματα.
- Αργά διακυτταρικά κύματα.
- Γρήγορες και αργές μεταβάσεις σε ανταπόκριση της νευρωνικής δραστηριότητας.

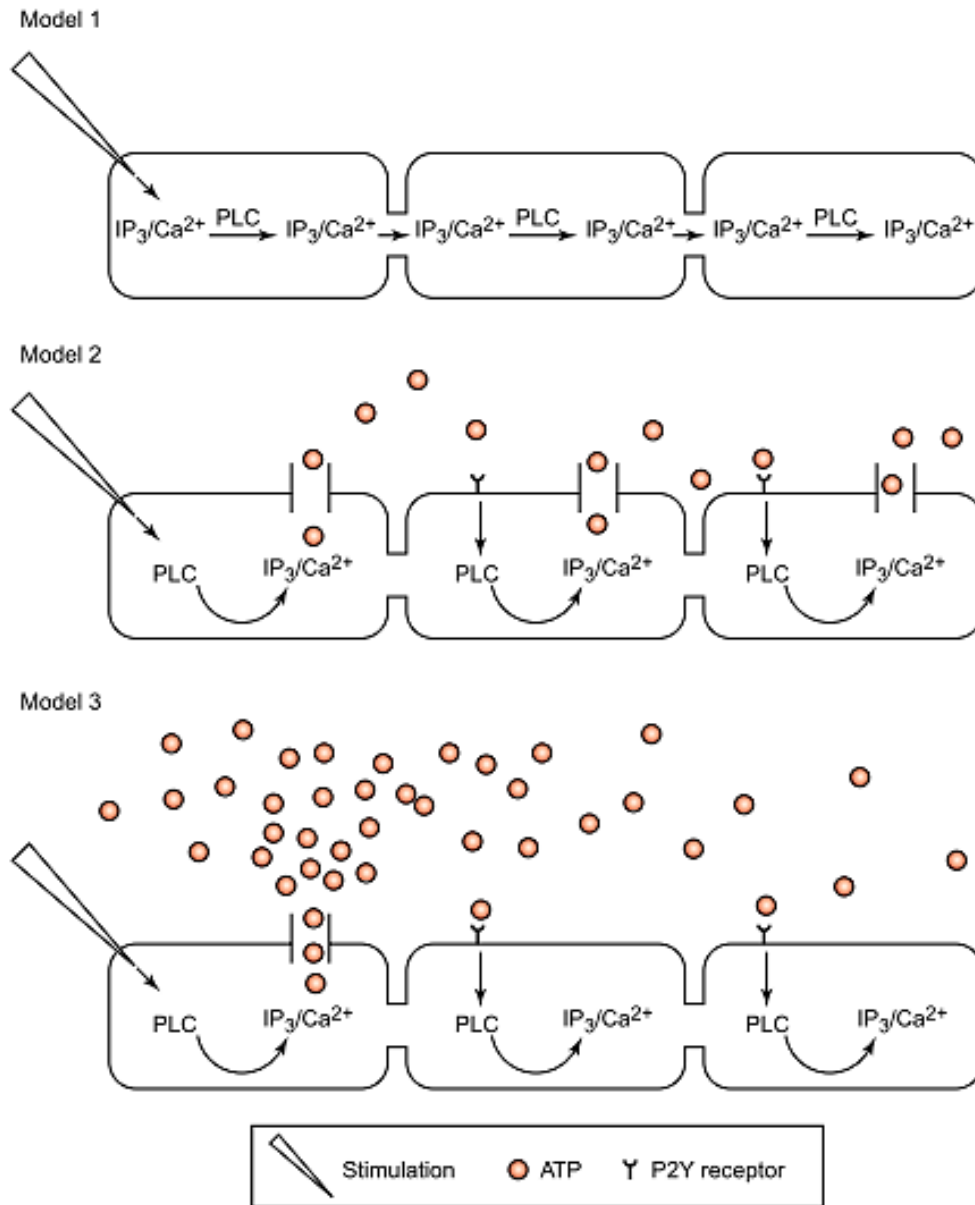
2.3.9 Κύματα Ασβεστίου στο εσωτερικό των Αστροκυττάρων

Οι μεταβοτροβικοί υποδοχείς γλουταμινικού οξέος των συναπτικών αστροκυττάρων (mGluR) αποτελούν ένα υπότυπο υποδοχέων γλουταμινικού οξέος που σε συνεργασία με την G-πρωτεΐνη με την οποία είναι και συζευγμένοι ρυθμίζουν πληθώρα μονοπατιών σηματοδότησης στο εσωτερικό του κυττάρου. Η ομάδα I των mGluR συνδέεται με την υδρόλυση της 1,4,5-τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP₃), η οποία αποτελεί ένα είδος πολυφωσφοϊνοσιδίου και λειτουργεί ως δευτερεύων αγγελιοφόρος καθώς επίσης έχει πρωταγωνιστικό ρόλο στην απελευθέρωση κυμάτων ασβεστίου στα εσωτερικά διαμερίσματα των αστροκυττάρων. Συγκεκριμένα, αφότου το γλουταμινικό οξύ συνδεθεί στο αστροκύτταρο, στον ενδοκυτταρικό του χώρο ελευθερώνεται η IP₃, η οποία με τη σειρά της συνδέεται με τον IP₃-υποδοχέα στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER). Κατά συνέπεια τα ιόντα ασβεστίου απελευθερώνονται

από το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) στο κυτταρόπλασμα (cytosol) με την μορφή ενδοκυτταρικών κυμάτων. Τέλος, τα κύματα αυτά μπορούν να διαδοθούν από την κυτταρική μεμβράνη στον εξωκυτταρικό χώρο γειτονικών αστροκυττάρων [48].

2.3.10 Ο Μηχανισμός των Αστροκυτταρικών Κυμάτων Ca^{2+}

Τα τελευταία χρόνια, έχει αναθεωρηθεί ο τρόπος με τον οποίο τα αστροκύτταρα διαδίδουν τα κύματα κατιόντων ασβεστίου Ca^{2+} . Αρχικά θεωρήθηκε πως το Ca^{2+} ή η 1,4,5-τριφωφορική ινοσιτόλη (IP_3) διαχέεται μέσω του χασμοδεσμού και με την ταυτόχρονη εμπλοκή της φωσφολιπάσης C (PLC) με έναν αναγεννητικό τρόπο προκαλεί την αύξηση του Ca^{2+} στα γειτονικά κύτταρα. Έπειτα, όμως, παρατηρήθηκε ότι τα αστροκύτταρα δεν εμφανίζουν φυσική επαφή με άλλα αστροκύτταρα που επίσης εμπλέκονται σε κύματα Ca^{2+} και αμφισβητήθηκε ο ρόλος των χασμοδεσμών (gap junctions) στα κύματα Ca^{2+} . Το μοντέλο αυτό στηρίχθηκε στο γεγονός ότι οι κυτταρικές σειρές που ήταν ελλιπείς σε κονεξόνια (Cx-πολύπλοκα πρωτεϊνικά σύμπλοκα) δεν θα είχαν την δυνατότητα διάδοσης κυμάτων Ca^{2+} χωρίς την επιμόλυνση με Cx43 ή Cx32. Στη πραγματικότητα τα κύματα ασβεστίου φάνηκε να μεταπηδούν σε μη γειτνιάζουσες περιοχές πράγμα που κατέδειξε ότι ίσως υπάρχουν εξωκυτταρικά στοιχεία που μεσολαβούν στην διακυτταρική σηματοδότηση με Ca^{2+} . Αποδείχτηκε, λοιπόν, ότι ένας σημαντικός αγγελιοφόρος Ca^{2+} στα αστροκύτταρα είναι η τριφωφορική αδενοσίνη (ATP) [49]. Έτσι προτάθηκε ένα δεύτερο μοντέλο, το οποίο σε αντίθεση με το πρώτο που υποστηρίζει ότι η σηματοδότηση πραγματοποιείται μέσω ενός διακυτταρικού χασμοδεσμού, διατυπώνει ότι η έκφραση κονεξονίων προκαλεί την μετάδοση κυμάτων Ca^{2+} , τα οποία με τη σειρά τους συμβάλουν στην απελευθέρωση τριφωφορικής αδενοσίνης. Παρόλα αυτά, ένα τρίτο, πιο σύγχρονο μοντέλο ήρθε να αναθεωρήσει τις μέχρι πρότινος υπάρχουσες πεποιθήσεις για την αστροκυτταρική σηματοδότηση, ακυρώνοντας την θεώρηση ότι το ATP δεν διαχέεται με αναγεννητικό και ακολουθησιακό τρόπο. Αντίθετα, φαίνεται πως η ATP απελευθερώνεται από ένα μόνο κύτταρο ύστερα από ένα συμβάν έκρηξης με αποτέλεσμα τα κύματα Ca^{2+} να μην επεκτείνονται παραπάνω από 300-400mm από το σημείο προέλευσής τους. Έτσι, με την ενεργοποίηση του υποδοχέα πουρίνης P_2Y , πυροδοτείται η αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} , αλλά συγχρόνως δεν παράγεται περισσότερο ATP για την ενίσχυση της διάδοσης κυμάτων ασβεστίου [50], [51].



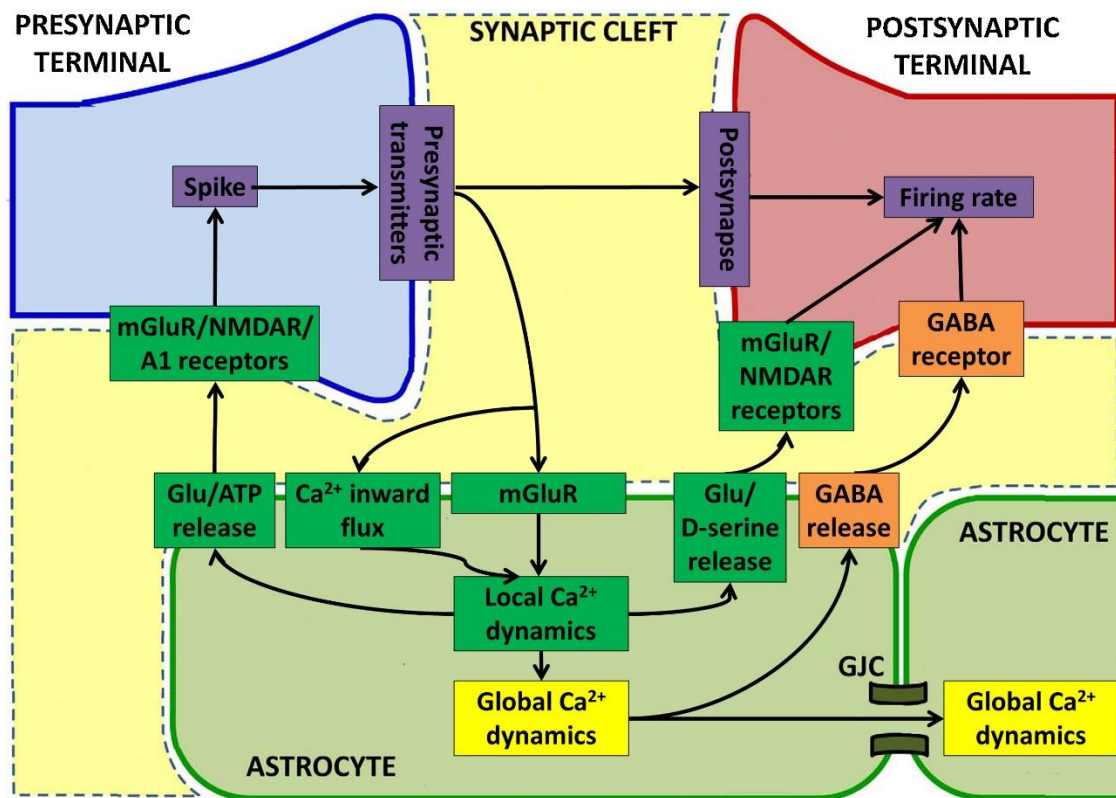
Εικόνα 9. Τα μοντέλα του μηχανισμού της αστροκυτταρικής σηματοδότησης με ιόντα ασβεστίου [50].

2.3.11 Οι Βιοφυσικοί Μηχανισμοί πίσω από την επικοινωνία Νευρώνων-Αστροκυττάρων

Τα αστροκύτταρα επικοινωνούν με τους νευρώνες καλύπτοντας τις συνάψεις τους με λεπτές αποφύσεις που μοιάζουν με τένοντες. Κατά αυτόν τον τρόπο, προκύπτει μία διάταξη τριών σωματιδίων γνωστή και ως τριμερής σύναψη, που ειδικότερα αποτελείται από έναν προ-συναπτικό νευρώνα, έναν μετα-συναπτικό νευρώνα και αστροκυτταρικές αποφύσεις. Ένα μεμονωμένο αστροκύτταρο μπορεί να σχηματίσει έως και 105 κοντινές τριμερής συνάψεις. Ένας κύριος μηχανισμός σηματοδότησης

για τα αστροκύτταρα είναι η αύξηση της εσωτερικής τους συγκέντρωσης σε Ca^{2+} . Ύστερα, τα αστροκύτταρα απαντούν στους νευρώνες απελευθερώνοντας γλοιοδιαβιβαστές, όπως γλουταμινικό και γ-αμινοβουτυρικό οξύ ή GABA τα οποία μπορούν να έχουν είτε διεγερτικές είτε ανασταλτικές επιδράσεις [52].

Ειδικότερα, το γλουταμινικό οξύ ενεργοποιεί το N-μεθυλ- \ddot{u} -ασπαρτικό οξύ ή NMDA, το οποίο παράγει μετα-συναπτικά αργά ρεύματα με κατεύθυνση προς το εσωτερικό των κοντινών υποδοχέων των νευρώνων [53]. Επιπλέον, ενεργοποιεί και την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από τα προσυναπτικά τερματικά σε διεγερτικές και ανασταλτικές συνάψεις. Το ATP που εξέρχεται από τα αστροκύτταρα είναι ικανό, με την μετατροπή του σε αδενοσίνη και την ενεργοποίηση των υποδοχέων αδενοσίνης A_1 και A_2 , να καταστείλει την συναπτική μετάδοση. Επίσης, το ATP, ενεργοποιώντας τους υποδοχείς πουρίνης P_2Y , σε παρακείμενα αστροκύτταρα, αποτελεί το πρωταρχικό σήμα για το έναυσμα της μετάδοσης κυμάτων ασβεστίου [54].



Εικόνα 10. Αναπαράσταση της τριμερούς σύναψης [55].

3. Προσεγγίσεις Υλοποίησης Νευρωνικών - Αστροκυτταρικών Μοντέλων σε Υλικό (Hardware)

3.1 Εισαγωγή

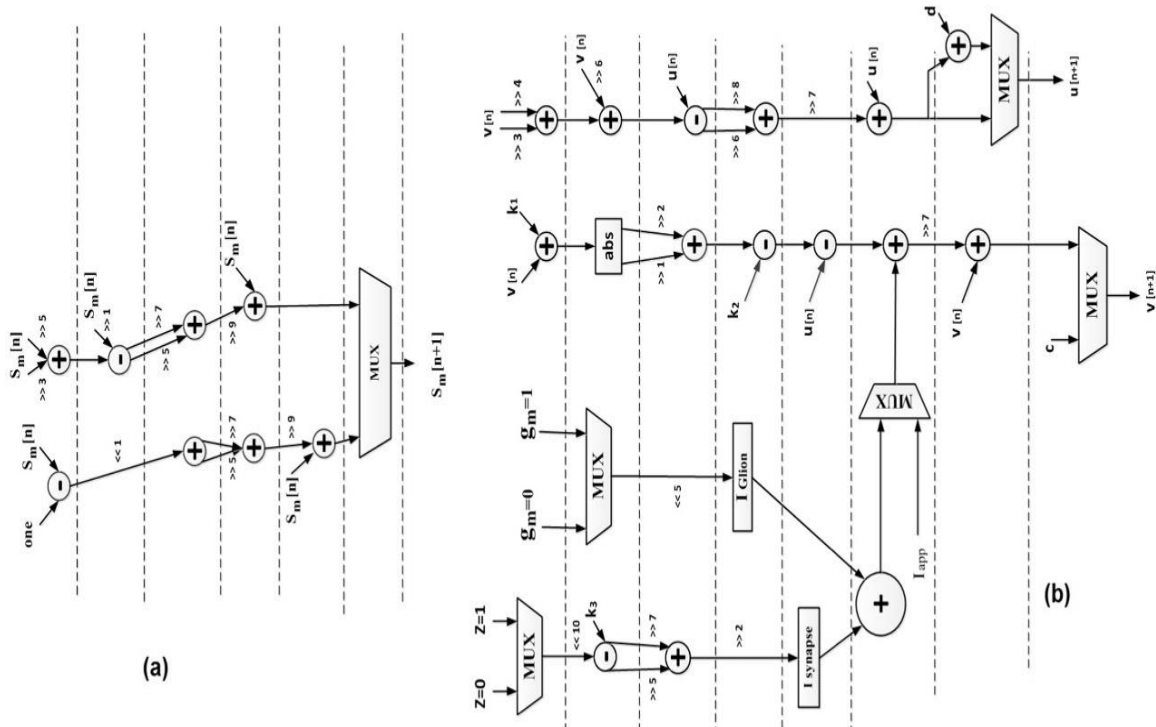
Ποικίλες προκαταρκτικές μελέτες [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62] που διεξήχθησαν τις τελευταίες δεκαετίες, επικεντρώθηκαν στις διαδικασίες επικοινωνίας μεταξύ νευρώνων και αστροκυττάρων, στις αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις τους καθώς και στην υλοποίηση κυκλωμάτων για διάφορα μαθηματικά μοντέλα των δικτύων νευρώνων και αστροκυττάρων.

Από μηχανικής άποψης, τα αστροκύτταρα παρέχουν ανατροφοδότηση τόσο στον προ-συναπτικό όσο και στον μετα-συναπτικό νευρώνα ούτω ώστε να ρυθμίσουν την συμπεριφορά τους κατά τη σηματοδότηση. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, οι μηχανικοί νευρομορφικών κυκλωμάτων έχουν κάνει αρκετές προσπάθειες για την εφαρμογή των υπολογιστικών μοντέλων νευρώνων-αστροκυττάρων σε ηλεκτρονικά κυκλώματα [59], [63], [57].

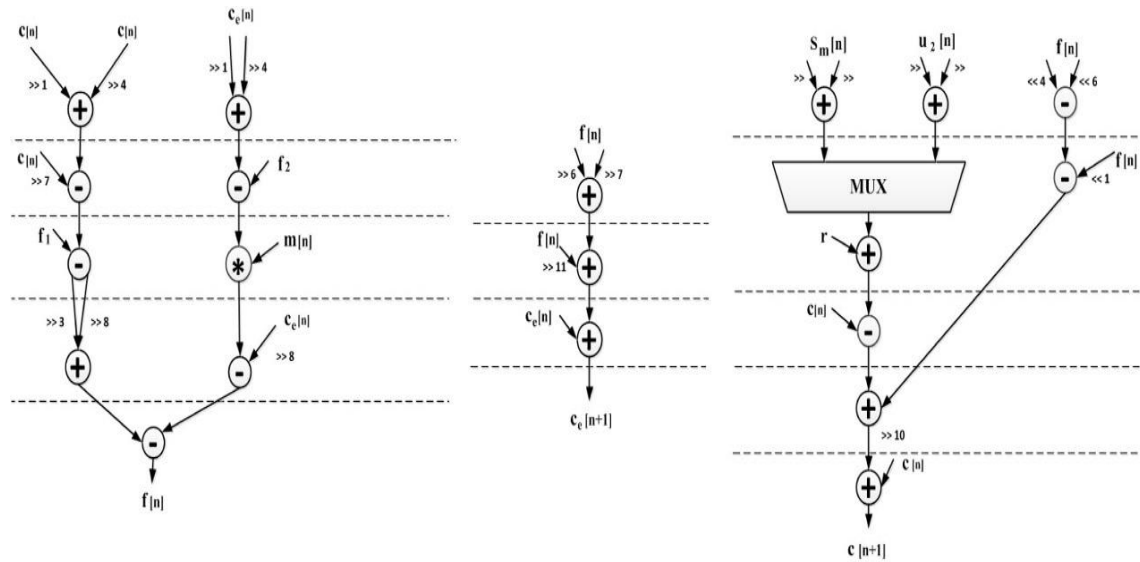
Επομένως έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις για την υλοποίηση ποικίλων νευρωνικών και γλοιακών μοντέλων επιλέγοντας στοχευμένες πλατφόρμες.

3.2 Αναλογική VLSI Προσέγγιση

Οι πρώτες προσεγγίσεις για την υλοποίηση των μοντέλων νευρώνα-αστροκυττάρου βασίστηκαν σε αναλογικές VLSI τεχνικές. Κατά αυτόν τον τρόπο, οι νευρωνικές συμπεριφορές συνοδεύονται από διάφορα CMOS κυκλώματα για την αναπαραγωγή προτύπων απόκρισης ακίδας. Αν και αυτή η προσέγγιση είναι αποδοτική, συμπεριλαμβάνει αρκετό θόρυβο, πολύπλοκη διαδικασία χρονισμού και άκαμπτο σχεδιασμό. Μια ερευνά βασισμένη στη συγκεκριμένη προσέγγιση πραγματοποιήθηκε το 2016 από τον Haghiri και τους συνεργάτες του, οι οποίοι συγκεκριμένα παρουσίασαν έναν VLSI υλοποιήσιμο μηχανισμό για αλληλεπιδράσεις μεταξύ νευρώνων και αστροκυττάρων [56]. Η σχετική υλοποίηση πάνω σε υλικό που προτάθηκε, απεικονίζεται παρακάτω.



Εικόνα 11. Σχεδίαση υλοποίησης των προτεινόμενων νευρωνικών μοντέλων και της παραγωγής δευτερογενή μεσολαβητή (G_m) [56].



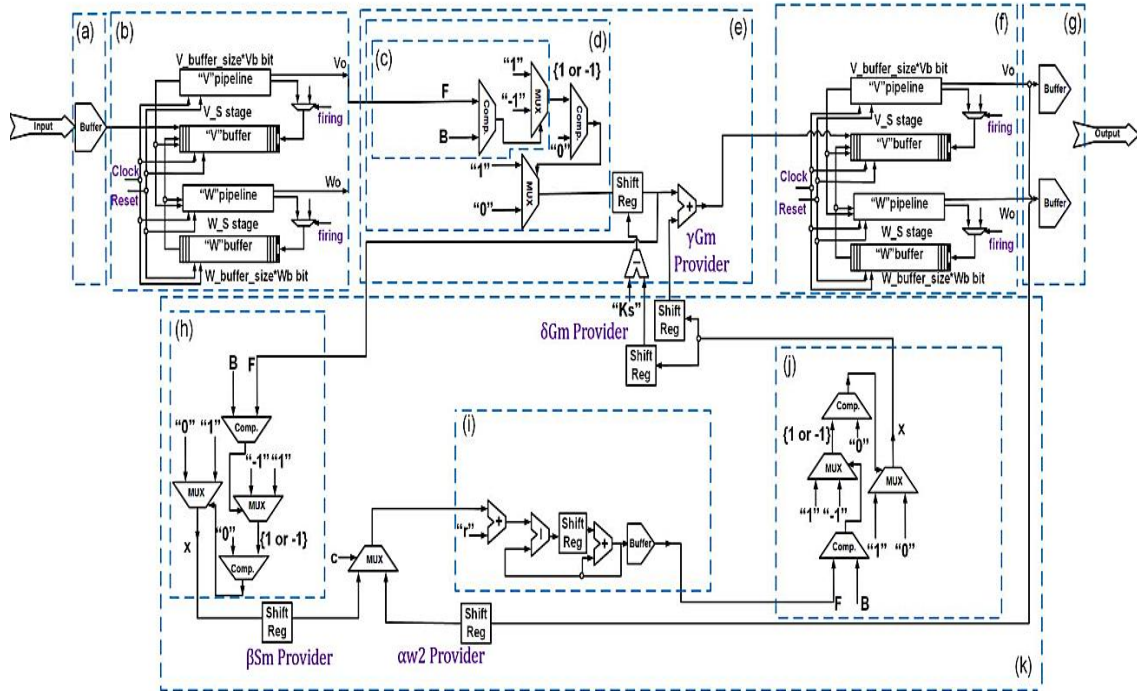
Εικόνα 12. Σχεδίαση των υλοποιήσεων για την συνάρτηση ανταλλαγής ιόντων ασβεστίου μεταξύ ενδοπλασματικού δικτύου και κυτταροπλάσματος, για την συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου του ενδοπλασματικού δικτύου και για τη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα [56].

3.3 Ψηφιακή Προσέγγιση

Μια δεύτερη προσέγγιση που προτιμάται περισσότερο από τους μηχανικούς νευρομορφικών κυκλωμάτων για την υλοποίηση νευρωνικών και αστροκυτταρικών δικτύων και συναντάται συχνότερα στην υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι η ψηφιακή υλοποίηση. Αυτή η προσέγγιση, αντίθετα από την αναλογική προσέγγιση, παρέχει ευκολότερη αποθήκευση δεδομένων, ευέλικτο σχεδιασμό καθώς και πιο ακριβή μετάδοση του σήματος χωρίς υποβάθμιση λόγω θορύβου. Ωστόσο αυτό το είδος κυκλωμάτων έχει αποδειχθεί ότι μερικές φορές χρησιμοποιεί περισσότερη ενέργεια από τις αναλογικές υλοποιήσεις για την επιτέλεση των ίδιων λειτουργιών.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι το μεγαλύτερο μέρος των ψηφιακών υλοποιήσεων αφορούν τις συστοιχίες επιτόπια προγραμματιζόμενων πυλών ή αλλιώς Field Programmable Gate Arrays που αποτελούν προγραμματιζόμενα ολοκληρωμένα κυκλώματα ικανά να διεκπεραιώνουν πολύπλοκες λογικές πράξεις. Τα FPGAs περιέχουν μια σειρά προγραμματιζόμενων λογικών μπλοκ και μια ιεραρχία αναδιαμορφώσιμων διασυνδέσεων που επιτρέπουν την ενσύρματη σύνδεση μεταξύ των μπλοκ, όπως πολλές λογικές πύλες που μπορούν να συνδεθούν μεταξύ τους σε διαφορετικές διαμορφώσεις.

Ένα παράδειγμα υλοποίησης της αλληλεπίδρασης νευρώνων και αστροκυττάρων σε τεχνολογία FPGA παρουσιάστηκε από τον M. Hayati και τους συνεργάτες του το 2016 [63], η περίπλοκη αρχιτεκτονική του οποίου απεικονίζεται στο ακόλουθο σχήμα.



Εικόνα 13. Αρχιτεκτονική μοντέλου αλληλεπίδρασης νευρώνων και αστροκυττάρων [57]. Συμπεριλαμβάνει (a) Μονάδα buffer εισόδου. (b) Μονάδα Προσυναπτικού νευρώνα (Pre. Unit). (c) Η γενική δομή του S.THCU. (d) Γενική δομή της μονάδας. (e) Μονάδα Σύνναψης (f) Μονάδα Μετασυναπτικού νευρώνα (Post. Unit). (g) Μονάδα buffer εξόδου. (h) Γενική δομή της γεννήτριας. (i) Δομή με διασωληνώσεις για τη μονάδα κυτταροπλασματικού ασβεστίου. (j) Γενική δομή της γεννήτριας. (k) Μονάδα ταλάντωσης ασβεστίου (C.O.U).

Τα κύρια χαρακτηριστικά που κάνουν τα FPGAs ως τεχνολογία να υπερτερεί και κατά συνέπεια να χρησιμοποιείται ευρέως από την επιστημονική κοινότητα για τέτοιου είδους εφαρμογές, είναι αρχικά η υψηλή τους πυκνότητα σε λογικές πύλες, οι πόροι δρομολόγησης, το χαμηλό κόστος που απαιτείται για την ανάπτυξή τους, η δυνατότητα προσαρμογής της τοπολογίας, τα υψηλά επίπεδα ευελιξίας καθώς και η μικρή ταχύτητα επαναπρογραμματισμού. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα FPGAs παρέχονται και στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.

Βασίζόμενοι, λοιπόν, σε όλα τα πλεονεκτήματα των FPGAs που τα κάνουν να υπερτερούν έναντι των άλλων υπάρχουσών τεχνολογιών, η υλοποίηση που παρουσιάζεται στην συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία χρησιμοποιεί FPGA πλακέτα και περιγράφεται σε γλώσσα VHDL, τα χαρακτηριστικά της οποίας επίσης αναλύονται εκτενώς στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.

4. Μαθηματική Περιγραφή των Δυναμικών Μοντέλων του Αστροκυττάρου και του Νευρώνα

4.1 Μοντέλο Νευρώνα

4.1.1 Εισαγωγή

Η επιλογή του μοντέλου που προσομοιώνει την λειτουργία του βιολογικού νευρώνα εξαρτάται κάθε φορά από την εκάστοτε εφαρμογή για την οποία προορίζεται. Οι βασικότερες κατηγορίες μοντέλων διακρίνονται σε βιολογικά εμπνευσμένα (biologically-inspired), καθώς και σε βιολογικά-αληθοφανή (biologically plausible) μοντέλα. Τα βιολογικά στοιχεία που επιλέγονται να μοντελοποιηθούν μπορεί να είναι μοντέλα νευραξόνων, δενδριτικά μοντέλα, μεμβρανικά δυναμικά και ιοντικά κανάλια. Ένα ευρύ φάσμα από ερευνητικές μελέτες στον κλάδο των νευρομορφικών συστημάτων προτείνουν πληθώρα μοντέλων, τα οποία είτε είναι πολύ σύνθετα καθώς διαθέτουν πολλές παραμέτρους για να καταφέρουν να αναπαραστήσουν με εξαιρετική ακρίβεια την νευρωνική δραστηριότητα, είτε είναι πολύ απλοϊκά με αποτέλεσμα να μην μπορούν να προσομοιώσουν επαρκώς την συμπεριφορά του βιολογικού νευρώνα. Τα πρώτα, είναι τα λεγόμενα βιολογικά αληθοφανή μοντέλα, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το μοντέλο Hodgkin-Huxley, το οποίο είναι αρκετά περίπλοκο με αποτέλεσμα η υλοποίηση του σε υλικό να μην είναι αρκετά αποδοτική από άποψης κόστους και διάρκειας υπολογισμών. Αντίθετα, τα δεύτερα με πρωτοστάτη το μοντέλο Integrate-and-Fire είναι ικανά να παράγουν σε εντυπωσιακά μικρό χρόνο αποκρίσεις νευρώνων, ωστόσο η ακρίβεια των υπολογισμών απέχει πάρα πολύ από την πραγματικές αποκρίσεις των βιολογικών νευρώνων. Καθίσταται, λοιπόν, αναγκαία η ύπαρξη ενός μοντέλου που συνδυάζει τα χαρακτηριστικά και των δύο προαναφερθέντων, η υλοποίηση του οποίου θα συνδυάζει χαμηλό κόστος υπολογισμού και βιολογική αληθοφάνεια. Ένα τέτοιο μοντέλο είναι αυτό που προτάθηκε από το Eugene M. Izhikevich το 2003, του οποίου οι μαθηματικές εξισώσεις αποτέλεσαν την βάση για την υλοποίηση συστημάτων με σημαντικά καλή απόδοση όσο αφορά την κατανάλωση ισχύος αλλά και τον χρόνο υπολογισμού. Λαμβάνοντας τα παραπάνω υπόψιν, το συγκεκριμένο μοντέλο ελαφρώς τροποποιημένο δεν μπορούσε παρά να είναι ένα από τα θεμελιώδη στοιχεία για την υλοποίηση του κυκλώματος νευρώνα-αστροκυττάρου που προτείνεται σε αυτή την εργασία.

4.1.2 Το μοντέλο του Izhikevich

Πρόκειται για ένα μαθηματικό μοντέλο, το οποίο αναπαράγει την συμπεριφορά των βιολογικών νευρώνων που εδράζονται στον εγκεφαλικό φλοιό συμπεριλαμβάνοντας την στιγμιαία απόκριση ακίδας καθώς και την απόκριση έξαρσης παλμών. Ειδικότερα, το μοντέλο αυτό αντιπροσωπεύεται από ένα δισδιάστατο (2-D) σύστημα διαφορικών εξισώσεων που βασίζεται σε τέσσερις αδιάστατες παραμετρικές τιμές, τις a , b , c , d . Το μεμβρανικό δυναμικό του νευρώνα (v) και η μεταβλητή ανάκτησης μεμβράνης (u) υπολογίζονται ως εξής :

$$v' = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I_{ZH} \quad 1$$

$$u' = a(bv - u) \quad 2$$

Και η συνθήκη επαναφοράς αποκρίσεων ακίδας εκφράζεται ως:

$$\begin{aligned} & \text{if } v \geq 30\text{mV}, & 3 \\ & \text{then } \left\{ \begin{array}{l} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{array} \right. \end{aligned}$$

Η μεταβλητή ανάκτησης μεμβράνης u , είναι μια αδιάστατη μεταβλητή που αναπαριστά την ενεργοποίηση των ιοντικών ρευμάτων K^+ , καθώς και την απενεργοποίηση των ιοντικών διαύλων Na^+ και συμπληρωματικά παράγει αρνητική ανάδραση στην μεταβλητή που εκφράζει το μεμβρανικό δυναμικό. Επίσης, το I_{ZH} εκφράζει το ρεύμα εισόδου του νευρώνα που προέρχεται από άλλους νευρώνες. Σύμφωνα με την (3) συνθήκη όταν η ακίδα φτάσει τα $+ 30\text{mV}$, η τάση της μεμβράνης και η μεταβλητή ανάκτησης επαναφέρονται.

Επιπρόσθετα, η παράμετρος a αντιπροσωπεύει την χρονική κλίμακα της μεταβλητής ανάκτησης u και καθώς η τιμή της μειώνεται η ανάκτηση γίνεται πιο αργή. Η παράμετρος b περιγράφει την ευαισθησία της μεταβλητής ανάκτησης u στις διακυμάνσεις του κατώτατου ορίου του μεμβρανικού δυναμικού v . Ύστερα, η παράμετρος c εκφράζει την τιμή επαναφοράς της απόκρισης ακίδας του μεμβρανικού δυναμικού v που είναι αποτέλεσμα από τις γρήγορες καμπύλες του κατωφλίου της αγωγιμότητας των K^+ . Επιπλέον, η παράμετρος d περιγράφει την τιμή επαναφοράς της απόκρισης ακίδας της μεταβλητής ανάκτησης που προκαλείται από τις γρήγορες καμπύλες του κατωφλίου της αγωγιμότητας των K^+ και των Na^+ . Θέτοντας διάφορες

τιμές στις προαναφερθείσες σταθερές a , b , c , d μπορούν να προκύψουν διαφορετικές οικογένειες γνωστών τύπων νευρώνων που εντοπίζονται στον εγκεφαλικό φλοιό [64].

Όλοι οι διεγερτικοί νευρώνες που εντοπίζονται στον εγκεφαλικό φλοιό χωρίζονται στις εξής κατηγορίες [64]:

- Νευρώνες με Κανονική Απόκριση Ακίδας (Regular Spiking Neurons), οι οποίοι όταν εκτίθενται σε παρατεταμένο ερέθισμα (DC-ρεύμα) πυροδοτούν μερικές αποκρίσεις με μικρή περίοδο μεταξύ των ακίδων που στη συνέχεια αυξάνεται. Αυτό το φαινόμενο καλείται προσαρμογή συχνότητας απόκρισης. Η συχνότητα αυτή αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση της δύναμης του DC ρεύματος. Ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν γίνεται ποτέ με γρήγορους ρυθμούς λόγω των μεγάλων υπερπολώσεων που προκαλούνται. Το ζευγάρι c και d για αυτόν τον τύπο νευρώνα παίρνει τιμές -65 και 8 , αντίστοιχα.
- Νευρώνες που Εκρήγνυνται Εγγενώς (Intrinsically Bursting Neurons), οι οποίοι πυροδοτούν μια έκρηξη ακίδων που ακολουθείται από επαναλαμβανόμενες μεμονωμένες ακίδες. Κατά την διάρκεια της αρχικής έκρηξης η μεταβλητή ανάκτησης μεμβράνης αυξάνεται και τελικά αλλάζει το δυναμικό από έξαρση παλμών σε απόκριση ακίδας. Στο μοντέλο του Izhikevich, αυτό αντιστοιχεί σε $c = -55$ mV και $d = 4$.
- Chattering Νευρώνες, που μπορούν να πυροδοτήσουν εκρήξεις από πολύ κοντινές ακίδες. Η ενδιαμέση συχνότητα μεταξύ εκρήξεων μπορεί να φτάνει μέχρι τα 40 Hz. Στο μοντέλο του Izhikevich, αυτό αντιστοιχεί σε $c = -50$ mV και $d = 2$.

Ενώ οι ανασταλτικοί νευρώνες κατηγοριοποιούνται στις εξής δύο ομάδες:

- Νευρώνες με Γρήγορη Απόκριση Ακίδας (Fast Spiking Neurons), που μπορούν να πυροδοτήσουν μεγάλες ποσότητες από δυναμικά ενέργειας με εξαιρετικά μεγάλη συχνότητα σχεδόν χωρίς καμία προσαρμογή απόκρισης ακίδας. Στο μοντέλο, αυτό αντιστοιχεί σε $a=0.1$ (γρήγορη ανάκτηση).
- Νευρώνες με Χαμηλό Κατώτατο Όριο Απόκρισης Ακίδας (Low-threshold Spiking), οι οποίοι επίσης μπορούν να πυροδοτούν μεγάλες ποσότητες από δυναμικά ενέργειας με υψηλή συχνότητα, ωστόσο αντίθετα με τους νευρώνες με γρήγορη απόκριση ακίδας, εμφανίζουν αξιοσημείωτη προσαρμογή στη συχνότητα απόκρισης ακίδας. Επίσης, έχουν χαμηλά κατώτατα όρια πυροδότησης αναθέτοντας, έτσι, στην παράμετρο b την τιμή 0.25.

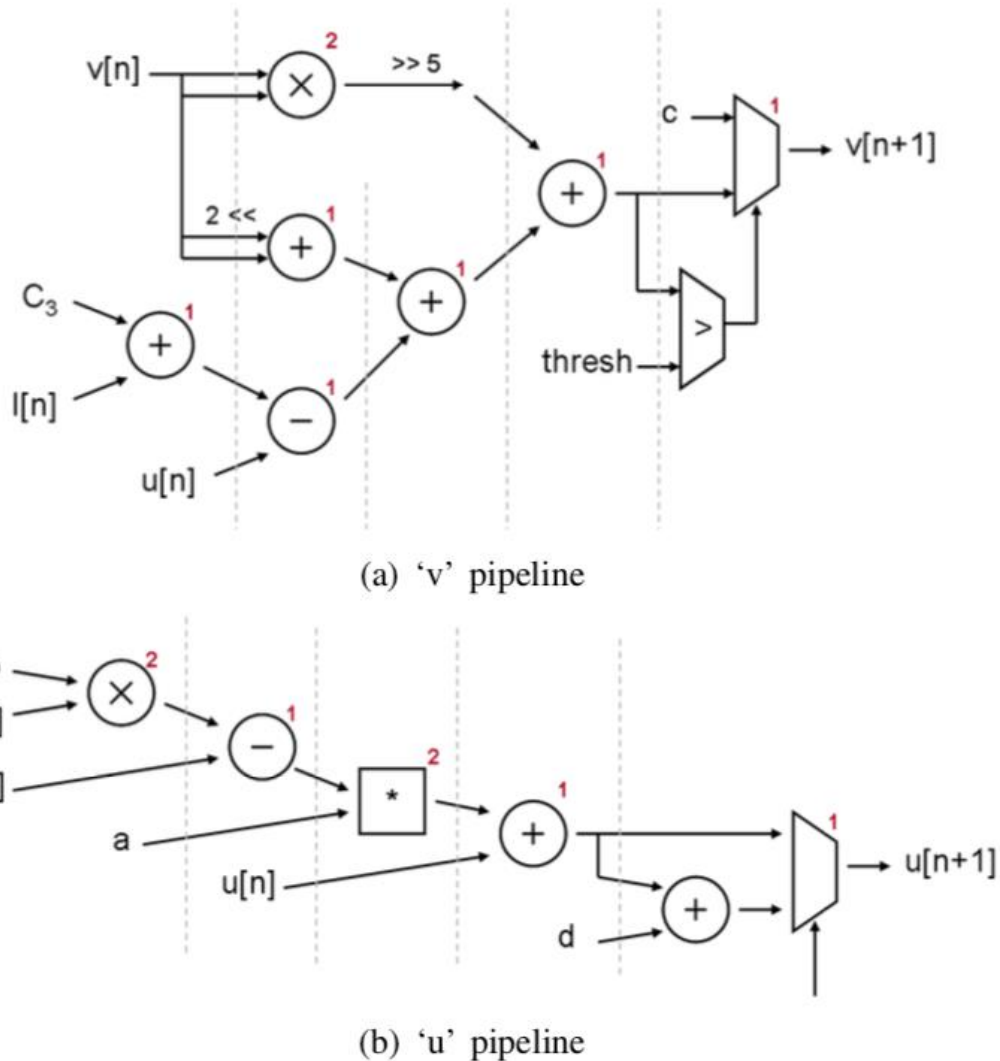
4.1.3 Τροποποιημένο μοντέλο *Izhikevich*

Με απώτερο σκοπό την πρόταση μιας πιο αποδοτικής υλοποίησης του αρχικού μοντέλου του *Izhikevich* σε πλακέτα ανάπτυξης τεχνολογίας FPGA, το 2008 ο Cassidy και ο Α. Γ. Ανδρέου [65] πρότειναν την εφαρμογή μιας τροποποίησης στο μοντέλο του *Izhikevich* έτσι ώστε να καταφέρουν να εμφανίσουν όρους που μπορούν να γραφούν ως δύναμη του 2. Αυτό επιτεύχθηκε με τον πολλαπλασιάζοντας τους όρους της εξίσωσης (4) με την σταθερή τιμή 0,78125. Κατά συνέπεια προέκυψαν οι ακόλουθες εξισώσεις:

$$v' = \frac{1}{32}v^2 + 4v + 109.375 - u + I_{ZH} \quad 4$$

$$u' = a(bv - u) \quad 5$$

Η σχεδίαση του μοντέλου που πρότειναν φαίνεται στην παρακάτω Εικόνα 14:



Εικόνα 14. Προτεινόμενη σχεδίαση κυκλώματος από τους Cassidy και Γ. Ανδρέου, 2008

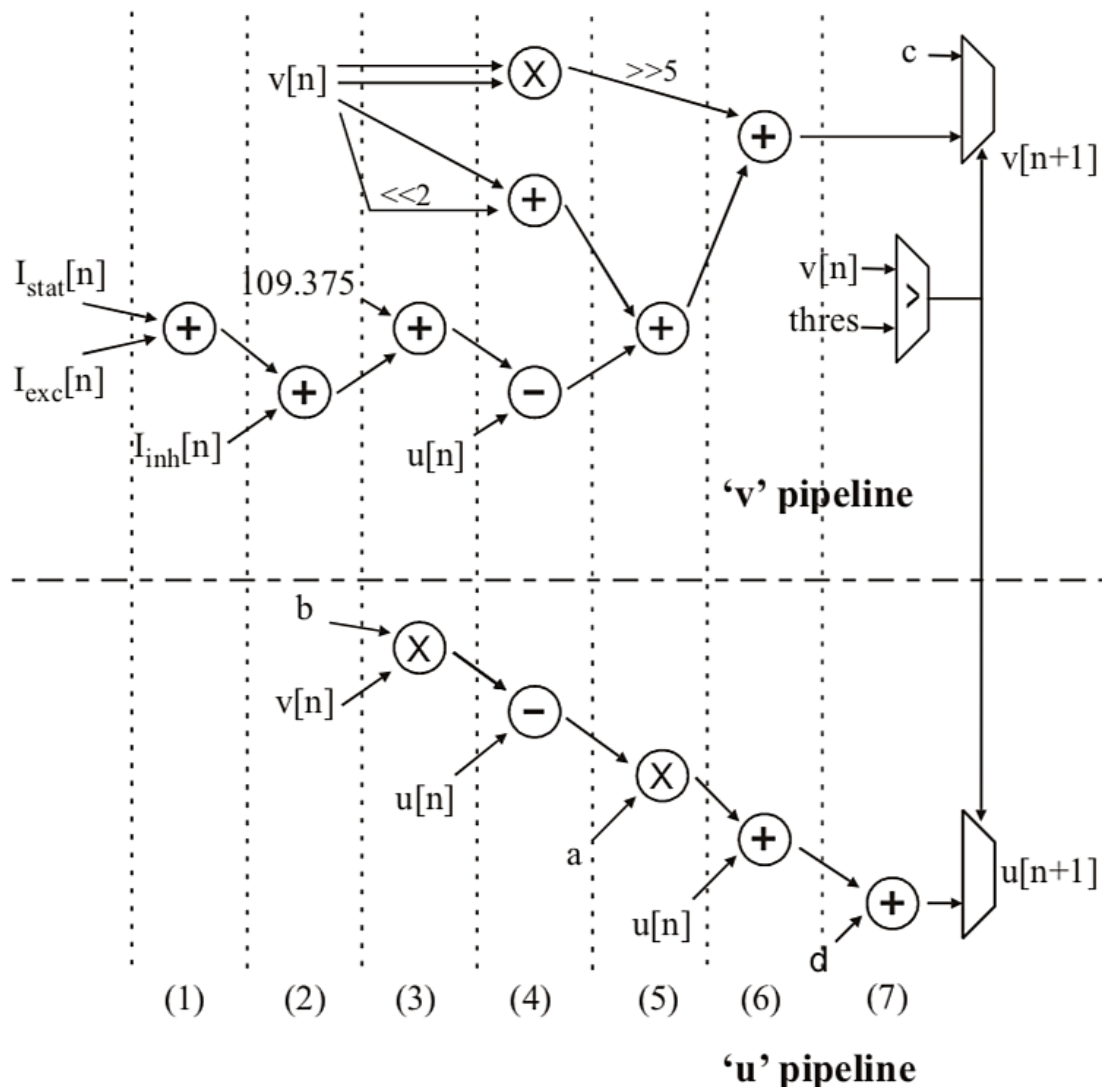
Αποτελείται από πέντε (5) στάδια διασωλήνωσης και διαθέτει ως εισόδους το μεμβρανικό δυναμικό του νευρώνα v , μία σταθερά $C_3=109.375$, την μεταβλητή του ρεύματος, τη μεταβλητή ανάκτησης μεμβράνης u , και τη μεταβλητή a . Εκτελώντας τους απαραίτητους υπολογισμούς, στο τελικό στάδιο διασωλήνωσης παράγονται από το σύστημα δύο έξοδοι, οι τιμές v και u .

Σε μια επόμενη έρευνα που παρουσιάστηκε Ambroise και των συνεργατών του [66] [67], προτάθηκε μια ακόμη υλοποίηση η οποία βασίστηκε στο μοντέλο του Izhikevich. Η αρχιτεκτονική, λοιπόν, που προτάθηκε απαρτιζόταν από επτά (7) επίπεδα διασωλήνωσης για το υπολογισμό του δυναμικού της μεμβράνης και της μεταβλητής ανάκτησης της μεμβράνης όπως φαίνεται και στην Εικόνα 15. Επίσης, χρησιμοποιείται αριθμητική σταθερής υποδιαστολής με δεκαοκτώ (18) δυαδικά ψηφία. Ένα πολύ ενδιαφέρον σημείο αυτής της έρευνας είναι ότι προτάθηκε ο

διαχωρισμός του ρεύματος εισόδου του νευρώνα I_{ZH} που υπάρχει στις (1) και (6) σε τρία επιμέρους ρεύματα. Συνεπώς τα συναπτικά ρεύματα μεταφέρονται μέσω των ακόλουθων τριών μεταβλητών:

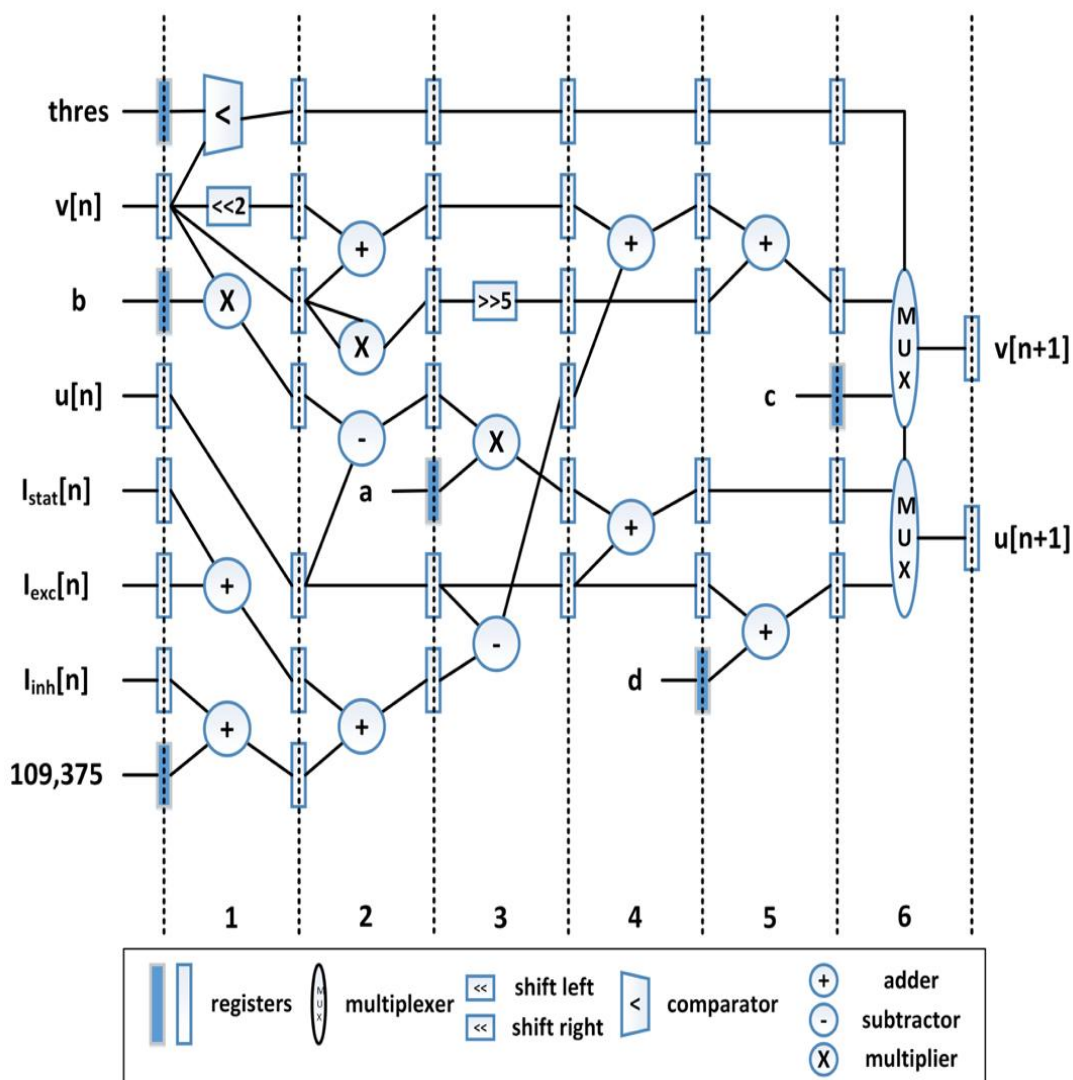
- Το I_{stat} , το οποίο εκφράζει το ρεύμα της πόλωσης,
- το I_{exc} που αναπαριστά την θετική συνεισφορά που προκαλεί μια διεγερτική σύναψη.
- το I_{inh} , το οποίο αντιπροσωπεύει την αρνητική συνεισφορά που προκαλείται από τις ανασταλτικές συνάψεις.

Αυτός ο διαχωρισμός πραγματοποιείται λόγω της διαφοράς μεταξύ σταθερού χρόνου διέγερσης και αναστολής, καθιστώντας έτσι το μοντέλο πιο βιολογικά αληθοφανές.



Εικόνα 15. Προτεινόμενη σχεδίαση κυκλώματος από Ambroise και συν. [66] [67].

Ύστερα το 2019, προτάθηκε από τους M.Sarounaki και A.Kakarountas μια υλοποίηση η οποία επίσης βασίστηκε στις κύριες εξισώσεις του μοντέλου Izhikevich και στο κύκλωμα που παρουσιάστηκε από τους Ambroise, Levi, Bornat και Saïghi [66] ενώ παράλληλα διατηρεί κάποια βασικά στοιχεία από την πρόταση των Cassidy και Ανδρέου [65]. Η τελική σχεδίαση που προτάθηκε είχε ως βασικά χαρακτηριστικά την χρήση αριθμητικής σταθερής υποδιαστολής τριάντα δύο (32) δυαδικών ψηφίων, που παρέχει ταχύτερους υπολογισμούς, την επιστράτευση έξι σταδίων διασωλήνωσης για τον υπολογισμό των τιμών που αφορούν το μεμβρανικό δυναμικό. Η προτεινόμενη αυτή σχεδίαση φαίνεται στην παρακάτω εικόνα και αποτέλεσε ένα από τα κύρια στοιχεία αυτής της εργασίας.



Εικόνα 16. Προτεινόμενη σχεδίαση κυκλώματος από M.Sarounaki και A.Kakarountas [68].

4.2 Μοντέλο Αστροκυττάρου

4.2.1 Εισαγωγή

Είναι γεγονός ότι, τα αστροκύτταρα δεν έχουν την δυνατότητα να παράγουν δυναμικά δράσης (action potentials - APs) αντίθετα από τους νευρώνες. Η «μονάδα διέγερσης» τους μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι η αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυτταρικού ασβεστίου Ca^{2+} , που προκαλείται από την απελευθέρωση πληθώρας νευροδιαβιβαστών. Επιπλέον, τα αστερόμορφα γλοιακά κύτταρα αποκρίνονται στην αύξηση των ενδοκυτταρικών ιόντων ασβεστίου Ca^{2+} απελευθερώνοντας διάφορους γλοιοδιαβιβαστές όπως γλουταμινικό, τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), η οποία μπορεί να ρυθμίσει τις συναπτικές δυνάμεις των γειτονικών νευρώνων [46], [60].

Λαμβάνοντας όλα αυτά υπόψιν, μπορεί να υποστηριχθεί ότι αυτός ο τύπος γλοίας ακούει και αποκρίνεται στη σύναψη, χρησιμοποιώντας ποικίλους μηχανισμούς για την διαμόρφωση των πληροφοριών που μεταδίδονται στη σύναψη. Με αυτό τον τρόπο, καταλήγουμε στην έννοια της τριμερούς σύναψης, που απαρτίζεται από τον προσυναπτικό νευρώνα, το αστροκύτταρο και τον μετα-συναπτικό νευρώνα.

4.2.2 Ανάλυση Μαθηματικού Μοντέλου

Ο Postnov και οι συνεργάτες του το 2009, εισήγαγαν ένα μαθηματικό μοντέλο για το αστροκύτταρο που αναπαριστά τα ενδοκυτταρικά δυναμικά που προκαλούνται από τα κύματα ιόντων ασβεστίου [61]. Το συγκεκριμένο είναι ένα απλοποιημένο μαθηματικό μοντέλο για ένα μικρό σύνολο αστροκυττάρων νευρώνων, που εξετάζει τις κυριότερες οδούς αμφίδρομης σηματοδότησης νευρώνα-αστροκυττάρου. Το μοντέλο αυτό εξηγείται από το ακόλουθο σύνολο εξισώσεων:

$$\tau_c \frac{dC}{dt} = -c - c_4 f(c, c_e) + (r + \beta S_m) \quad 7$$

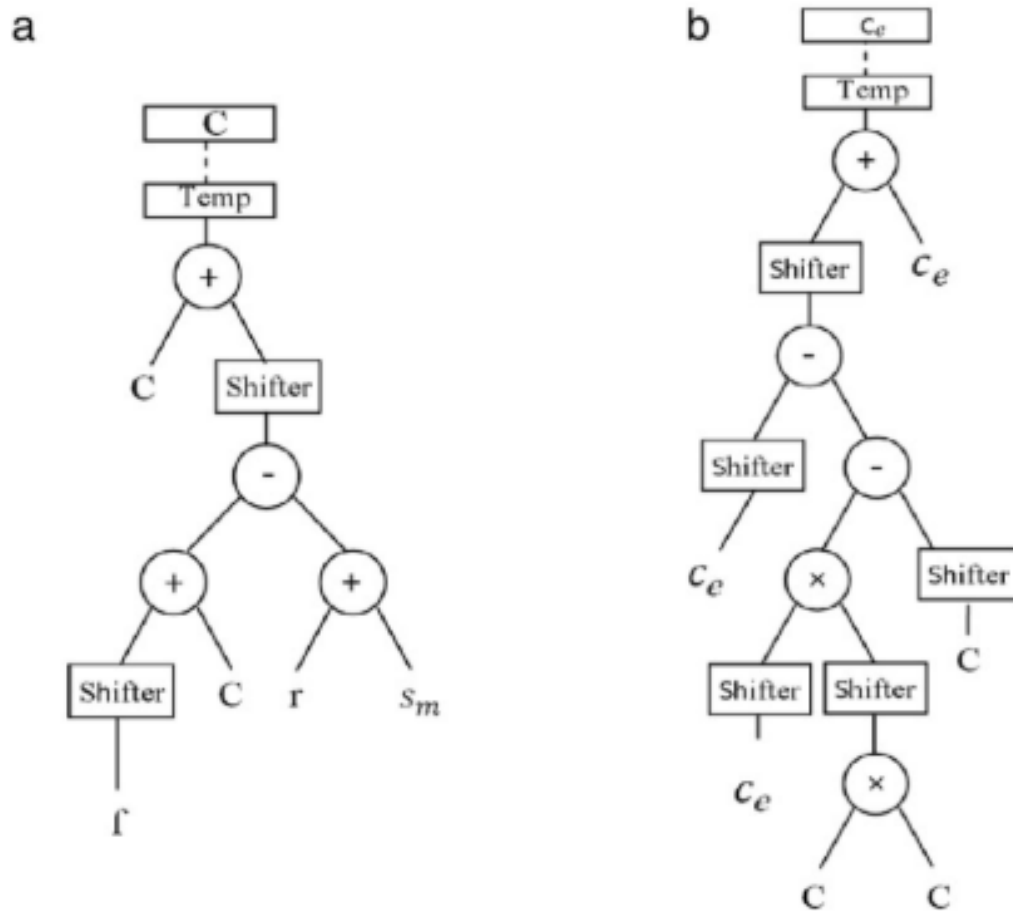
$$e_c \tau_c \frac{dc_e}{dt} = f(c, c_e) \quad 8$$

$$f(c, c_e) = c_1 \frac{c^2}{1 + c^2} - \left(\frac{c_e^2}{1 + c_e^2} \right) \left(\frac{c^4}{c_e^4 + c^4} \right) - c_4 c_e \quad 9$$

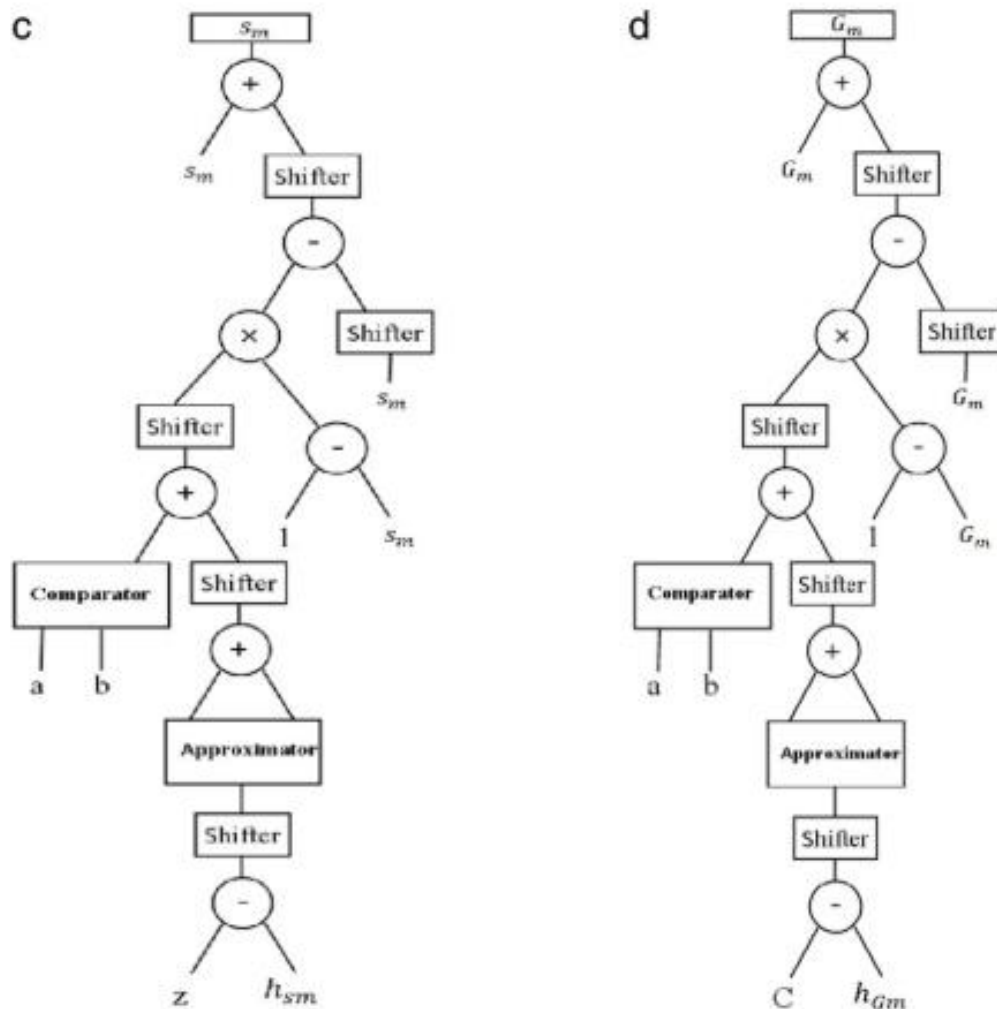
$$\tau_{S_m} \frac{dS_m}{dt} = (1 + \tanh[S_{S_m}(z - h_{S_m})]) \times (1 - S_m) - \frac{S_m}{d_{S_m}} \quad 10$$

$$\tau_G \frac{dG_m}{dt} = (1 + \tanh[S_{G_m}(c - h_{G_m})]) \times (1 - G_m) - \frac{G_m}{d_{G_m}} \quad 11$$

Στις παραπάνω εξισώσεις οι παράμετροι c και c_e είναι η συγκέντρωση ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα και στο ενδοπλασματικό δίκτυο των αστροκυττάρων αντίστοιχα. Η εισροή ασβεστίου από τον εξωκυτταρικό χώρο είναι ευαίσθητη στην παραγωγή του δευτερογενούς αγγελιοφόρου IP_3 που αντιπροσωπεύεται από την μεταβλητή S_m και ελέγχεται από την παράμετρο β . Η αλληλεπίδραση μεταξύ των ιόντων ασβεστίου που εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα και των αντίστοιχων ιόντων που εντοπίζονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο καθορίζεται από την συνάρτηση $f(c, c_e)$. Οι παράμετροι ελέγχου $r, \beta, \tau_c, \tau_{S_m}, \tau_{G_m}, S_{S_m}, S_{G_m}, h_{S_m}, h_{G_m}, d_{S_m}, d_{G_m}, \epsilon_c$ εντοπίζονται σε μια πληθώρα προγενέστερων δημοσιεύσεων [57], [61]. Ως συνέπεια της αύξησης της συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα του αστροκυττάρου, είναι η απελευθέρωση του αστροκυτταρικού μεσολαβητή G_m . Τέλος, η παράμετρος Z αντιπροσωπεύει την είσοδο του αστροκυττάρου που παράλληλα μπορεί να θεωρηθεί και ως η συναπτική δραστηριότητα του νευρώνα.



Εικόνα 17. Σχεδίαση των υλοποιήσεων (a) για τη συγκεντωση ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα και (b) για την συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου του ενδοπλασματικού δικτύου [57].



Εικόνα 18. Σχεδίαση των υλοποιήσεων (c) για την αναπαράσταση του S_m και (d) για την αναπαράσταση του G_m [57].

Για μια πιο αποτελεσματική και χαμηλού-κόστους υλοποίηση πάνω σε ψηφιακή πλατφόρμα σε μια πιο σύγχρονη έρευνα που διεξήχθη από την Nazari και τους συνεργάτες της [58], προτάθηκε ένα νέο γραμμικό μοντέλο που αφορά τα δυναμικά των αστροκυττάρου. Το γραμμικό αυτό μοντέλο προέκυψε απλοποιώντας τις εξισώσεις (6-10) που αναπαραστάθηκαν παραπάνω βάσει ορισμένων βιολογικών παρατηρήσεων που υποδηλώνουν ότι:

$$\tau_{sm} > \tau_{Gm} > \tau_c \gg \epsilon_c \tau_c$$

12

Από αυτή την ανισότητα μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι το c_e έχει γρηγορότερο δυναμικό από το c , το S_m και το G_m επομένως φτάνει γρήγορα σε μια σταθερή

κατάσταση. Έτσι, προκύπτει ότι $f(c, c_e) = 0$, άρα οι εξισώσεις απλοποιούνται ως εξής:

$$\tau_c \frac{dC}{dt} = -c + r + \beta S_m \quad 13$$

$$\tau_{S_m} \frac{dS_m}{dt} = (1 + \tanh[S_{S_m}(z - h_{S_m})]) \times (1 - S_m) - \frac{S_m}{d_{S_m}} \quad 14$$

$$\tau_G \frac{dG_m}{dt} = (1 + \tanh[S_{G_m}(c - h_{G_m})]) \times (1 - G_m) - \frac{G_m}{d_{G_m}} \quad 15$$

Προκειμένου, λοιπόν, να επιτευχθεί η υλοποίηση σε ψηφιακή πλατφόρμα και παράλληλα να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα του αρχικού μοντέλου οι μη γραμμικές εξισώσεις αντικαθίστανται από την παρακάτω γραμμική τους προσέγγιση:

$$\frac{dC}{dt} = -0.5C + 0.5S_m + 0.01 \quad 16$$

$$\frac{dG_m}{dt} = 10 - 0.3G_m + 0.035 \quad 17$$

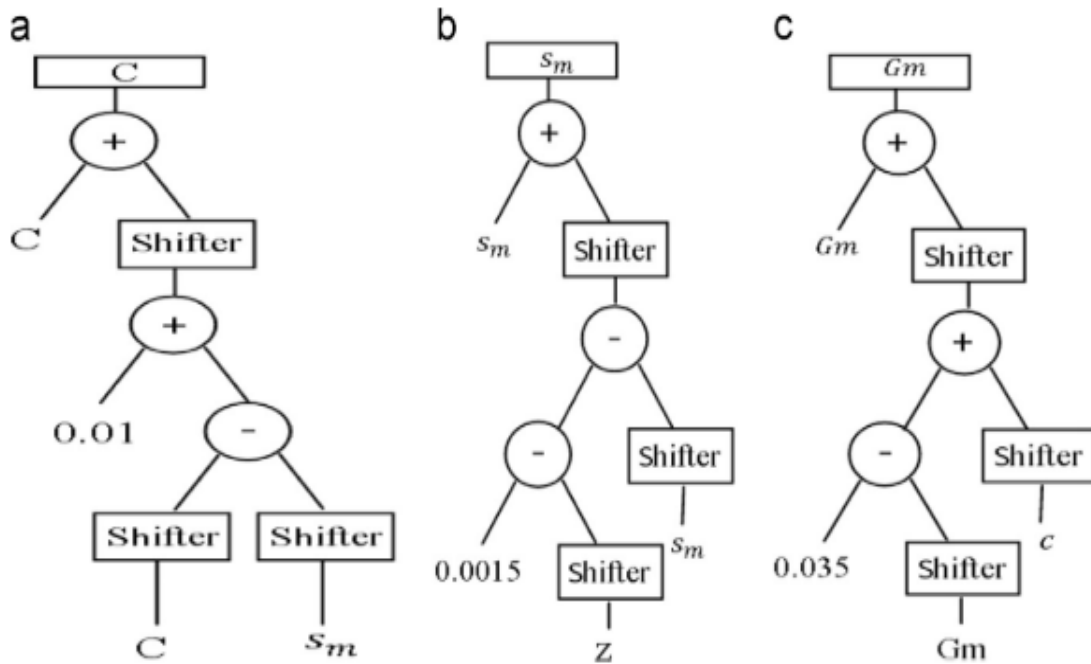
$$\frac{dS_m}{dt} = 0.1Z - 1.307S_m - 0.0015 \quad 18$$

Ωστόσο, για να εφαρμοστούν οι εξισώσεις αυτές σε ένα ψηφιακό κύκλωμα χρειάστηκε να τροποποιηθούν οι σταθεροί συντελεστές, ώστε να μπορούν να αναπαρασταθούν ως αριθμοί με βάση τη δύναμη του δύο. Έτσι, προκύπτουν οι παρακάτω τελικές εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν και στην υλοποίηση του ψηφιακού κυκλώματος που προτείνεται στη παρούσα εργασία:

$$\frac{dC}{dt} = -0.5c + 0.5S_m + 0.01 \quad 19$$

$$\frac{dG_m}{dt} = 10 - 0.25G_m + 0.035 \quad 20$$

$$\frac{dS_m}{dt} = 0.0937Z - 1.25S_m - 0.0015 \quad 21$$



Εικόνα 19. Διάγραμμα προγραμματισμού για το προτεινόμενο μοντέλο αστροκυττάρων (a) συγκέντρωση ασβεστίου c στο κυτόπλασμα, (b) του δευτερογενή αγγελιοφόρου S_m (IP3), (c) της εξόδου του αστροκυττάρου G_m [58].

4.3 Μοντέλο Αμφίδρομης Επικοινωνίας Νευρώνα και Αστροκυττάρου

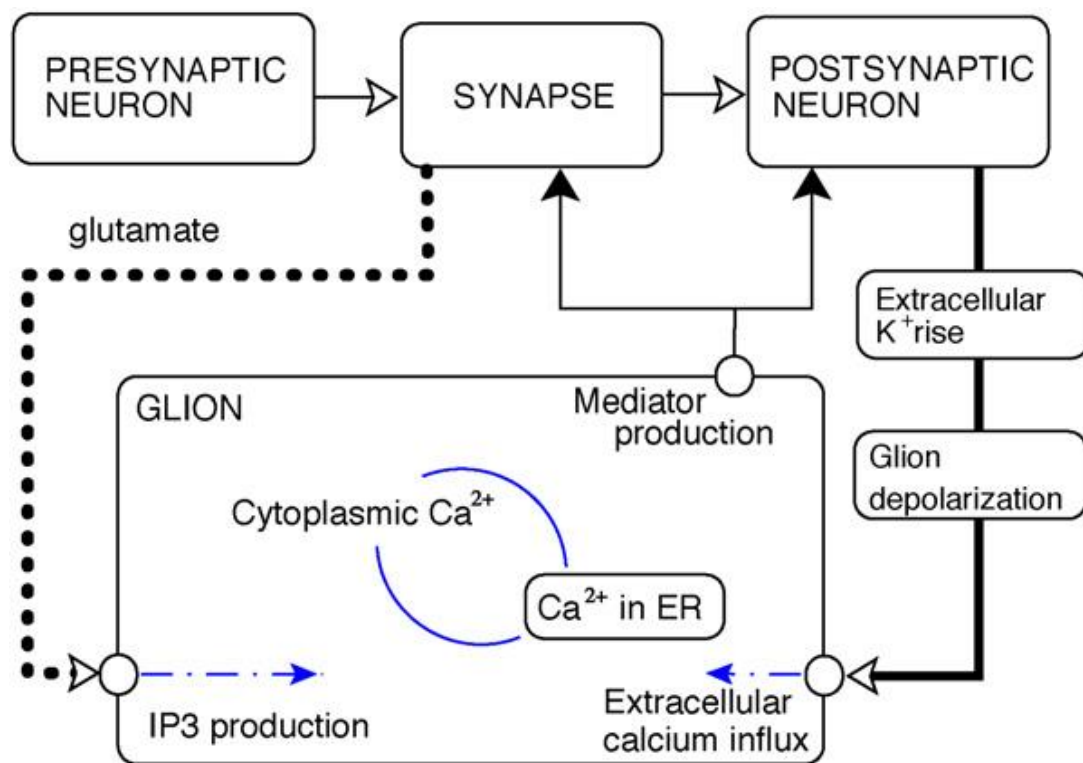
4.3.1 Εισαγωγή

Για την φυσιολογική λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (CNS) απαιτούνται νευρογλοιακές αλληλεπιδράσεις, καθώς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αξονική αγωγιμότητα, στην συναπτική μετάδοση και στην επεξεργασία πληροφορίας. Οι Nadkarni και Jung το 2004, ήταν οι πρώτοι που εισήγαγαν την έννοια του “ενδεδυμένου νευρώνα” (“dressed neuron”) που περιγράφεται από ένα σύνολο από εξισώσεις που αναπαριστούν την ενεργοποίηση ενός αστροκυττάρου από έναν νευρώνα [48].

4.3.2 Ο Βιοχημικός Μηχανισμός πίσω από την Δυναμική Δραστηριότητα Νευρώνα - Αστροκυττάρου

Για την καλύτερη κατανόηση της δυναμικής δραστηριότητας του απλού συνόλου νευρώνα-αστροκυττάρου που θα μοντελοποιηθεί, αξίζει να απαριθμήσουμε εν συντομία τα κύρια γεγονότα και τις αιτιώδεις αλυσίδες που αφορούν το γενικότερο βιοχημικό μηχανισμό που σχετίζεται με αυτή τη δραστηριότητα.

Κατά πρώτο λόγο, τα γλοιακά κύτταρα δεν δημιουργούν δυναμικά δράσης αλλά εμφανίζουν διέγερση των ιόντων ασβεστίου που διαθέτουν, καθώς και μια αυτοσυντηρούμενη ταλαντευτική συμπεριφορά με τυπική περίοδο από 50ms έως ένα λεπτό. Κατά δεύτερο λόγο, αυτό το είδος κυττάρων παρακολουθεί αλλαγές εξαρτώμενες από την δυναμική δραστηριότητα στο χημικό περιβάλλον του εξωκυτταρικού χώρου που μοιράζονται με τους νευρώνες. Οι διακυμάνσεις της συγκέντρωσης ασβεστίου είναι πολύ σημαντικές διότι η ενδοκυτταρική συγκέντρωση του K^+ είναι αρκετά υψηλότερη από την αντίστοιχη εξωκυτταρική. Δυο κύριοι μηχανισμοί της ενεργοποίησης του γλοιακού κυττάρου παρουσιάζονται στη παρακάτω εικόνα: (i) ο γρήγορος μηχανισμός που σχετίζεται με την αποπόλωση μέσω του αστροκυττάρου λόγω της αύξησης της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης καλίου (παχιά συμπαγής γραμμή) και (ii) του αργού μηχανισμού που σχετίζεται με τη παραγωγή 1,4,5-τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP_3) (διακεκομμένη γραμμή).



Εικόνα 20. Τα βασικά μονοπάτια ενεργοποίησης των αστροκυττάρων [62].

Ύστερα, η άνοδος της συγκέντρωσης K^+ στον εξωκυτταρικό χώρο προκαλεί την άμεση αποπόλωση του αστροκυττάρου. Ας σημειωθεί ακόμη ότι τα αστροκύτταρα όπως και άλλα κύτταρα γλοίας διαθέτουν κανάλια Ca^{2+} διαμέσου των οποίων εισρέουν ιόντα ασβεστίου μέσα στο κυτταρόπλασμα τους, ως απόκριση στην γλοιακή αποπόλωση. Επίσης, όταν το συναπτικό τερματικό ενεργοποιείται από τον προσυναπτικό νευρώνα, κάποια ποσότητα διαμεσολαβητή, όπως για παράδειγμα, το γλουταμινικό μπορεί να μεταφερθεί από το συναπτικό τερματικό και να φτάσει στους υποδοχείς που εδράζονται στην μεμβράνη του αστροκυττάρου, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί την παραγωγή του δευτερογενή «αγγελιοφόρου» (secondary messenger) IP_3 , του οποίου η αύξηση πυροδοτεί την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο προκαλώντας έτσι ταλαντώσεις από Ca^{2+} . Εν συνεχεία, η αύξηση των ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα του αστροκυττάρου έχει ως απόρροια την παραγωγή γλουταμινικού το οποίο απελευθερώνεται στον διακυτταρικό χώρο. Ο γλοιακός διαμεσολαβητής, το γλουταμινικό, επιδρά στο συναπτικό τερματικό παρέχοντας αύξηση των ιόντων ασβεστίου και ταυτόχρονα αναστολή του μετασυναπτικού νευρώνα. Έτσι, μπορεί κανείς να διαπιστώσει ότι τα αστροκύτταρα παρέχουν ανατροφοδότηση στους νευρώνες συμβάλλοντας έτσι στην συναπτική μετάδοση πράγμα που συνεπάγεται την αποπόλωση ή την υπερπόλωση των γειτονικών νευρώνων.

4.3.3 Ανάλυση Μαθηματικού Μοντέλου

Πληθώρα πειραματικών αποτελεσμάτων όπως αναφέρθηκε και σε παραπάνω ενότητες δείχνουν, ότι ο προσυναπτικός νευρώνας απελευθερώνει νευροδιαβιβαστές ανάλογα με το μεμβρανικό δυναμικό, όπως το γλουταμινικό που προσεγγίζει τους υποδοχείς που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των αστροκυττάρων και ενεργοποιούν την παραγωγή του δευτερογενή αγγελιοφόρου IP₃.

Ως εκ τούτου, η συγκέντρωση του νευροδιαβιβαστή [T] που απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή μοντελοποιείται από την παρακάτω εξίσωση:

$$[T] = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-v(t) - \theta_s}{\sigma_s}\right)} \quad 22$$

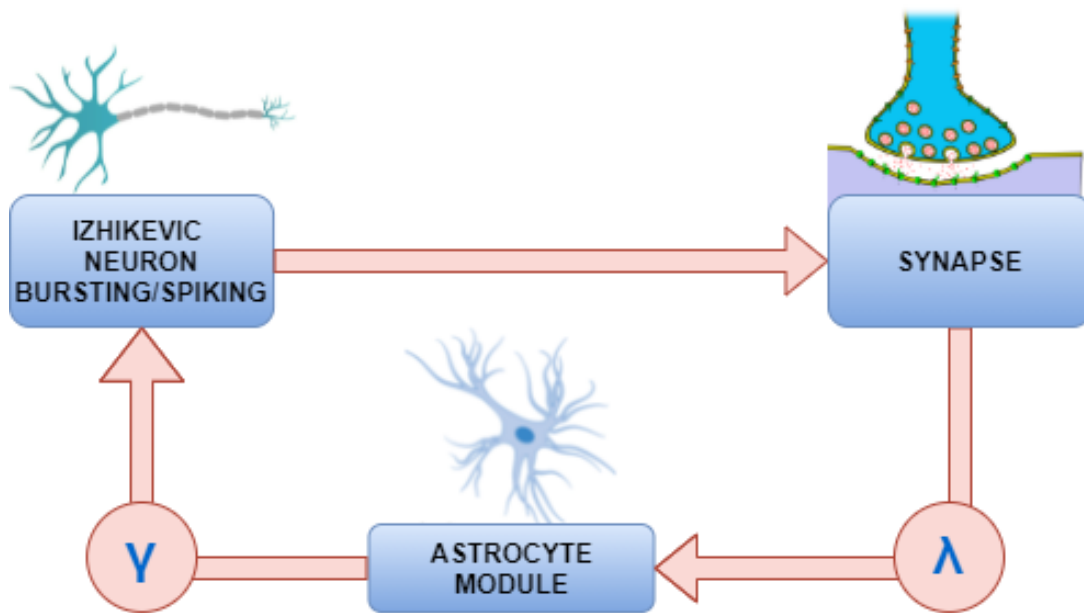
Όπου το θ_s και το σ_s είναι η τάση μέσης ενεργοποίησης και η απόκλιση από την σιγμοειδή συνάρτηση, αντίστοιχα. Είναι πλέον πλήρως τεκμηριωμένο, ότι τα αστροκύτταρα είναι σε θέση να ανιχνεύουν τους νευροδιαβιβαστές, δηλαδή το [T]. Γίνεται, λοιπόν, εύκολα αντιληπτό ότι ο ρυθμός παραγωγής IP₃ είναι άμεσα εξαρτώμενος από την συγκέντρωση νευροδιαβιβαστών στην συναπτική σχισμή. Με αυτόν τον τρόπο η είσοδος του αστροκυττάρου αντιπροσωπεύεται από τη μεταβλητή Z, η οποία δίνεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$z = \lambda[T] \quad 23$$

όπου η παράμετρος λ θεωρείται η δύναμη τροφοδοσίας από τον νευρώνα προς το αστροκύτταρο και παίρνει τιμές μεγαλύτερες του μηδενός. Εν συνεχεία, η παρακάτω εξίσωση μοντελοποιεί την έξοδο που «παράγεται» από το αστροκύτταρο:

$$i^{astr} = \gamma G_m \quad 24$$

όπου η παράμετρος γ αντιπροσωπεύει την δύναμη ανατροφοδότησης από το αστροκύτταρο προς τον νευρώνα. Συνοπτικά, η δομή πάνω στην οποία βασίζεται η ανταλλαγή πληροφοριών βρόχου μεταξύ αστροκυττάρου και νευρώνα παρουσιάζεται στο ακόλουθο σχήμα:



Εικόνα 21. Η προτεινόμενη δομή του μοντέλου αλληλεπίδρασης νευρώνα-αστροκυττάρου.

Κατά συνέπεια, με σκοπό να ενσωματωθεί η ανατροφοδότηση του νευρώνα από το αστροκύτταρο, η έκφραση που περιγράφει το ρεύμα εισόδου του νευρώνα τροποποιείται με τον ακόλουθο τρόπο:

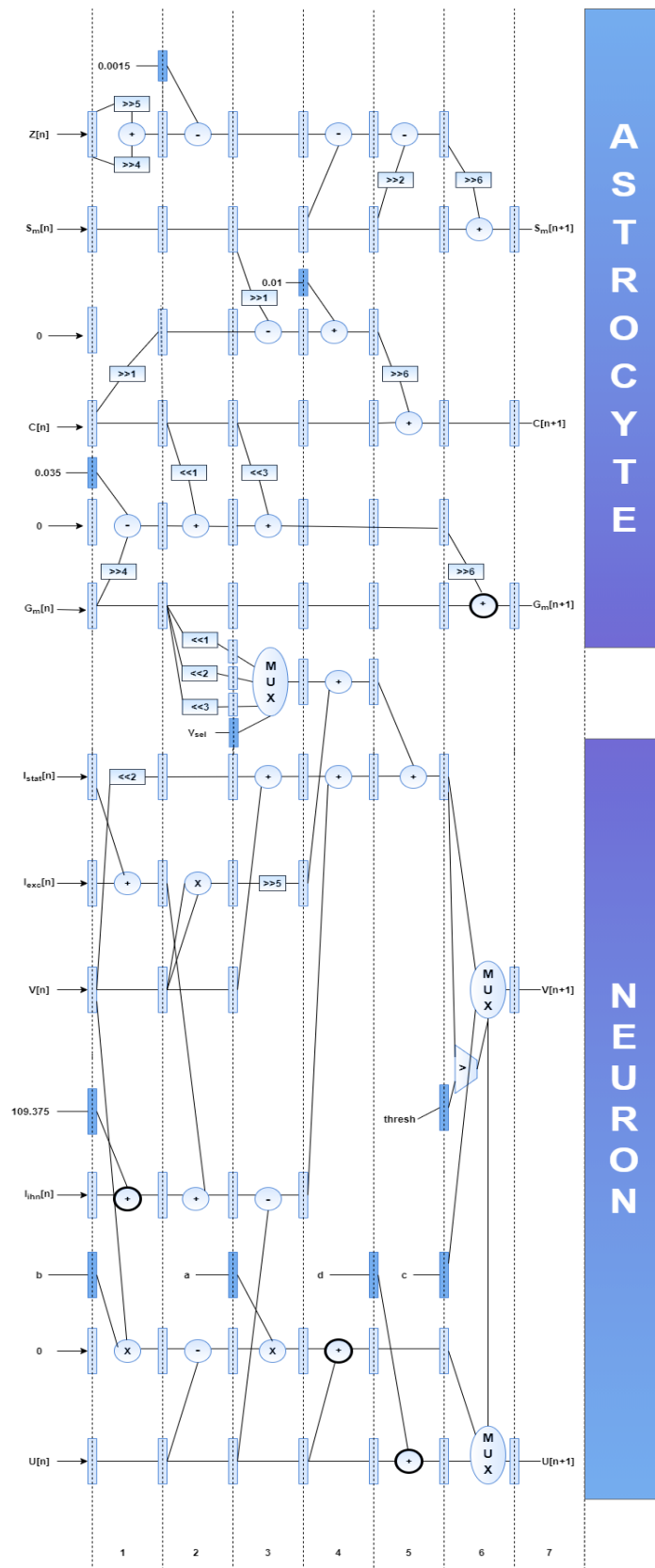
$$I_{input} = I_{stat} + I_{exc} + I_{ihn} + i^{astr}$$

25

5. Ανάλυση Προτεινόμενης Σχεδίασης

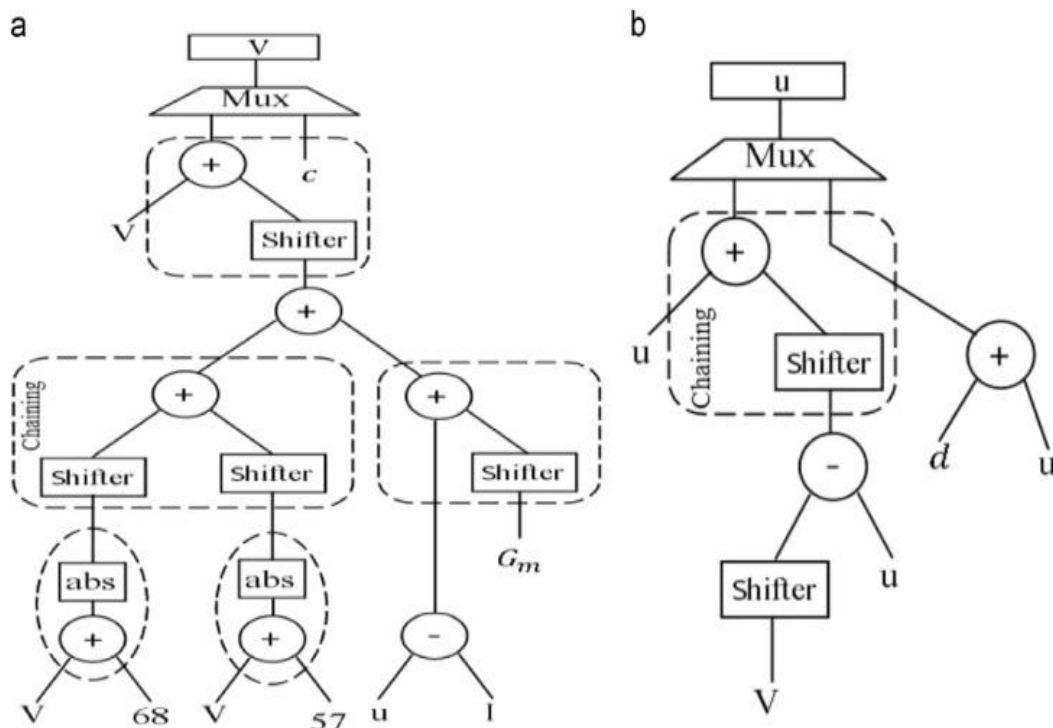
Σε αυτή την ενότητα, προτείνεται ένα ψηφιακό κύκλωμα νευρώνα-αστροκυττάρου με μια νέα αρχιτεκτονική, η οποία μπορεί να αναπαράγει αποκρίσεις παρόμοιες με το βιοφυσικό μοντέλο που εντοπίζεται στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Η σχεδίαση αυτή μπορεί να βελτιστοποιηθεί από πλευράς επιφάνειας και ταχύτητας μέσω εφαρμογής τη μεθόδου διοχέτευσης. Πιο συγκεκριμένα, η αρχιτεκτονική που παρουσιάζεται στη παρούσα εργασία, αποτελείται αρχικά από ένα κύκλωμα νευρώνα που βασίζεται στο μοντέλο του Izhikevich, διαθέτει έξι επίπεδα διασωλήνωσης και εισήχθη για πρώτη φορά από τους M.Sarounaki και A.Kakarountas το 2019 [68]. Ένα επιπλέον συστατικό του γενικού κυκλώματος είναι ένα κύκλωμα που αντιπροσωπεύει το αστροκύτταρο και βασίζεται στο αστροκυτταρικό μοντέλο του Postnov [61], σε μια πιο απλοποιημένη μορφή που προτάθηκε από την Nazari και τους συνεργάτες της [58], το οποίο επίσης υλοποιείται σε έξι επίπεδα διασωλήνωσης με το κάθε μονοπάτι δεδομένων να είναι πλήρως ισορροπημένο. Συμπληρωματικά, το κύκλωμα χρησιμοποιεί κάποιους βασικούς τελεστές. Ειδικότερα συμπεριλαμβάνει τρεις πολλαπλασιαστές, τρεις πολυπλέκτες, δέκα προσθέτες, δώδεκα προσθέτες / αφαιρέτες, εννιά δεξιούς και έξι αριστερούς ολισθητές και τέλος, έναν συγκριτή ,όπως απεικονίζεται και στην παρακάτω εικόνα.

Ανάπτυξη νευρομορφικού κυκλώματος σε αναδιατασσόμενη τεχνολογία το οποίο προσομοιώνει τεχνητά λειτουργία των αστροκυττάρων



Εικόνα 22. Η σχεδίαση που προτείνεται για την υλοποίηση του κυκλώματος νευρώνα-αστροκυττάρου σε αυτή την εργασία.

Σε αντίθεση με την προτεινόμενη αρχιτεκτονική στη παρούσα εργασία, η αρχιτεκτονική που προτάθηκε από την Nazari και τους συνεργάτες της απαιτεί τουλάχιστον οκτώ (8) επίπεδα διασωλήνωσης για τον υπολογισμό του δυναμικού της μεμβράνης (δυναμικό v) και την μεταβλητή ανάκτησης της μεμβράνης (δυναμικό u) χωρίς την χρήση πολλαπλασιαστών αλλά εφαρμόζοντας μεθόδους γραμμικής προσέγγισης για την απαλοιφή του δισδιάστατου όρου v^2 που συμπεριλαμβάνεται στην εξίσωση του υπολογισμού του δυναμικού μεμβράνης v στο μοντέλο του Izhikevich. Αυτή η απλοποίηση, ωστόσο, δεν φαίνεται να παράγει αποτελέσματα που είναι πολύ κοντά στην συμπεριφορά του βιολογικού νευρώνα.



Εικόνα 23. Διάγραμμα προγραμματισμού για (a) δυναμικό μεμβράνης v και (b) τη μεταβλητή ανάκτησης μεμβράνης u [58].

Επίσης, στην παρούσα εργασία, σε αντίθεση, με την προγενέστερη ανταγωνιστική έρευνα, η υλοποίηση βασίζεται στην ισόρροπη κατανομή (balanced tree) των κυκλωμάτων, η οποία ευνοεί τη μείωση του κρίσιμου μονοπατιού και την διάδοση των ηλεκτρικών σημάτων με μικρή καθυστέρηση. Ως εκ τούτου, η αρχιτεκτονική που προτείνεται για το κύκλωμα νευρώνα - αστροκυττάρου στοχεύει στην ελαχιστοποίηση της πολυπλοκότητας σχεδιασμού, στη παροχή εξισορροπημένων μονοπατιών δεδομένων για τον υπολογισμό των τελικών αποτελεσμάτων, καθώς και για την επίτευξη υψηλής απόδοσης σε αντίθεση με υλοποιήσεις που έχουν αναφερθεί προηγουμένως στην βιβλιογραφία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, το σύστημα

χρησιμοποιεί αριθμητική σταθερής υποδιαστολής (ιδανική για υλοποιήσεις σε πλακέτες ανάπτυξης τεχνολογίας FPGA) για την αναπαράσταση όλων των παραμέτρων είτε αυτές είναι μεταβλητές είτε σταθερές, με απώτερο στόχο την επίτευξη της απαιτούμενης ακρίβειας με χαμηλή χρήση μνήμης, χαμηλό κόστος, χαμηλή πολυπλοκότητα σχεδιασμού, μειωμένη κατανάλωση ενέργειας, μικρότερη επιφάνεια και μικρότερο απαιτούμενο επεξεργαστικό χρόνο εκτέλεσης. Επιπλέον, το ψηφιακό σύστημα επιστρατεύει τριάντα δύο (32) αριθμητικούς πυρήνες της πλακέτας ανάπτυξης τεχνολογίας συστοιχίας επιτόπιας προγραμματιζόμενων πυλών (Field Programmable Gate Array-FPGA), οι οποίοι όπως προαναφέρθηκε είναι σταθερής υποδιαστολής και κατ' επέκταση μικρού μεγέθους και υψηλής απόδοσης. Ειδικότερα, δεκαέξι (16) δυαδικά ψηφία εφαρμόζονται για το ακέραιο μέρος και δεκαέξι (16) για το κλασματικό μέρος.

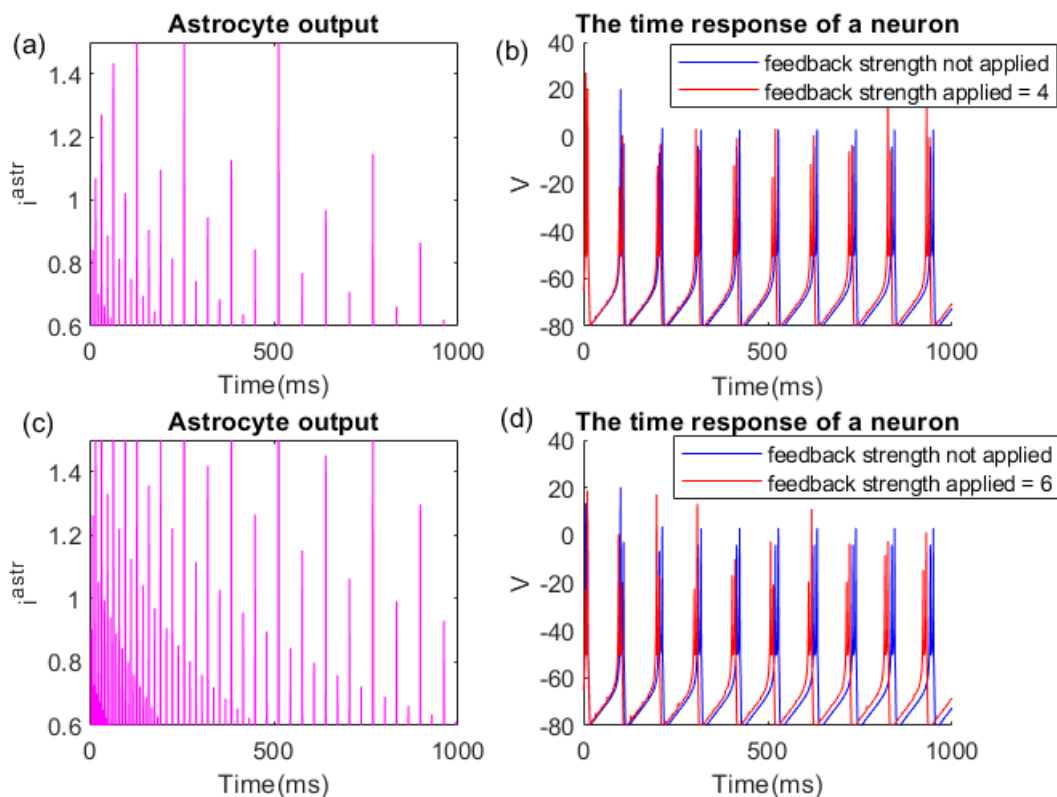
Από την άλλη πλευρά, στον σχεδιασμό που προτάθηκε από την Nazari και τους συνεργάτες της, χρησιμοποιήθηκε ψηφιακό σύστημα αποτελούμενο από είκοσι (20) δυαδικά ψηφία συνολικά, από τα οποία τα τέσσερα πρώτα δυαδικά ψηφία χρησιμοποιήθηκαν για το ακέραιο μέρος και τα υπόλοιπα δεκαέξι (16) δυαδικά ψηφία χρησιμοποιούνται για το κλασματικό μέρος. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ότι αυτό το σύστημα είναι σημαντικά λιγότερο υπολογιστικά ακριβές από το κύκλωμα που παρουσιάζεται σε αυτή την εργασία. Ο προτεινόμενος σχεδιασμός απαρτίζεται από απλούς τελεστές, όπως ολισθητές (είτε προς τα δεξιά είτε προς τα αριστερά), προσθέτες / αφαιρέτες, πολλαπλασιαστές, πολυπλέκτες, αφαιρέτες, προσθέτες καθώς και έναν συγκριτή. Μεταξύ των άλλων, hardwired είσοδοι χρησιμοποιούνται για την αντικατάσταση των καταχωρητών που αποθηκεύουν σταθερές τιμές όπως αναπαρίσταται στην Εικόνα 22.

Οι πρώτες είσοδοι που λαμβάνει το κύκλωμα είναι η τιμή του Z που εξαρτάται από την συγκέντρωση του νευροδιαβιβαστή στην συναπτική σχισμή, η τιμή του δευτερογενή αγγελιοφόρου (IP_3), του γλοιακού διαμεσολαβητή, του κατωφλίου, του δυναμικού της μεμβράνης, της μεταβλητής ανάκτησης μεμβράνης, των επιμέρους ρευμάτων I_{stat} , I_{exc} , I_{inh} , οι τιμές των παραμέτρων a , b , c και d που εξαρτώνται από το είδος των νευρωνικών κυττάρων και από το εάν αυτά είναι ανασταλτικά ή διεγερτικά, καθώς και διάφορες άλλες σταθερές που απεικονίζονται στην Εικόνα 22. Η τιμή του κατωφλίου, όπως φαίνεται και από το σύνολο εξισώσεων του μοντέλου του Izhikevich (Εξίσωση 3), ορίζεται στη τιμή των $+30mV$, η τιμή του δυναμικού ηρεμίας κυμαίνεται από $-70 mV$ έως $-60 mV$ και εξαρτάται από την τιμή της παραμέτρου d ενώ η τιμή του δυναμικού κατωφλίσωσης μπορεί να πάρει τιμές $-55 mV$ έως $-40 mV$.

6. Αποτελέσματα Προσομοίωσης και Υλοποίησης σε Υλικό

6.1 Αποτελέσματα προσομοιώσεων λογισμικού

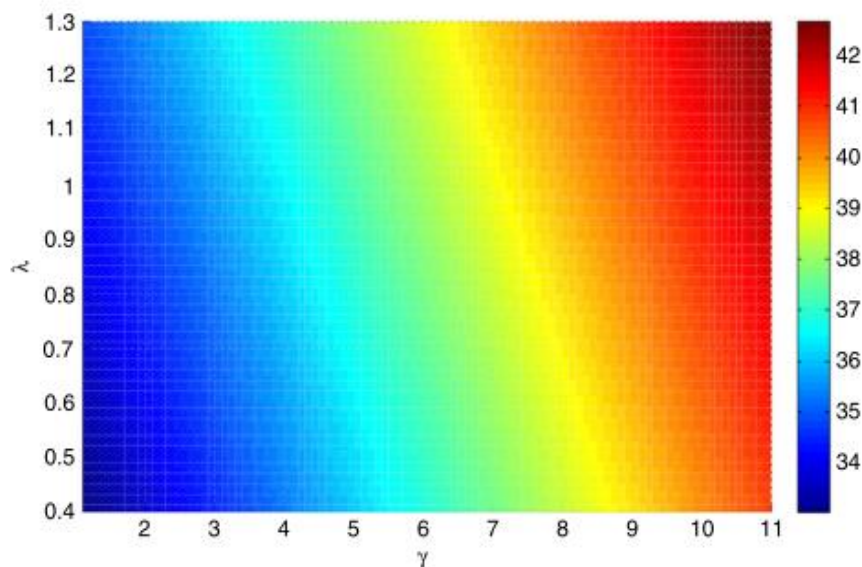
Για να πραγματοποιηθεί η αξιολόγηση της ορθότητας λειτουργίας της προτεινόμενης σχεδίασης, να παρατηρηθούν οι δυνατότητες του μοντέλου αστροκυττάρου νευρώνα που παρουσιάζεται σε αυτήν την εργασία, καθώς και να αξιολογηθεί το κατά πόσο αυτό το προτεινόμενο σύστημα συμμορφώνεται με το βιολογικό αντίστοιχό του, διερευνήθηκαν διάφορες συμπεριφορές χρησιμοποιώντας το περιβάλλον MATLAB. Ειδικότερα, διεξάχθηκε μια σειρά από πειράματα τα οποία προσομοίωναν την συμπεριφορά ενός διεγερτικού νευρώνα με απόκριση ακίδας (spiking neuron) καθώς και την συμπεριφορά ενός διεγερτικού νευρώνα με έξαρση παλμών (bursting neuron). Οι τιμές αρχικοποίησης που χρησιμοποιήθηκαν στον κώδικα σε MATLAB αλλά και σε VHDL ίδιες για λόγους σύγκρισης. Μια απεικόνιση των πειραμάτων που πραγματοποιήθηκαν σε MATLAB είναι η ακόλουθη.



Εικόνα 24. Αποτελέσματα προσομοίωσης σε MATLAB του προτεινόμενου μοντέλου

Συγκεκριμένα, στα υποδιαγράμματα (a) και (c) απεικονίζεται το «ρεύμα» εξόδου των αστροκυττάρων όταν η ισχύς ανατροφοδότησης (feedback strength) ισούται με 4 και 6, αντίστοιχα σε διάστημα 1000 msec. Ενώ, στα υποδιαγράμματα (b) και (d) μπορεί να παρατηρηθεί η χρονική απόκριση ενός τονικού νευρώνα με απόκριση ακίδας (tonic spiking), επίσης σε διάστημα 1000 msec, είτε εφαρμόζοντας είτε όχι αστροκυτταρική δύναμη ανατροφοδότησης (γ). Οι παραμετρικές τιμές που χρησιμοποιήθηκαν στην αναπαριστώμενη προσομοίωση για τον νευρώνα είναι οι εξής : $a = 0,02$, $b = 0,156250$, $c = -50,508$, $d = 6,25$, $V_n = -65$, $U_n = -10.1562$, $I_{stat} = 10.3$, $I_{inh} = 4.15$ και $I_{exc} = -2.3$. Από την άλλη πλευρά, οι παραμετρικές τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για την προσομοίωση του μοντέλου που αφορά τα δυναμικά του αστροκυττάρου μπορούν να βρεθούν στη ερευνητική δημοσίευση [58].

Επίσης, όταν εφαρμόζεται αστροκυτταρική ισχύς ανατροφοδότησης η ισχύς τροφοδότησης (λ) ορίζεται στην τιμή 0.5. Είναι εμφανές το γεγονός, ότι αυξάνοντας την δύναμη ανατροφοδότησης από το αστροκύτταρο προς τον νευρώνα αυξάνει σημαντικά και την συχνότητα απόκρισης του νευρώνα. Κατά αυτόν τον τρόπο, γίνεται κατανοητό ότι το αστροκύτταρο αποτελεί ένα ενεργό ρυθμιστικό στοιχείο της νευρωνικής διέγερσης παρέχοντας δράση ανατροφοδότησης, επαληθεύοντας έτσι, το γεγονός ότι οι διακυμάνσεις στην ισχύ ανατροφοδότησης θεωρούνται ότι είναι ο βασικός μηχανισμός για την κωδικοποίηση της πληροφορίας. Επιπροσθέτως, σε ένα από τα πειράματα που διεξήχθησαν δοκιμάστηκε να διατηρηθεί σταθερό το γ και να τροποποιείται η τιμή του λ . Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να επηρεαστεί η συχνότητα απόκρισης του νευρώνα (όσο το λ αυξάνεται με τον ίδιο ρυθμό αυξάνεται και η συχνότητα πυροδότησης του νευρώνα).

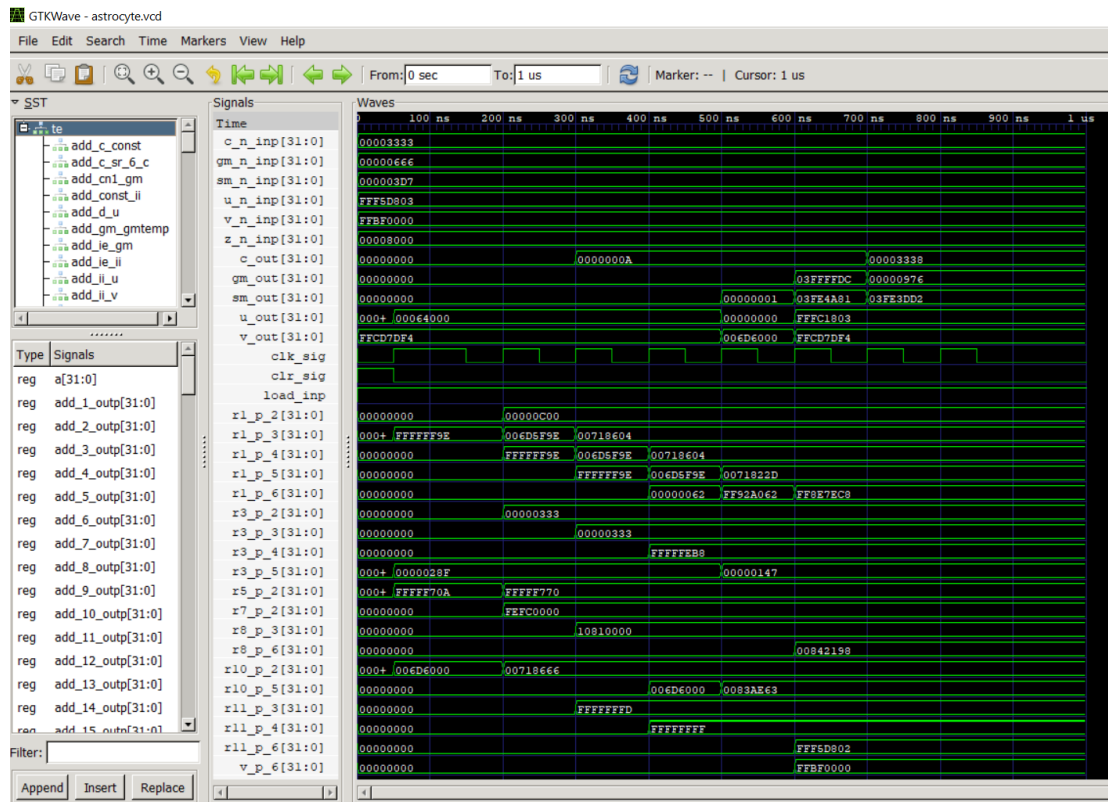


Εικόνα 25. Η συχνότητα απόκρισης του νευρώνα αναπαριστούμενη ως συνάρτηση μεταξύ λ και γ [58].

Αποδεικνύεται, λοιπόν, ότι και οι δύο παράμετροι είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψιν κατά την μελέτη του τρόπου με τον οποίο ένα αστροκυτταρο μπορεί να τροποποιήσει την νευρωνική διέγερση.

6.2 Αποτελέσματα Υλοποίησης Υλικό & Σύγκριση με Προηγούμενες Ανταγωνιστικές Υλοποιήσεις.

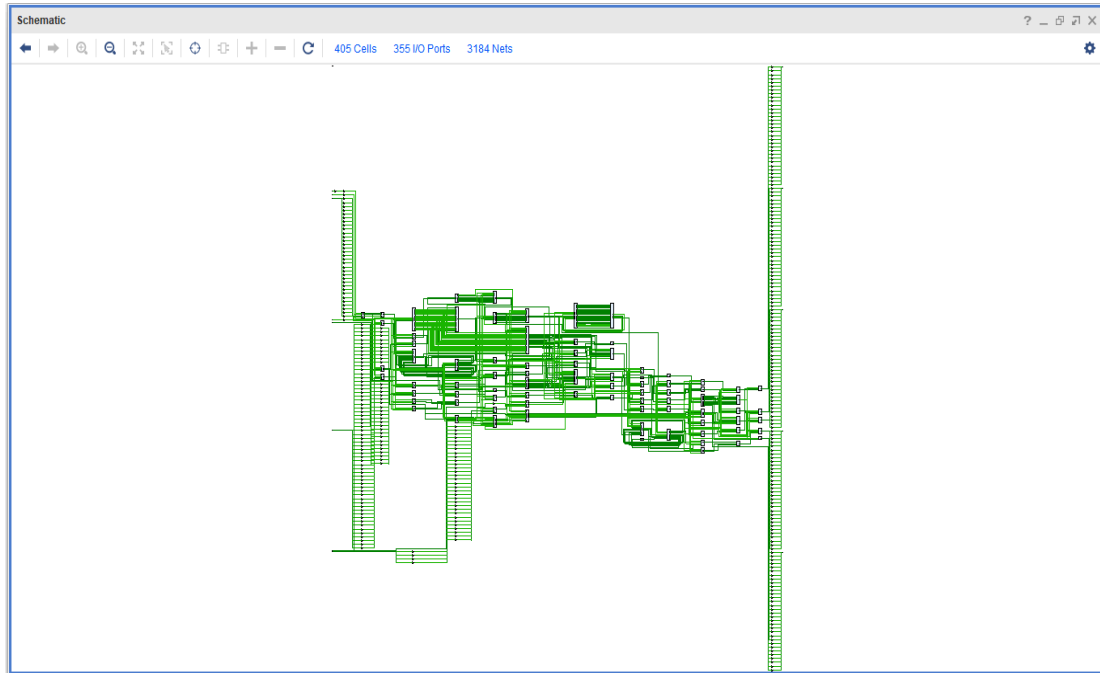
Για να πραγματοποιηθεί η αξιολόγηση της ορθότητας λειτουργίας του προτεινόμενου κυκλώματος, χρησιμοποιήθηκε το περιβάλλον GTKWave, το οποίο διαβάζει τα παραγόμενα αρχεία vcd και δημιουργεί τις αντίστοιχες κυματομορφές.



Εικόνα 26. Οι προκύπτουσες κυματομορφές από την προσομοίωση.

Το προτεινόμενο κύκλωμα νευρώνα - αστροκυτταρού υλοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την αναπτυξιακή πλακέτα Digilent ZedBoard που ενσωματώνει μια συσκευή Xilinx Zynq-7000, για λόγους σύγκρισης με την προηγούμενη ανταγωνιστική υλοποίηση. Η τεχνολογία αυτή θεωρήθηκε κατάλληλη για την συγκεκριμένη εφαρμογή, καθώς έχει αναφερθεί από άλλους ερευνητές ως επιλογή τους για τέτοιου είδους εφαρμογές. Το κύκλωμα νευρώνα - αστροκυτταρού περιεγράφηκε στη γλώσσα περιγραφής υλικού

VHDL. Επιπλέον, συντέθηκε, προσομοιώθηκε και υλοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το Vivado Suite.



Εικόνα 27. Το προκύπτων σχηματικό απ'πο την σύνθεση και υλοποίηση του κυκλώματος σε περιβάλλον Vivado Suite.

Η χρήση των πόρων του συστήματος (Resource Usage) είναι σχετικά χαμηλή, με ποσοστό μικρότερο από 5%, ενώ τα Bounded IOs σχεδόν εξαντλήθηκαν (97%).

Η υλοποίηση έδωσε πολύ ικανοποιητική μέγιστη συχνότητα λειτουργίας (Maximum Operational Frequency) μετά την σύνθεση που έφτασε τα 333,33 MHz. Λόγω του ότι χρησιμοποιήθηκαν δύο λιγότερα στάδια διασωλήνωσης από την σχεδίαση αναφοράς και του εκτεταμένου εύρους από δυαδικά ψηφία (Bit-width), η απόδοση του προτεινόμενου συστήματος είναι εμφανώς πιο αυξημένη από την ανταγωνιστική υλοποίηση.

| Work | Power | | | Throughput | Max Operation Frequency |
|--------------------|---------|---------|--------|--------------|-------------------------|
| | Total | Dynamic | Static | | |
| Nazari et al. [58] | - | - | - | 1590.85 Mb/s | 318.17 MHz |
| Our work | 0.148 W | 0.028 W | 0.12 W | 3555.52 Mb/s | 333.33 MHz |

Πίνακας 1. Πρώτη σύγκριση ανταγωνιστικών μελετών

Η σύγκριση της ενέργειας που καταναλώνεται στην προτεινόμενη υλοποίηση και στην προαναφερόμενη ανταγωνιστική υλοποίηση δεν είναι εφικτή καθώς στην ανταγωνιστική υλοποίηση δεν παρέχονται επαρκή δεδομένα για τον υπολογισμό της. Όλα τα σχετικά αποτελέσματα που προέκυψαν από το Vivado Suite αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα :

| Work | Pipeline Stages | Bits/signal | LUTs | LUTs/word | Registers | Registers/word |
|--------------------|-----------------|-------------|------|-----------|-----------|----------------|
| Nazari et al. [58] | 8 | 20 | 856 | 42.80 | 838 | 41.90 |
| Our work | 6 | 32 | 980 | 30.62 | 1732 | 54.12 |

Πίνακας 2. Δεύτερη σύγκριση ανταγωνιστικών μελετών

Λαμβάνοντας υπόψη ότι, τα στάδια διασωλήνωσης είναι σε σημαντικό βαθμό λιγότερα (μειωμένα σχεδόν κατά 33%) σε σχέση με το ανταγωνιστικό κύκλωμα, καθώς και ότι στην προτεινόμενη σχεδίαση εξασφαλίζεται η ισορροπία των υπολογισμών στα επιμέρους στάδια διασωλήνωσης τόσο του υπό-κυκλώματος του νευρώνα όσο και του υπό-κυκλώματος του αστροκυττάρου, εξασφαλίζεται χαμηλή σκέδαση της δυναμικής ισχύος.

Συμπληρωματικά, μια ακόμη ενδιαφέρουσα παρατήρηση ήταν ότι, οι πίνακες αναζήτησης της προτεινόμενης υλοποίησης ήταν ελαφρώς αυξημένοι σε σχέση με την ανταγωνιστική (σχεδόν κατά 14,4%). Η αύξηση αυτή ήταν λιγότερη από την αναμενόμενη μιας και οι δίοδοι των υπό επεξεργασία δεδομένων είναι για μια λέξη με εύρος 32-bit αντί για μια λέξη των 20-bit που προτείνεται στη σχεδίαση αναφοράς

(αύξηση κατά 60%). Αυτό επίσης, απεικονίζεται με σαφήνεια και στις αναλογίες LUT/bit και FF ανά bit, αποδεικνύοντας έτσι ότι η προτεινόμενη εργασία είναι ανταγωνιστική. Το μοναδικό μειονέκτημα της σε σχέση με την υλοποίηση της Nazari και των συνεργατών αφορά τα στοιχεία μνήμης που χρησιμοποιούνται, πράγμα που χρειάζεται περαιτέρω μελέτη από πλευράς μας σε μελλοντική έρευνα.

7. Συμπεράσματα

Ένας κεντρικός μηχανισμός για την επεξεργασία της πληροφορίας στον ανθρώπινο εγκέφαλο θεωρείται ο συγχρονισμός σε νευρωνικό επίπεδο. Επιπροσθέτως, πρόσφατα νευροφυσιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ρύθμιση της συναπτικής διαβίβασης των νευρωνικών δικτύων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα αστροκύτταρα, τον πιο άφθονο τύπο κυττάρων γλοίας. Έτσι, συλλαμβάνοντας καλύτερα τους υποκείμενους δυναμικούς μηχανισμούς της αλληλεπίδρασης νευρώνα και αστροκυττάρου και συγχρόνως εκμεταλλευόμενοι την πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στις FPGA τεχνολογίες (πράγμα που επιφέρει μεγάλο βαθμό ευελιξίας για την μελέτη αλγορίθμων), μας δίνεται η δυνατότητα να μεταφράσουμε αυτή την γνώση από το βιολογικό περιβάλλον σε υλοποίηση πάνω σε υλικό. Το γεγονός αυτό θα ανοίξει τον δρόμο για την βελτίωση των δυνατοτήτων επεξεργασίας πληροφορίας στα νευρομορφικά κυκλώματα.

Η προτεινόμενη προσέγγιση που βασίζεται σε υλικό (hardware-based approach) στοχεύει στην αποσαφήνιση του τρόπου με τον οποίο τα αστροκύτταρα τροποποιούν την νευρωνική δραστηριότητα, με την σύνδεση ενός κυκλώματος που αναπαριστά ένα μοντέλο αστροκυττάρου με το κύκλωμα που αναπαριστά το μοντέλο του νευρώνα του Izhikevich. Τα αποτελέσματα προσομοίωσης, τόσο σε λογισμικό όσο και σε υλικό δείχνουν ότι η μέθοδός μας μπορεί να μιμηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό την αμφίδρομη σηματοδότηση νευρώνων-αστροκυττάρων που παρατηρείται σε βιολογικό επίπεδο.

7.1 Επέκταση της παρούσας έρευνας σε μελλοντικό επίπεδο

Ο προτεινόμενος σχεδιασμός που παρουσιάστηκε εκτενώς παραπάνω, είναι έτσι δομημένος, έτσι ώστε να μπορεί εύκολα να επεκταθεί και να ενσωματώσει μεγαλύτερο αριθμό νευρώνων και αστροκυττάρων σε ένα FPGA. Σε μελλοντική έρευνα, θα μπορούσε να διερευνηθεί η περίπτωση της δημιουργίας δύο αριθμητικών και λογικών μονάδων (Arithmetic and Logic Units), οι οποίες θα λειτουργούν παράλληλα· η μία θα παράγει τις εξόδους του αστροκυττάρου και η άλλη θα παράγει τις εξόδους που αφορούν τον νευρώνα, σε επτά επίπεδα διασωλήνωσης (χρησιμοποιείται ένα επιπλέον επίπεδο διασωλήνωσης από τη προτεινόμενη σχεδίαση και σχετίζεται με το idle σήμα), δηλαδή σε επτά χτύπους ρολογιού ($7 \cdot 20\text{MHz} = 140\text{MHz}$) θα μπορούν να έχουν υπολογιστεί οι έξοδοι νευρώνα και αστροκυττάρου. Έτσι, λοιπόν, μπορεί να επιτευχθεί η χρήση λιγότερων πόρων αφού πλέον θα χρησιμοποιείται στην ALU του αστροκυττάρου ένας πολυπλέκτης, ένας αθροιστής και ένας αφαιρέτης, επτά καταχωρητές, ενώ ταυτόχρονα η ALU του

νευρώνα θα περιέχει έναν αθροιστή, έναν αφαιρέτη, έναν συγκριτή, δύο πολυπλέκτες καθώς και επτά καταχωρητές. Η ενδεχόμενη αυτή υλοποίηση θα καταφέρνει να λειτουργεί κατ' ελάχιστον σε συχνότητα 140MHz η οποία απορρέει σε αρκετά χαμηλή κατανάλωση ενέργειας.

Για την ελαχιστοποίηση των χρησιμοποιούμενων πόρων ακόμη περισσότερο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί μόνο μία ALU. Το δυνητικό αυτό σύστημα θα μπορούσε στα πρώτα επτά επίπεδα διασωλήνωσης να υπολογίζει τις τιμές που σχετίζονται με τον νευρώνα. Ύστερα στα επόμενα επτά επίπεδα διασωλήνωσης να υπολογίζει τα αποτελέσματα που αφορούν το αστροκύτταρο και όλο αυτό το σύστημα να ανατροφοδοτείται συνεχώς παρέχοντας τις επιθυμητές εξόδους ύστερα από 14 χτύπους ρολογιού. Έτσι, γίνεται κατανοητό ότι το σύστημα θα λειτουργεί στα 280MHz (ελάχιστη συχνότητα λειτουργίας), η οποία μπορούμε να πούμε ότι είναι μια σχετικά ικανοποιητική συχνότητα λειτουργίας. Παρόλ' αυτά, στο δεύτερο ενδεχόμενο σύστημα συγκριτικά με το πρώτο, κερδίζουμε σε χώρο αλλά υστερούμε στην κατανάλωση ενέργειας.

Δεν πρέπει να αμεληθεί το γεγονός ότι τα αστροκύτταρα επιτυγχάνουν την μεταξύ τους επικοινωνία διαμέσου της μεταφοράς κυμάτων ιόντων ασβεστίου Ca^{2+} στις χασματικές συνάψεις που σχηματίζουν με γειτονικά αστροκύτταρα. Κατά αυτόν τον τρόπο, προκύπτουν νέες ευκαιρίες για την περαιτέρω διερεύνηση του μοντέλου αστροκυττάρου - νευρώνα, προκειμένου να κατασκευαστούν τεχνητά δίκτυα αστροκυττάρων - νευρώνων που καταφέρνουν να μιμηθούν με αξιοσημείωτο βαθμό ομοιότητας τα αντίστοιχα βιολογικά δίκτυα. Η ανάπτυξη τέτοιων τεχνολογιών μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη αυτόνομων ρομποτικών συστημάτων, καθώς και νευρο-προσθετικών κυκλωμάτων, τα οποία στοχεύουν στην αποκατάσταση βλαβών που εντοπίζονται στο νευρικό σύστημα.

7.2 Αποτελέσματα εκπόνησης της παρούσας εργασίας

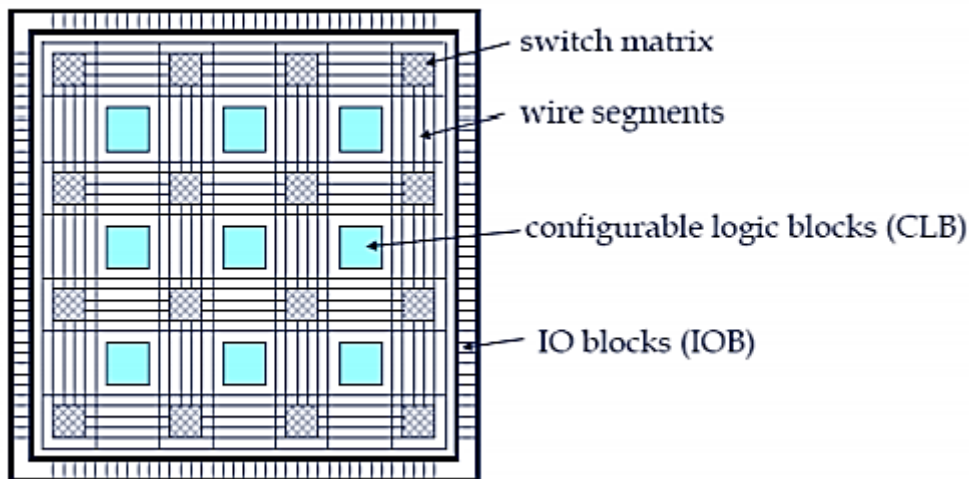
Η παρούσα πτυχιακή εργασία διήρκησε από τον Σεπτέμβρη του 2020 έως και τον Ιούνιο του 2021. Στο διάστημα αυτό προετοιμάστηκε μια δημοσίευση με τίτλο «A low-complexity bit-efficient Neuromorphic Astrocyte-Neuron Circuit » σε συνεργασία με την διδακτορική φοιτήτρια του τμήματος Πληροφορικής με εφαρμογές στη Βιοϊατρική, Σαπουνάκη Μαρία και τον επιβλέποντα καθηγητή της συγκεκριμένης εργασίας, Κακαρούντα Αθανάσιο. Στις 2 Ιουνίου 2021, η δημοσίευση αυτή στάλθηκε στο συνέδριο Biomedical Circuits and Systems, Βερολίνο, Γερμανία, 2021.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

1. Αναπτυξιακή πλακέτα (σύστημα)

Στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας εργασίας δεν θα μπορούσε να παραληφθεί το υλικοτεχνικό κομμάτι της. Όπως αναφέρθηκε και σε αρκετές από τις προηγούμενες ενότητες, η πλακέτα ανάπτυξης που χρησιμοποιήθηκε για την υλοποίηση του μοντέλου Αστροκυττάρου-Νευρώνα είναι τεχνολογίας FPGA. Τα FPGAs ή αλλιώς συστοιχίες επιτόπια προγραμματιζόμενων πυλών είναι μια από τις σημαντικότερες κατηγορίες των προγραμματιζόμενων λογικών διατάξεων (PLDs-Programmable Logic Devices), οι οποίες ουσιαστικά είναι ψηφιακά ολοκληρωμένα κυκλώματα (ICs) που μπορούν να διαμορφωθούν από τον χρήστη και χρησιμοποιούνται για την υλοποίηση λογικών συναρτήσεων ή Boolean εκφράσεων με τις ήδη υλοποιημένες λογικές δομές.

Ειδικότερα, λοιπόν, τα FPGAs είναι μια οικογένεια από προγραμματιζόμενα ολοκληρωμένα κυκλώματα τα οποία περιέχουν προγραμματιζόμενα μπλοκ λογικής. Αυτά τα μπλοκ συνδέονται μεταξύ τους με την βοήθεια προγραμματιζόμενων διασυνδέσεων και διατάσσονται σε μορφή δισδιάστατου πίνακα.



Εικόνα 28. Αναπαράσταση δομής FPGA

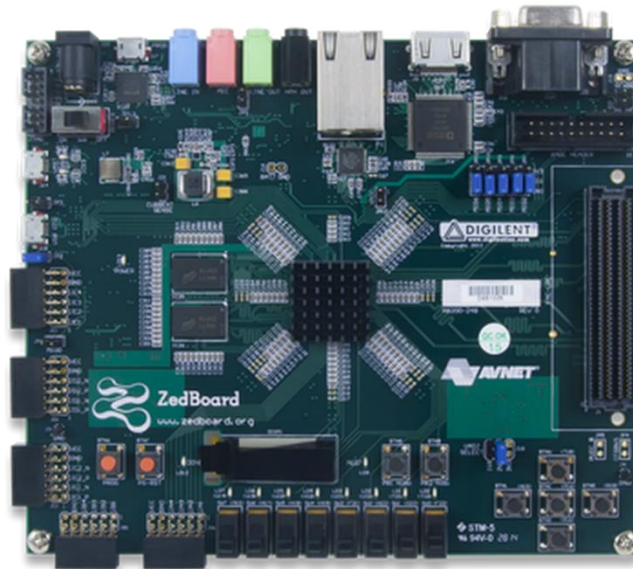
Ένα FPGA μπορεί να συμπεριλαμβάνει δισταθείς πολυδονητές (Flip Flops), πίνακες αναζήτησης (Look Up Tables), τμήματα μνήμης RAM, Αριθμητική και Λογική Μονάδα (ALU) και γεννήτριες PLL .

Το βασικότερο και πολυπληθέστερο μπλοκ ενός FPGA είναι το CLB (Configurable Logic Block). Τα πρώτα FPGAs αποτελούνταν κατά κύριο λόγο από CLBs. Ένα CLB είναι ικανό να υλοποιήσει μνήμες RAM ή ROM, shift registers, ασύγχρονες ή σύγχρονες λογικές συναρτήσεις πολλαπλών εισόδων, αθροιστές, κλπ.

Ο σχεδιαστής του FPGA συντάσσει διαφορετικά προγράμματα ή αλλιώς firmware, κάθε φορά σε γλώσσα περιγραφής υλικού VHDL τα οποία στη συνέχεια θα ενεργοποιήσουν διαφορετικά μπλοκ με διαφορετικό τρόπο. Έτσι, θα δημιουργηθούν οι σωστές διασυνδέσεις προκειμένου τα ηλεκτρικά σήματα να μεταδίδονται από κόμβο σε κόμβο έως ότου προκύψει το τελικό σήμα εξόδου.

Επίσης, σημαντικό είναι το γεγονός ότι η επεξεργασία των δεδομένων στα FPGAs επιτελείται παράλληλα, έτσι κάθε διεργασία έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιεί επιμέρους τμήματα της πλακέτας μοναδικά κάθε χρονική στιγμή.

Οι δυνατοί τομείς εφαρμογής τους, δεδομένης της απaráμιλλης ευελιξίας σε συνδυασμό με τις ψηλές επιδόσεις που προσφέρουν, είναι αμέτρητοι. Μερικά ενδεικτικά παραδείγματα της εφαρμογής τους είναι στην ανάπτυξη νευρομορφικών κυκλωμάτων, όπως φαίνεται και στην παρούσα εργασία, η χρήση τους ως ηλεκτρονικοί εγκέφαλοι παλμογράφων, διακομιστών, οθονών, δορυφόρων, αεροπλάνων, αξονικών και μαγνητικών τομογράφων, κλπ. [69] [70].



Εικόνα 29. Αναπτυξιακή πλακέτα ZedBoard Zynq-7000 ARM/FPGA SoC

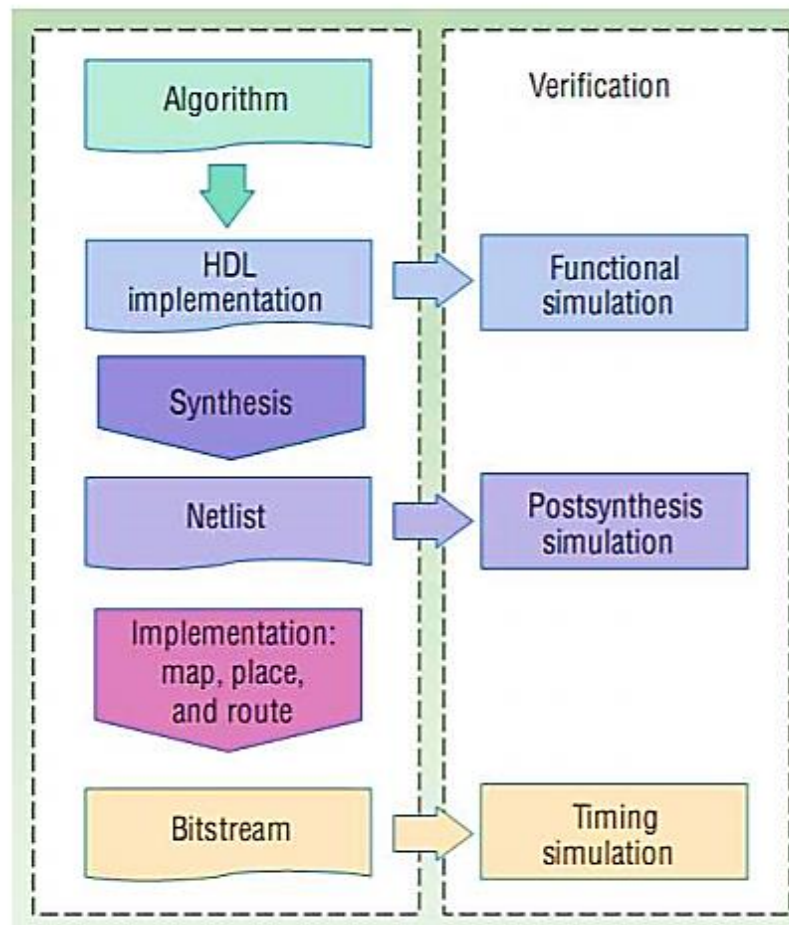
Η αναπτυξιακή πλακέτα FPGA που χρησιμοποιείται για την υλοποίηση της σχεδίασης που παρουσιάστηκε στην ενότητα 5 είναι η ZedBoard Zynq-7000 ARM/FPGA SoC Development Board.

2. Κώδικας σε VHDL

Για τον προγραμματισμό ενός FPGA χρησιμοποιούνται γλώσσες περιγραφής υλικού (Hardware Description Languages). Οι πιο ευρέως διαδεδομένες HDL γλώσσες είναι η Verilog, η SystemC και η VHDL (Very High Speed Integrated Circuits HDL). Η τελευταία χρησιμοποιείται και για την συγγραφή του κώδικα που παρατίθεται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β και αφορά την υλοποίηση της προτεινόμενης σχεδίασης.

Εκτενέστερα, η VHDL, είναι μία γλώσσα περιγραφής αρχιτεκτονικής κυκλωμάτων σε υψηλό επίπεδο, και κατά κύριο λόγο εφαρμόζεται στον προγραμματισμό συστοιχιών επιτόπια προγραμματιζόμενων πυλών-FPGA, και για τον καθορισμό της γενικής δομής ενός ASIC προτού αυτό εισέλθει στη γραμμή παραγωγής. Αξίζει να τονιστεί ότι υποστηρίζει την μετάφραση της σε πραγματικά κυκλώματα καθώς και την προσομοίωση της απόκρισης του κυκλώματος με διάφορους προσομοιωτές (simulators) όπως οι ModelSim και Xilinx ISim. Ο έλεγχος της ορθότητας της απόκρισης του συστήματος γίνεται με την συγγραφή ενός κώδικα δοκιμής (testbench) επίσης σε γλώσσα VHDL και συνεπώς στη συνέχεια μπορεί να εξακριβωθεί η σωστή λειτουργία του συστήματος μέσω της παρατήρησης των σημάτων εισόδου και εξόδου στον αναλυτή κυματομορφών ο οποίος στην δική μας περίπτωση είναι ο GTKWave , ο οποίος θα αναλυθεί σε επόμενη ενότητα. Οι διαδικασίες του Synthesis και Implementation γίνονται μέσω του Vivado® Design Suite, που είναι το IDE της Xilinx® .

Στην VHDL, μια σχεδίαση αποτελείται από μονάδες βιβλιοθήκης (library modules), από οντότητες (entities) που περιγράφουν τη διεπαφή και συνδέονται μεταξύ τους για την δημιουργία της τελικής σχεδίασης και μια αρχιτεκτονική (architecture) που περιέχει την πραγματική υλοποίηση. Στο σώμα της αρχιτεκτονικής όλες οι δηλώσεις (statements) εκτελούνται παράλληλα εκτός από τις δηλώσεις που περικλείονται από κάποια διεργασία (process). Το κάθε process προαιρετικά μπορεί να κατέχει μια λίστα ευαισθησίας (sensitivity list) από σήματα (signals), τα οποία σε περίπτωση που αλλάξουν (τουλάχιστον ένα από αυτά), εκτελείται η διεργασία. Επιπλέον, ορισμένες σχεδιάσεις περιλαμβάνουν πολλαπλές αρχιτεκτονικές και ρυθμίσεις (configurations). Θα ήταν, επίσης, παράλειψη να μην αναφερθούμε στα αντικείμενα δεδομένων (data objects) που εντοπίζονται σε έναν κώδικα γραμμένο σε VHDL. Αυτά δύνανται να είναι σταθερές (constants), οι οποίες κρατούν μία μοναδική τιμή η οποία δεν γίνεται να αλλάξει κατά τη σχεδίαση, σήματα (signals), τα οποία αναπαριστούν τις καλωδιακές συνδέσεις και μπορούν να δηλωθούν είτε στην αρχή μιας αρχιτεκτονικής (global variables) ή στο port της οντότητας και μεταβλητές (variables), οι οποίες είναι εσωτερικές αναπαραστάσεις που χρησιμοποιούνται από τους προγραμματιστές και δηλώνονται εσωτερικά σε διεργασίες (local). Τέλος, στη συγκεκριμένη γλώσσα εντοπίζονται τέσσερις κατηγορίες τύπων δεδομένων (scalar types, composite types, access types, file types), καθώς και έξι κατηγορίες τελεστών (logical, relational, shift, adding, multiplying and miscellaneous operators).



Εικόνα 30. Τρόπος ανάπτυξης/προγραμματισμού FPGA

3.GHDL & EdaPlayground

Το GHDL είναι ένας προσομοιωτής ανοιχτού κώδικα για την γλώσσα VHDL, που επιτρέπει την μεταγλώττιση και την εκτέλεση κώδικα VHDL απευθείας στον υπολογιστή. Εκτελείται σε Linux, Windows και Apple OS X. Χρησιμοποιώντας μια γεννήτρια κώδικα (Ilnm, GCC ή μια ενσωματωμένη), το GHDL είναι πολύ πιο γρήγορο από οποιονδήποτε ερμηνευτή [71]. Στη παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της ορθής λειτουργίας καθώς και την προσομοίωση των παραγόμενων από την γεννήτρια κυκλωμάτων. Για την παρατήρηση των σημάτων εισόδου και εξόδου χρησιμοποιήθηκε το GTKWave, το οποίο είναι ένα πρόγραμμα προβολής κυματομορφής VCD που βασίζεται στη βιβλιοθήκη GTK. Αυτό το πρόγραμμα προβολής υποστηρίζει μορφές VCD και LXT για απόρριψη σήματος [72].

Για την επιπλέον επαλήθευση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η διαδικτυακή πλατφόρμα EdaPlayground, το οποίο δίνει την δυνατότητα στο χρήστη στη προσομοίωση και τη σύνθεση σε SystemVerilog, Verilog, VHDL, C ++ / SystemC και άλλων γλωσσών HDL, διαθέτοντας μόνο έναν περιηγητή ιστού. Επίσης, ο χρήστης μπορεί να εκτελέσει τον κώδικα που έχει δημιουργήσει και να παρατηρήσει τα αποτελέσματα στη κονσόλα σε πραγματικό χρόνο καθώς και να δει τα κύματα της προσομοίωσης του χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα προβολής κυματομορφών EPWave.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

1. Κώδικας για τον προγραμματισμό της τεχνολογίας FPGA

1.1 Κώδικας για την σχεδίαση της προτεινόμενης αρχιτεκτονικής (VHDL)

```
--***** NAZARI ASTROCYTE & IZHKEVIC NEURON *****  
  
-- *****[Register_32_bit]*****  
  
library IEEE;  
use IEEE.std_logic_1164.all;  
  
entity reg_32_bit is  
    port ( REG_IN      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0);  
          LOAD,CLK,CLR : IN STD_LOGIC;  
          REG_OUT     : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0));  
end reg_32_bit;  
  
architecture behavioral of reg_32_bit is  
begin  
    process(CLK,CLR)  
    begin  
        if CLR = '1' then  
            REG_OUT <= x"00000000";  
  
            elsif (rising_edge(CLK)) then  
                if (LOAD = '1') then  
                    REG_OUT <= REG_IN;  
                end if;  
            end if;  
        end process ;  
end behavioral;  
  
-- *****[Multiplier(32 bits)]*****  
  
library IEEE;  
use IEEE.std_logic_1164.all;  
use IEEE.std_logic_unsigned.all;  
use IEEE.numeric_std.all;  
  
entity Multiplier is  
    port ( input_1,input_2 : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0);
```

```

        result          :   OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0) );
end Multiplier;

architecture Multiplier_arch of Multiplier is
signal t_vec  : std_logic_vector(63 downto 0);
begin
    t_vec  <= std_logic_vector(signed(input_1) *signed(input_2));

    result <= std_logic_vector(t_vec(47 downto 16));
end Multiplier_arch;

-- *****[Adder(32 bits)]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_unsigned.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity Adder is
    port (   input_1,input_2 :   IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
            Sum              :   OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0));
            --Carry          :   OUT STD_LOGIC );
end Adder;

architecture Adder_arch of Adder is
signal tmp : std_logic_vector(32 downto 0);
begin
    add : process(input_1,input_2)
        begin
            tmp <= std_logic_vector(unsigned('0' & input_1) + unsigned('0'
& input_2));

            end process add;

            Sum <= tmp(31 downto 0);
            --Carry  <= tmp(32);
end Adder_arch;

```

```
-- *****[Adder/Subtractor(32 bits)]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_unsigned.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity Adder_Subtractor is
    port ( inp_1,inp_2 : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          outp       : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          sel        : IN STD_LOGIC );
end Adder_Subtractor;

architecture Behavioral of Adder_Subtractor is

begin

    outp <= (std_logic_vector(unsigned(inp_1 -
inp_2))) when sel = '1' else (std_logic_vector(unsigned(inp_1 + inp_2)
));

end Behavioral;

-- *****[Multiplexer_2to1(32 bits)]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;

entity Mux2t1 is
    port ( A,B      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          M_OUT    : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          SEL      : IN  STD_LOGIC);
end Mux2t1;

architecture My_mux of Mux2t1 is
begin
    with SEL select
        M_OUT <= A when '0',
                B when '1',
                (others => '0') when others;
```



```

end My_mux;

-- *****[Comperator(32 bits)]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_signed.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity Compare is
    port ( A_IN,B_IN : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          EQ_OUT    : OUT STD_LOGIC);
end Compare;

architecture My_compare_arch of Compare is

    signal Temp_1,Temp_2: signed(31 downto 0);

begin
    Temp_1 <= signed(A_IN);
    Temp_2 <= signed(B_IN);
    EQ_OUT <= '1' WHEN(Temp_1 > Temp_2) ELSE '0';

    --if Temp_1 > Temp_2 then
    --    EQ_OUT <= '1';
    --else
    --    EQ_OUT <= '0';
    --end if;

end My_compare_arch ;

-- *****[Shift_Left_1(32 bits)]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_arith.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity Shifter_L1 is
    port ( D_IN      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);

```

```
        D_OUT      :   OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0));
end Shifter_L1;

architecture SL1_arch of Shifter_L1 is

begin

D_OUT(31 downto 0) <= D_IN(30 downto 0) & "0";

end SL1_arch;

-- *****[Shift_Left_2(32 bits)]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_arith.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity Shifter_L2 is
    port ( D_IN      :   IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          D_OUT     :   OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0));
end Shifter_L2;

architecture SL2_arch of Shifter_L2 is

begin

D_OUT(31 downto 0) <= D_IN(29 downto 0) & "00";

end SL2_arch;

-- *****[Shift_Left_3(32 bits)]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_arith.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity Shifter_L3 is
    port ( D_IN      :   IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          D_OUT     :   OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0));
end Shifter_L3;
```

```

architecture SL3_arch of Shifter_L3 is
begin
D_OUT(31 downto 0) <= D_IN(28 downto 0) & "000";
end SL3_arch;

-- *****[Shift_Right_1(32 bits)]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_arith.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity Shifter_R1 is
    port ( D_IN      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          D_OUT     : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0));
end Shifter_R1;

architecture SR1_arch of Shifter_R1 is
begin
D_OUT(31 downto 0) <= "0" & D_IN(31 downto 1) ;
end SR1_arch;

-- *****[Shift_Right_2(32 bits)]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_arith.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity Shifter_R2 is
    port ( D_IN      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          D_OUT     : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0));
end Shifter_R2;

architecture SR2_arch of Shifter_R2 is
begin

```

```
D_OUT(31 downto 0) <= "00" & D_IN(31 downto 2) ;

end SR2_arch;

--*****[Shift_Right_4(32 bits)]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_arith.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity Shifter_R4 is
    port ( D_IN      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          D_OUT     : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0));
end Shifter_R4;

architecture SR4_arch of Shifter_R4 is

begin

D_OUT(31 downto 0) <= "0000" & D_IN(31 downto 4) ;

end SR4_arch;

-- *****[Shift_Right_5(32 bits)]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_arith.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity Shifter_R5 is
    port ( D_IN      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          D_OUT     : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0));
end Shifter_R5;

architecture SR5_arch of Shifter_R5 is

begin

D_OUT(31 downto 0) <= "00000" & D_IN(31 downto 5) ;

end SR5_arch;

-- *****[Shift_Right_6(32 bits)]*****
```

```

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_arith.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity Shifter_R6 is
    port ( D_IN      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
          D_OUT     : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0));
end Shifter_R6;

architecture SR6_arch of Shifter_R6 is

begin

D_OUT(31 downto 0) <= "000000" & D_IN(31 downto 6) ;

end SR6_arch;

OR(REG_SIZE-1 DOWNTO 0));

--*****[TOP_ENTITY]*****

library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_unsigned.all;
use IEEE.numeric_std.all;

entity TOP_ENTITY is
    port (
        Z_n      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        Sm_n     : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        C_n      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        Gm_n     : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        V_n      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        U_n      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        CLK,CLR  : IN STD_LOGIC;
        LOAD     : IN STD_LOGIC;
        --MUX_SEL : IN STD_LOGIC;
        Sm_n_1   : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        C_n_1    : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        Gm_n_1   : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
    );
end entity TOP_ENTITY;

```

```
V_n_1      : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
U_n_1      : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);

);

end TOP_ENTITY;

architecture behavioral of TOP_ENTITY is

    signal Z_P_1,Sm_P_1,C_P_1,Gm_P_1,V_P_1,U_P_1,I_exc_P_1,I_inh_P_1,I_
stat_P_1,OUTP_SR_2,OUTP_SR_3,Add_12_outp,R1_P_2,Sm_P_2,OUTP_SR_4 ,R3_P_
2,C_P_2,OUTP_SR_5,Add_13_outp,R5_P_2,Gm_P_2,OUTP_SL_1,R7_P_2,V_P_2,MULT
_A_OUTP,MULT_1_OUTP,R11_P_2,Add_1_outp,R8_P_2,U_P_2,Add_2_outp,R10_P_2,
Add_14_outp, R1_P_3,Sm_P_3,R3_P_3,OUTP_SL_2,Add_15_outp,R5_P_3,C_P_3,Gm
_P_3,Add_3_outp,R10_P_3,MULT_2_OUTP,R8_P_3,Add_4_outp,R11_P_3,U_P_3,V_P
_3,R7_P_3,R1_P_4,Sm_P_4,OUTP_SR_6,Add_16_outp,R3_P_4,C_P_4,OUTP_SL_3,Ad
d_17_outp,R5_P_4,Gm_P_4,Add_5_outp,R7_P_4,V_P_4,U_P_4,OUTP_SR_1,R8_P_4,
Add_6_outp,R10_P_4,R11_P_4,Add_18_outp,R1_P_5,Sm_P_5,Add_19_outp,R3_P_5
,C_P_5,R5_P_5,Gm_P_5,OUTP_SL_4,Add_7_outp,R7_P_5,Add_8_outp,R8_P_5,Add_
9_outp,R11_P_5,U_P_5,V_P_5,R10_P_5,OUTP_SR_7,Add_20_outp,R1_P_6,Sm_P_6,
OUTP_SR_8,Add_21_outp,C_P_6,R5_P_6,Gm_P_6,R8_P_6,V_P_6,R10_P_6,R11_P_6,
Add_10_outp,Add_11_outp,U_P_6,OUTP_SR_9,Add_22_outp,Sm_n_temp,OUTP_SR_1
0,Add_23_outp,Gm_n_temp,V_n_temp,U_n_temp,C_n_temp,R7_P_6,V_n_mux,U_n_m
ux : std_logic_vector(31 downto 0);
    signal MUX_SEL_0 : std_logic;

    --Constant values for neuron

    signal a          : std_logic_vector(31 downto 0) := "00000000000000
000000010100011111"; --[1/64]
    signal b          : std_logic_vector(31 downto 0) := "00000000000000
000010100000000000"; --[0.156250]
    signal c          : std_logic_vector(31 downto 0) := "111111111110011
0101111110111110100"; --[-50.508]
    signal d          : std_logic_vector(31 downto 0) := "00000000000000
100100000000000000"; --[6.2500]
    signal thresh     : std_logic_vector(31 downto 0) := "000000000000111
100000000000000000"; --[30]
    signal const_P_1  : std_logic_vector(31 downto 0) := "00000000011011
010110000000000000"; --[109.375]
    signal I_stat_n   : std_logic_vector(31 downto 0) := "000000000000010
100100110011001101"; --[10.3]
    signal I_exc_n    : std_logic_vector(31 downto 0) := "111111111111111
011011001100110011"; --[-2.3]
    signal I_ihn_n    : std_logic_vector(31 downto 0) := "000000000000001
000010011001100110"; --[4.15]
```

```

--Constant values for astrocyte

signal c_val_1    : std_logic_vector(31 downto 0) := "00000000000000
00000000000001100010"; --[0.0015]
signal c_val_2    : std_logic_vector(31 downto 0) := "00000000000000
0000000001010001111"; --[0.01]
signal c_val_3    : std_logic_vector(31 downto 0) := "00000000000000
0000000100011110110"; --[0.035]

-- Components declaration

COMPONENT reg_32_bit IS
PORT (REG_IN      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0);
      LOAD,CLK,CLR : IN STD_LOGIC;
      REG_OUT     : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0));

END COMPONENT;

COMPONENT Multiplier IS
PORT ( input_1,input_2 : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0);
      result           : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0) );

END COMPONENT;

COMPONENT Adder IS
PORT ( input_1,input_2 : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0);
      Sum              : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0)
      --Carry          : OUT STD_LOGIC
    );

END COMPONENT;

COMPONENT Adder_Subtractor IS
PORT ( inp_1,inp_2 : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0);
      outp        : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0);
      sel         : IN STD_LOGIC );

END COMPONENT;

COMPONENT Mux2t1 IS
PORT ( A,B : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0);
      M_OUT : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0);

```

```
SEL      :   IN  STD_LOGIC);

END COMPONENT;

COMPONENT Compare IS
PORT (   A_IN,B_IN :   IN  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        EQ_OUT    :   OUT  STD_LOGIC);

END COMPONENT;

COMPONENT Shifter_L1 IS
PORT (   D_IN      :   IN  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        D_OUT     :   OUT  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0) );

END COMPONENT;

COMPONENT Shifter_L2 IS
PORT (   D_IN      :   IN  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        D_OUT     :   OUT  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0) );

END COMPONENT;

COMPONENT Shifter_L3 IS
PORT (   D_IN      :   IN  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        D_OUT     :   OUT  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0) );

END COMPONENT;

COMPONENT Shifter_R1 IS
PORT (   D_IN      :   IN  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        D_OUT     :   OUT  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0) );

END COMPONENT;

COMPONENT Shifter_R2 IS
PORT (   D_IN      :   IN  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        D_OUT     :   OUT  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0) );

END COMPONENT;

COMPONENT Shifter_R4 IS
PORT (   D_IN      :   IN  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
        D_OUT     :   OUT  STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0) );

END COMPONENT;
```



```

COMPONENT Shifter_R5 IS
PORT ( D_IN      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0);
      D_OUT      : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0) );

END COMPONENT;

COMPONENT Shifter_R6 IS
PORT ( D_IN      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0);
      D_OUT      : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNT0 0) );

END COMPONENT;

--*****

begin

--*****INITIALIZATION*****

--ASTROCYTE_INITIALIZATION

R0_Z : reg_32_bit PORT MAP(
    REG_IN  => Z_n,
    LOAD   => LOAD,
    CLK    => CLK,
    CLR    => CLR,
    REG_OUT => Z_P_1
);

R0_Sm : reg_32_bit PORT MAP(
    REG_IN  => Sm_n,
    LOAD   => LOAD,
    CLK    => CLK,
    CLR    => CLR,
    REG_OUT => Sm_P_1
);

R0_C : reg_32_bit PORT MAP(
    REG_IN  => C_n,
    LOAD   => LOAD,

```

```
        CLK      => CLK,
        CLR      => CLR,
        REG_OUT => C_P_1

    );

    R0_Gm : reg_32_bit PORT MAP(
        REG_IN  => Gm_n,
        LOAD   => LOAD,
        CLK    => CLK,
        CLR    => CLR,
        REG_OUT => Gm_P_1

    );

--NEURON_INITIALIZATION

    R0_V : reg_32_bit PORT MAP(
        REG_IN  => V_n,
        LOAD   => LOAD,
        CLK    => CLK,
        CLR    => CLR,
        REG_OUT => V_P_1

    );

    R0_U : reg_32_bit PORT MAP(
        REG_IN  => U_n,
        LOAD   => LOAD,
        CLK    => CLK,
        CLR    => CLR,
        REG_OUT => U_P_1

    );

    R0_I_exec : reg_32_bit PORT MAP(
        REG_IN  => I_exc_n,
        LOAD   => LOAD,
        CLK    => CLK,
        CLR    => CLR,
        REG_OUT => I_exc_P_1

    );

    R0_I_inh : reg_32_bit PORT MAP(
        REG_IN  => I_ihn_n,
```

```

        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => I_inh_P_1

    );

R0_I_stat : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => I_stat_n,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => I_stat_P_1

);

--*****PIPELINE STAGE 1*****

--ASTROCYTE

SR5_Zn : Shifter_R5 PORT MAP(

    D_IN  => Z_P_1,
    D_OUT => OUTP_SR_2

);

SR4_Zn: Shifter_R4 PORT MAP(

    D_IN  => Z_P_1,
    D_OUT => OUTP_SR_3

);

ADD_Zn : Adder PORT MAP(

    input_1 => OUTP_SR_2,
    input_2 => OUTP_SR_3,
    Sum     => Add_12_outp
    -- Carry =>

);

R1_Z : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => Add_12_outp,
    LOAD    => LOAD,

```

```
        CLK      => CLK,
        CLR      => CLR,
        REG_OUT => R1_P_2
    );

    R1_Sm : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => Sm_P_1 ,
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => Sm_P_2
    );

    SR1_Cn : Shifter_R4 PORT MAP(

        D_IN   => C_P_1,
        D_OUT  => OUTP_SR_4
    );

    R1_C_TEMP : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => OUTP_SR_4 ,
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => R3_P_2
    );

    R1_C : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => C_P_1 ,
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => C_P_2
    );

    SR4_Gm : Shifter_R4 PORT MAP(

        D_IN   => Gm_P_1,
        D_OUT  => OUTP_SR_5
    );

    SUB_CONST_Gm : Adder_Subtractor PORT MAP(

        inp_1 => OUTP_SR_5,
```

```
    inp_2 => c_val_3,  
    outp  => Add_13_outp,  
    sel   => '1'  
);  
  
R1_SUB : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Add_13_outp,  
    LOAD    => LOAD,  
    CLK     => CLK,  
    CLR     => CLR,  
    REG_OUT => R5_P_2  
);  
  
R1_Gm : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Gm_P_1,  
    LOAD    => LOAD,  
    CLK     => CLK,  
    CLR     => CLR,  
    REG_OUT => Gm_P_2  
);  
  
--NEURON  
  
SL2_V : Shifter_L2 PORT MAP(  
  
    D_IN  => V_P_1,  
    D_OUT => OUTP_SL_1  
);  
  
R1_SL2_V : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => OUTP_SL_1,  
    LOAD    => LOAD,  
    CLK     => CLK,  
    CLR     => CLR,  
    REG_OUT => R7_P_2  
);  
  
R1_V: reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN =>V_P_1 ,  
    LOAD   => LOAD,
```

```
        CLK      => CLK,
        CLR      => CLR,
        REG_OUT => V_P_2
    );

    MULT_b_V : Multiplier PORT MAP(

        input_1 => V_P_1 ,
        input_2 => b,
        result  => MULT_1_OUTP

    );

    R1_MULT: reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => MULT_1_OUTP ,
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => R11_P_2
    );

    ADD_Is_Ie : Adder PORT MAP(

        input_1 => I_stat_P_1,
        input_2 => I_exc_P_1,
        Sum     => Add_1_outp
        -- Carry =>

    );

    R1_ADD_Is_Ie : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => Add_1_outp,
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => R8_P_2
    );

    R1_U : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => U_P_1,
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => U_P_2
    );
```

```

ADD_CONST_Ii : Adder_Subtractor PORT MAP(

    inp_1  => I_inh_P_1,
    inp_2  => const_P_1,
    outp   => Add_2_outp ,
    sel    => '0'
);

R1_ADD_CONST_Ii: reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => Add_2_outp ,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => R10_P_2
);

--*****PIPELINE STAGE 2*****

--ASTROCYTE

SUB_CONST1_Zn: Adder_Subtractor PORT MAP(

    inp_1  => R10_P_2,
    inp_2  => c_val_1,
    outp   => Add_14_outp,
    sel    => '1'
);

R2_SUB_CONST1_Zn : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => Add_14_outp,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => R1_P_3
);

R2_Sm : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => Sm_P_2 ,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,

```

```
        REG_OUT => Sm_P_3
    );

    R2_C_TEMP : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => R3_P_2 ,
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => R3_P_3
    );

    SL_1_Cn : Shifter_L1 PORT MAP(

        D_IN  => C_P_2,
        D_OUT => OUP_SL_2
    );

    ADD_Cn1_Gm : Adder PORT MAP(

        input_1 => R5_P_2,
        input_2 => OUP_SL_2,
        Sum     => Add_15_outp
        -- Carry =>
    );

    R2_ADD_CSL1_Gm : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => Add_15_outp,
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => R5_P_3
    );

    R2_C : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => C_P_2 ,
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => C_P_3
    );

    R2_Gm : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => Gm_P_2,
```



```

        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => Gm_P_3
    );

--NEURON

ADD_Ie_Ii : Adder PORT MAP(

    input_1 => R8_P_2 ,
    input_2 => R10_P_2,
    Sum     => Add_3_outp
    --Carry =>
);

R2_ADD_Ie_Ii : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => Add_3_outp,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => R10_P_3

);

MULT_V_V : Multiplier PORT MAP(

    input_1 =>V_P_2 ,
    input_2 =>V_P_2 ,
    result  =>MULT_2_OUTP

);

R2_MULT_V_V : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => MULT_2_OUTP,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => R8_P_3

);

SUB_U_R1_MULT : Adder_Subtractor PORT MAP(

```

```
inp_1 =>R11_P_2,
inp_2 =>U_P_2,
outp  =>Add_4_outp ,
sel   => '1'

);

R2_SUB_U_R1_MULT : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => Add_4_outp,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => R11_P_3

);

R2_U : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => U_P_2,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => U_P_3

);

R2_V: reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => V_P_2 ,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => V_P_3

);

R2_LEV1_N : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => R7_P_2,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => R7_P_3

);
```

```
--*****PIPELINE STAGE 3*****  
  
--ASTROCYTE  
  
R3_L1_A : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => R1_P_3,  
    LOAD    => LOAD,  
    CLK     => CLK,  
    CLR     => CLR,  
    REG_OUT => R1_P_4  
);  
  
R3_Sm : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Sm_P_3 ,  
    LOAD    => LOAD,  
    CLK     => CLK,  
    CLR     => CLR,  
    REG_OUT => Sm_P_4  
);  
  
SR_1_Sm: Shifter_R1 PORT MAP(  
  
    D_IN   => Sm_P_3,  
    D_OUT  => OUTP_SR_6  
);  
  
SUB_Sm1_R3 : Adder_Subtractor PORT MAP(  
  
    inp_1  =>OUTP_SR_6,  
    inp_2  =>R3_P_3,  
    outp   =>Add_16_outp,  
    sel    => '1'  
);  
  
R3_SUB_Sm1_R3 : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Add_16_outp,  
    LOAD    => LOAD,  
    CLK     => CLK,  
    CLR     => CLR,  
    REG_OUT => R3_P_4  
);
```

```
R3_C: reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => C_P_3 ,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => C_P_4  
);  
  
SL_1_C : Shifter_L1 PORT MAP(  
  
    D_IN  => C_P_3,  
    D_OUT => OUP_SL_3  
);  
  
ADD_SL_1_C_Gm : Adder PORT MAP(  
  
    input_1 => OUP_SL_3 ,  
    input_2 => R5_P_3,  
    Sum     => Add_17_outp  
    --Carry =>  
);  
  
R3_ADD_SL_1_C_Gm : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Add_17_outp,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => R5_P_4  
);  
  
R3_Gm : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Gm_P_3,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => Gm_P_4  
);  
  
--NEURON  
  
ADD_Is_V : Adder PORT MAP(  

```

```
        input_1 => V_P_3,
        input_2 => R7_P_3,
        Sum      => Add_5_outp
        --Carry   =>
    );

R3_ADD_Is_V: reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => Add_5_outp,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => R7_P_4

);

R3_V : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => V_P_3 ,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => V_P_4

);

R3_U : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => U_P_3 ,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => U_P_4

);

SR_5_V : Shifter_R5 PORT MAP(

    D_IN  => R8_P_3,
    D_OUT => OUTP_SR_1
);

R3_SR_5_V : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => OUTP_SR_1,
```

```
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => R8_P_4

    );

    ADD_Ii_U : Adder_Subtractor PORT MAP(

        inp_1 =>R10_P_3 ,
        inp_2 =>U_P_3 ,
        outp  =>Add_6_outp ,
        sel   =>'1'

    );

    R3_ADD_Ii_U : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => Add_6_outp,
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => R10_P_4

    );

    MULT_a_U : Multiplier PORT MAP(
        input_1 => a,
        input_2 => R11_P_3,
        result  => MULT_A_OUTP

    );

    R3_MULT_a_U : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => MULT_A_OUTP,
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => R11_P_4

    );

    --*****PIPELINE STAGE 4*****
    --ASTROCYTE
```

```
SUB_Sm_Z : Adder_Subtractor PORT MAP(  
  
    inp_1 => R1_P_4,  
    inp_2 => Sm_P_4,  
    outp  => Add_18_outp,  
    sel   => '1'  
  
);  
  
R4_SUB_Sm_Z : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Add_18_outp,  
    LOAD    => LOAD,  
    CLK     => CLK,  
    CLR     => CLR,  
    REG_OUT => R1_P_5  
  
);  
  
R4_Sm : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Sm_P_4,  
    LOAD    => LOAD,  
    CLK     => CLK,  
    CLR     => CLR,  
    REG_OUT => Sm_P_5  
  
);  
  
ADD_C_const : Adder PORT MAP(  
  
    input_1 => c_val_2 ,  
    input_2 => R3_P_4,  
    Sum     => Add_19_outp  
    --Carry =>  
  
);  
  
R4_ADD_C_const : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Add_19_outp,  
    LOAD    => LOAD,  
    CLK     => CLK,  
    CLR     => CLR,  
    REG_OUT => R3_P_5  
  
);
```

```
R4_C : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => C_P_4 ,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => C_P_5  
);  
  
R4_Gm_TEMP : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => R5_P_4,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => R5_P_5  
);  
  
R4_Gm : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Gm_P_4,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => Gm_P_5  
);  
  
SL_2_Gm : Shifter_L2 PORT MAP(  
  
    D_IN  => Gm_P_4,  
    D_OUT => OUTP_SL_4  
);  
  
--NEURON  
  
ADD_Ii_V : Adder PORT MAP(  
  
    input_1 => R7_P_4 ,  
    input_2 => R10_P_4,  
    Sum     => Add_7_outp  
    --Carry =>  
);  
  
R4_ADD_Ii_V : reg_32_bit PORT MAP(  

```



```

        REG_IN  => Add_7_outp,
        LOAD   => LOAD,
        CLK    => CLK,
        CLR    => CLR,
        REG_OUT => R7_P_5

    );

    ADD_Ie_Gm : Adder PORT MAP(

        input_1 => R8_P_4,
        input_2 => OUTP_SL_4,    --astrocyte i input to neutron
        Sum     => Add_8_outp
        --Carry  =>

    );

    R4_ADD_Ie_Gm : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => Add_8_outp ,
        LOAD   => LOAD,
        CLK    => CLK,
        CLR    => CLR,
        REG_OUT => R8_P_5

    );

    ADD_U_UTEMP : Adder_Subtractor PORT MAP(

        inp_1  => R11_P_4 ,
        inp_2  => U_P_4,
        outp   => Add_9_outp,
        sel    => '0'

    );

    R4_ADD_U_UTEMP : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => Add_9_outp,
        LOAD   => LOAD,
        CLK    => CLK,
        CLR    => CLR,
        REG_OUT => R11_P_5

    );

    R4_U : reg_32_bit PORT MAP(

```

```
        REG_IN  => U_P_4,  
        LOAD   => LOAD,  
        CLK    => CLK,  
        CLR    => CLR,  
        REG_OUT => U_P_5  
  
    );  
  
    R4_V : reg_32_bit PORT MAP(  
  
        REG_IN  => V_P_4,  
        LOAD   => LOAD,  
        CLK    => CLK,  
        CLR    => CLR,  
        REG_OUT => V_P_5  
  
    );  
  
    R4_Ii : reg_32_bit PORT MAP(  
  
        REG_IN  => R10_P_4,  
        LOAD   => LOAD,  
        CLK    => CLK,  
        CLR    => CLR,  
        REG_OUT => R10_P_5  
  
    );  
  
    --*****PIPELINE STAGE 5*****  
  
    --ASTROCYTE  
  
    SR_2_Sm : Shifter_R2 PORT MAP(  
  
        D_IN  => Sm_P_5,  
        D_OUT => OUTP_SR_7  
    );  
  
    SUB_SR_2_Z : Adder_Subtractor PORT MAP(  
  
        inp_1 =>OUTP_SR_7,  
        inp_2 =>R1_P_5,  
        outp  =>Add_20_outp,  
        sel   => '1'  
  
    );
```

```
R5_SUB_SR_2_Z : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Add_20_outp,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => R1_P_6  
);  
  
R5_Sm : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Sm_P_5 ,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => Sm_P_6  
);  
  
SR_6_C: Shifter_R6 PORT MAP(  
  
    D_IN  => R3_P_5,  
    D_OUT => OUTP_SR_8  
);  
  
ADD_C_SR_6_C : Adder PORT MAP(  
  
    input_1 => OUTP_SR_8,  
    input_2 => C_P_5,  
    Sum     => Add_21_outp  
    --Carry =>  
);  
  
R5_ADD_C_SR_6_C : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Add_21_outp,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => C_P_6  
);  
  
R5_Gm_TEMP : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => R5_P_5 ,
```

```
        LOAD    => LOAD,
        CLK     => CLK,
        CLR     => CLR,
        REG_OUT => R5_P_6
    );

R5_Gm : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => Gm_P_5,
        LOAD   => LOAD,
        CLK    => CLK,
        CLR    => CLR,
        REG_OUT => Gm_P_6
    );

--NEURON

R5_V_TEMP1 : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => R8_P_5,
        LOAD   => LOAD,
        CLK    => CLK,
        CLR    => CLR,
        REG_OUT => R8_P_6
    );

R5_V : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => V_P_5,
        LOAD   => LOAD,
        CLK    => CLK,
        CLR    => CLR,
        REG_OUT => V_P_6
    );

R5_Ii : reg_32_bit PORT MAP(

        REG_IN  => R10_P_5,
        LOAD   => LOAD,
        CLK    => CLK,
        CLR    => CLR,
        REG_OUT => R10_P_6
    );
```

```
R5_U_TEMP : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => R11_P_5,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => R11_P_6  
  
);  
  
ADD_V1_V2 : Adder PORT MAP(  
  
    input_1 => R7_P_5,  
    input_2 => R8_P_5,  
    Sum     => Add_10_outp  
    -- Carry =>  
  
);  
  
R5_ADD_V1_V2 : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Add_10_outp,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => R7_P_6  
  
);  
  
ADD_d_U: Adder_Subtractor PORT MAP(  
  
    inp_1  => d,  
    inp_2  => U_P_5,  
    outp   => Add_11_outp,  
    sel    => '0'  
  
);  
  
R5_ADD_d_U : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Add_11_outp,  
    LOAD   => LOAD,  
    CLK    => CLK,  
    CLR    => CLR,  
    REG_OUT => U_P_6  
  
);
```

```
--*****PIPELINE STAGE 6*****  
  
--ASTROCYTE  
  
SR_6_Zn : Shifter_R6 PORT MAP(  
  
    D_IN  => R1_P_6,  
    D_OUT => OUTP_SR_9  
);  
  
ADD_Sm_Z : Adder PORT MAP(  
  
    input_1 => OUTP_SR_9 ,  
    input_2 => Sm_P_6,  
    Sum     => Add_22_outp  
    --Carry =>  
);  
  
R6_Sm : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => Add_22_outp,  
    LOAD    => LOAD,  
    CLK     => CLK,  
    CLR     => CLR,  
    REG_OUT => Sm_n_temp  
);  
  
R6_C : reg_32_bit PORT MAP(  
  
    REG_IN  => C_P_6 ,  
    LOAD    => LOAD,  
    CLK     => CLK,  
    CLR     => CLR,  
    REG_OUT => C_n_temp  
);  
  
SR_6_Gm_TEMP : Shifter_R6 PORT MAP(  
  
    D_IN  => R5_P_6,  
    D_OUT => OUTP_SR_10  
);  
  
ADD_Gm_GmTEMP : Adder_Subtractor PORT MAP(  

```

```

inp_1 =>OUTP_SR_10,
inp_2 =>Gm_P_6,
outp  =>Add_23_outp,
sel   => '0'

);

R6_Gm : reg_32_bit PORT MAP(

    REG_IN  => Add_23_outp,
    LOAD    => LOAD,
    CLK     => CLK,
    CLR     => CLR,
    REG_OUT => Gm_n_temp
);

--NEURON

Cmp_thresh_V : Compare PORT MAP(

    A_IN    => R7_P_6,
    B_IN    => thresh,
    EQ_OUT  => MUX_SEL_0

);

Multiplexer_V: Mux2t1 PORT MAP(

    A       => c,
    B       => R7_P_6,
    M_OUT  => V_n_temp,
    SEL    => MUX_SEL_0

);

Multiplexer_U: Mux2t1 PORT MAP(

    A       => U_P_6,
    B       => R11_P_6,
    M_OUT  => U_n_temp,
    SEL    => MUX_SEL_0

);

Gm_n_1 <= Gm_n_temp;
C_n_1  <= C_n_temp;

```

```
Sm_n_1 <= Sm_n_temp;
V_n_1 <= V_n_temp;
U_n_1 <= U_n_temp;

end behavioral;

_*****
```

1.2 Κώδικας δοκιμής-testbench (VHDL)

```
library IEEE;
use IEEE.std_logic_1164.all;
use IEEE.std_logic_unsigned.all;
use IEEE.numeric_std.all;

ENTITY TESTBENCH IS

END TESTBENCH;

ARCHITECTURE BEHAVIORAL OF TESTBENCH IS

    COMPONENT TOP_ENTITY IS
        PORT
        (
            Z_n      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
            Sm_n     : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
            C_n      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
            Gm_n     : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
            V_n      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
            U_n      : IN STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
            CLK,CLR  : IN STD_LOGIC;
            LOAD     : IN STD_LOGIC;
            --MUX_SEL : IN STD_LOGIC;
            Sm_n_1   : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
            C_n_1    : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
            Gm_n_1   : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
            V_n_1    : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
            U_n_1    : OUT STD_LOGIC_VECTOR(31 DOWNTO 0);
```



```

);

END COMPONENT;

    signal  Z_n_inp,Sm_n_inp,C_n_inp ,Gm_n_inp,V_n_inp,U_n_inp,V_out,U_
out,Sm_out,C_out,Gm_out: std_logic_vector(31 downto 0);
    signal  clk_sig,clr_sig,LOAD_inp: std_logic;

BEGIN

    TE: TOP_ENTITY PORT MAP( Z_n_inp,Sm_n_inp,C_n_inp ,Gm_n_inp,V_n
_inp,U_n_inp,clk_sig,clr_sig,LOAD_inp,Sm_out,C_out,Gm_out,V_out,U_out);

    --CLOCK_SIG : PROCESS

    --BEGIN

    --    clk_sig <= '0';
    --    wait for 10 ns;

    --    clk_sig <= '1';
    --    wait for 10 ns;

    --END PROCESS;

    --CLEAR_SIG: PROCESS

    --BEGIN

    --    clr_sig <= '1';
    --    wait for 20 ns;

    --    clr_sig <= '0';
    --    wait for 100 ns;

    --END PROCESS;

    PROCESS

BEGIN

```



```
    clk_sig <= '1';  
    wait for 50 ns;  
  
    clk_sig <= '0';  
    wait for 50 ns;  
  
    clk_sig <= '1';  
    wait for 50 ns;  
  
    clk_sig <= '0';  
    wait for 50 ns;  
  
    clk_sig <= '1';  
    wait for 50 ns;  
  
    clk_sig <= '0';  
    wait for 50 ns;  
  
    wait for 100 ns;  
  
    WAIT;  
  
    --assert false report "Reached end of test";  
  
    END PROCESS;  
  
END BEHAVIORAL;
```

2. Κώδικας σε περιβάλλον MATLAB

```
close all;
clear all;

% Initial values
v(1) = -65;
u(1) = -10.1562;

vv(1) = -65;
uu(1) = -10.1562;

vvv(1) = -65;
uuu(1) = -10.1562;

% parameters for the Tonic Spiking
a = 1/64;
b = 0.156250;
c = -50.508;
d = 6.2500;

%Input current to a neuron (Izhikevic model)
i_const = 12.1500;
% Iizh -> Ist = 10.3; Iex = -2.3; Iinh = 4.15;

I_A(1) = 0;
I_A1(1) = 0;

vpeak = 30; % spike cutoff

h = 1/32;
%Initial values for the proposed astrocyte dynamical
model used in Nazari et. al
gamma = 4; % feedback strength neuron to astrocyte
gamma1 = 6;
l = 0.5; %feedforward strength astrocyte to neuron
Gm(1) = 0.025;
Sm(1) = 0.015;
cyt(1) = 0.2;
Z(1) = 0.5;
I_A(1) = 0;
```

```

for i=1:999

%-----ASTROCYTE-----

T(i+1) = 1 / ( 1 + exp((0.2 - v(i))/0.02));
% Neurotransmitter release concentration in the synaptic
cleft
Z(i+1) = 1 * T(i+1);
% astrocyte input that triggers IP3 production

Sm(i + 1) = (0.0937*Z(i) - 1.25 * Sm(i) - 0.0015) * h +
Sm(i); % secondary messenger IP3
cyt(i + 1) = (-0.5 *cyt(i) + 0.01 + 0.5 *Sm(i)) * h +
cyt(i); % calcium concentration in the cytoplasm
Gm(i + i) = (10 * cyt(i) - 0.25 * Gm(i) +0.035) * h +
Gm(i); % glutamate mediator

i_astr = gamma * Gm(i);
% astrocyte output when feedback strength_gamma=4

i_astr1 = gamma1 * Gm(i);
% astrocyte output when feedback strength_gamma=6

I = i_const + i_astr;
% neuron input when feedback strength_gamma=4

I1 = i_const + i_astr1;
% neuron input when feedback strength_gamma=6

I_A(i+1)=i_astr;
I_A1(i+1)=i_astr1;

%-----NEURON-----

v(i + 1)= h * (v(i)* v(i)) + 5*v(i) + 109.375 - u(i) +I ;
% membrane potential with astrocyte effect when feedback
strength_gamma=4

u(i + 1) = (a * (b * v(i) - u(i))) + u(i);
% membrane recovery variable with astrocyte effect when
feedback strength_gamma=4

```

```
vv(i + 1) = h * (vv(i)* vv(i)) + 5*vv(i) + 109.375 -
uu(i) + i_const ;
% membrane potential without astrocyte effect

uu(i + 1) = (a * (b * vv(i) - uu(i))) + uu(i);
% membrane recovery variable without astrocyte effect

vvv(i + 1)= h*(vvv(i)*vvv(i))+5*vvv(i)+109.375-uuu(i)+I1;
% membrane potential without astrocyte effect when
feedback strength_gamma=6

uuu(i + 1) = (a * (b * vvv(i) - uuu(i))) + uuu(i);
% membrane recovery variable without astrocyte effectwhen
feedback strength_gamma=6

    if v(i+1) >= vpeak    % a spike is fired
        v(i+1) = c;      % membrane voltage reset
        u(i+1) = u(i) + d;% recovery variable update
    end

    if vv(i+1) >= vpeak    % a spike is fired
        vv(i+1) = c;      % membrane voltage reset
        uu(i+1) = uu(i) + d;% recovery variable update
    end

    if vvv(i+1) >= vpeak    % a spike is fired
        vvv(i+1) = c;      % membrane voltage reset
        uuu(i+1) = uuu(i)+d;%recovery variable update
    end

end

hold on;
subplot(221)
plot(I_A, 'M');
ylabel('i^a^s^t^r');
xlabel('Time (ms) ');
axis([0 1000 0.6 1.5]);
title('Astrocyte output');

subplot(222)
hold on;
plot (vv, 'b');
plot (v, 'r');
ylabel('V');
xlabel('Time (ms) ');
axis([0 1000 -80 40]);
title('The time response of a neuron');
```

```
legend('feedback strength not applied', 'feedback  
strength applied = 4');  
  
hold on;  
subplot(223)  
plot(I_A1, 'M');  
ylabel('i^a^s^t^r');  
xlabel('Time(ms)');  
axis([0 1000 0.6 1.5]);  
title('Astrocyte output');  
  
subplot(224)  
hold on;  
plot (vv, 'b');  
plot (vvv, 'r');  
ylabel('V');  
xlabel('Time(ms)');  
axis([0 1000 -80 40]);  
title('The time response of a neuron');  
legend('feedback strength not applied', 'feedback  
strength applied = 6');
```

Βιβλιογραφία

- [1] . S. Fuchs, R. Sender και R. Milo , «Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body.,» *PLoS Biol.*, 2016 Aug 19.
- [2] Γ. Δαΐκος, Α. Κόκκινος, Σ. Λιάτης, Κ. Μακρυλάκης, Μ. Σαμάρκος, Π. Σφηκάκης, , Μ. Τεκτονίδου, Ν. Τεντολούρης και Μ. Ψυχογιού, ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ, 2015.
- [3] A. Verkhratsky και V. Parpura, Introduction to Neuroglia, τόμ. Vol. 1, Morgan & Claypool Life Sciences, 2014, February, pp. pp. 1-74.
- [4] Andriezen και W. Lloyd, «The neuroglia elements in the human brain,» *British medical journal*, τόμ. 2, αρ. 1700, p. 227, 1893.
- [5] J. Cafasso, «healthline,» 18 July 2018. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.healthline.com/health/number-of-cells-in-body>.
- [6] M. A.Arbib, The Handbook of Brain Theory and Neural Networks, Massachusetts Institute of Technology, 2003.
- [7] Λ. Τριάρχου, «Κεφάλαιο 3:Δομικά στοιχεία του νευρικού συστήματος,» σε *Νευροβιολογικές βάσεις στην εκπαίδευση*, Εκδόσεις Κάλλιπος, 2015.
- [8] Κ. Σιδηροπούλου, «ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ.κεφ 2,» σε *Βασικές αρχές λειτουργίας του νευρικού συστήματος*, Εκδόσεις Κάλλιπος, 2015.
- [9] R. Sarpeshkar, «Neuromorphic electronics,» *Ultra Low Power Bioelectronics*, pp. 697-752, 2011.
- [10] S. G. G., «Nervenkit: notes on the history of the concept of neuroglia,» *Glia*, 1(1), pp. 2-9, 1988.
- [11] C. C. Hilgetag και Η. Barbas, « Are there ten times more glia than neurons in the brain?,» *Brain Structure and Function*, τόμ. 213, p. 365, 2009.
- [12] R. H. Garman, «Histology of the central nervous system,» *Toxicologic pathology*, τόμ. 39, pp. 22-35, 2011.
- [13] Azevedo, F. A., Carvalho, L. R., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferrett, R. E. και R. E. .. & H. S. Leite, « Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain.,» *Journal of Comparative Neurology*, τόμ. 513(5), pp. 532-541, 2009.
- [14] Ogata, Katuya και T. Kosaka, «Structural and quantitative analysis of astrocytes in the mouse hippocampus.,» *Neuroscience*, τόμ. 113, αρ. 1, pp. 221-233, 2002.

- [15] Oberheim, N. Ann, S. . A. Goldman και M. Nedergaard, «Heterogeneity of astrocytic form and function,» *Astrocytes*, pp. 23-45, 2012.
- [16] Takano, Takahiro, G.-F. Tian, W. Peng, N. Lou, W. Libionka, X. H. Han και M. Nedergaard, «Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow.,» *Nature neuroscience*, τόμ. 9, αρ. 2, pp. 260-267, 2006.
- [17] Ullian, M. Erik , S. K. Sapperstein, K. S. Christopherson και B. A. Barres, «Control of synapse number by glia,» *Science*, τόμ. 291, αρ. 5504, pp. 657-661, 2001.
- [18] Ramón y Cajal και Santiago, *Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres.*, τόμ. 2, Paris: Maloine, 1909, pp. 153-173.
- [19] H. Kettenman, B. Ransom και (eds), *Neuroglia*, Oxford University Press, 1995.
- [20] Oberheim, N. Ann, T. Takano, X. Han, W. He, J. . H. Lin, F. Wang και M. ... & Nedergaard, «Uniquely hominid features of adult human astrocytes.,» *Journal of Neuroscience*, τόμ. 29, αρ. 10, pp. 3276-3287, 2009.
- [21] J. A. Colombo, B. Quinn και V. Puissant, «Disruption of astroglial interlaminar processes in Alzheimer's disease,» *Brain Research Bulletin*, τόμ. 58, αρ. 2, pp. 235-242, 2002.
- [22] J. A. Colombo, H. D. Reisin, . M. Jones και . C. Bentham, «Development of interlaminar astroglial processes in the cerebral cortex of control and Down's syndrome human cases,» *Experimental Neurology*, τόμ. 193, αρ. 1, p. 235–242, 2005.
- [23] N. A. Oberheim, X. Wang, S. Goldman και M. Nedergaard, «Astrocytic complexity distinguishes the human brain,» *Trends in Neurosciences*, τόμ. 29, αρ. 10, pp. 547-553, 2006.
- [24] A. Reichenbach και A. & Bringmann, «Comparative anatomy of glial cells in mammals,» σε *In Evolutionary Neuroscience*, Academic Press., 2020, pp. 397-439.
- [25] M. Simard και M. & Nedergaard, « The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis.,» *Neuroscience*, τόμ. 129, αρ. 4, pp. 877-896, 2004.
- [26] S. M. Theparambil, P. S. Hosford, I. Ruminot, O. Kopach, J. R. Reynolds, P. Y. Sandoval και A. V. ... & Gourine, «Astrocytes regulate brain extracellular pH via a neuronal activity-dependent bicarbonate shuttle,» *Nature communications*, τόμ. 11, αρ. 1, pp. 1-15, 2020.
- [27] F. Ding, J. O'Donnell, Q. Xu, N. Kang, N. Goldman και M. & Nedergaard, «Changes in the composition of brain interstitial ions control the sleep-wake cycle,» *Science*, τόμ. 352, αρ. 6285, pp. 550-555, 2016.
- [28] T. Blutstein και P. G. & Haydon, «The Importance of astrocyte-derived purines in the modulation of sleep,» *Glia*, τόμ. 61, αρ. 2, pp. 129-139, 2013.

- [29] H. Song, C. F. Stevens και F. H. & Gage, «Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells,» *Nature*, τόμ. 417, αρ. 6884, pp. 39-44, 2002.
- [30] A. Verkhratsky, V. Parpura και H. Kettenmann, «Astrocytes,» σε *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, Elsevier Inc., 2014, pp. 290-295.
- [31] M. V. Sofroniew και H. V. Vinters, «Astrocytes: Biology and pathology,» *Acta Neuropathologica*, τόμ. 119, αρ. 1, pp. 7-35, 2010.
- [32] J. M. Herndon, M. E. Tome και T. P. Davis, «Development and Maintenance of the Blood-Brain Barrier,» σε *Primer on Cerebrovascular Diseases: Second Edition*, Elsevier Inc., 2017, pp. 51-56.
- [33] W. Peng, T. M. Achariyar, B. Li, Y. Liao, H. Mestre, E. Hitomi και R. ... & Deane, «Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease.,» *Neurobiology of disease*, τόμ. 93, pp. 215-225, 2016.
- [34] M. T. Heneka, J. J. Rodríguez και A. Verkhratsky, «Neuroglia in neurodegeneration,» *Brain Research Reviews*, τόμ. 63, αρ. 1-2, pp. 189-211, 2010.
- [35] G. F. Tian, H. Azmi, T. Takano, Q. Xu, W. Peng, J. Lin, N. A. Oberheim, N. Lou, X. Wang, H. R. Zielke, J. Kang και M. Nedergaard, «An astrocytic basis of epilepsy,» *Nature Medicine*, τόμ. 11, αρ. 9, pp. 973-981, 2005.
- [36] R. G. Nagele, J. Wegiel, V. Venkataraman, H. Imaki, K. C. Wang και J. Wegiel, «Contribution of glial cells to the development of amyloid plaques in Alzheimer's disease.,» *Neurobiology of aging*, τόμ. 25, αρ. 5, pp. 663-674, 2004.
- [37] R. G. Nagele, M. R. D'Andrea, H. Lee, V. Venkataraman και H. Y. Wang, «Astrocytes accumulate A β 42 and give rise to astrocytic amyloid plaques in Alzheimer disease brains.,» *Brain research*, τόμ. 971, αρ. 2, pp. 197-209, 2003.
- [38] J. D. Rothstein, M. Van Kammen, A. I. Levey, L. J. Martin και R. W. Kuncl, «Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis,» *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, τόμ. 38, αρ. 1, pp. 73-84, 1995.
- [39] J. J. Rodriguez, M. Olabarria, A. Chvatal και A. Verkhratsky, «Astroglia in dementia and Alzheimer's disease.,» *Cell Death & Differentiation*, τόμ. 16, αρ. 3, pp. 378-385, 2009.
- [40] C. Messier, «Glucose improvement of memory: a review.,» *European journal of pharmacology*, τόμ. 490, αρ. 1-3, pp. 33-57, 2004.
- [41] H. Hassanpoor, A. Fallah και M. & Raza, «Mechanisms of hippocampal astrocytes mediation of spatial memory and theta rhythm by gliotransmitters and growth factors.,» *Cell biology international*, τόμ. 38, αρ. 12, pp. 1355-1366, 2014.
- [42] W. S. Chung, C. A. Welsh, B. A. Barres και B. & Stevens, «Do glia drive synaptic and cognitive impairment in disease?,» *Nature neuroscience*, τόμ. 18, αρ. 11, pp. 1539-1545,

2015.

- [43] R. Moraga-Amaro, J. M. Jerez-Baraona, F. Simon και J. & Stehberg, « Role of astrocytes in memory and psychiatric disorders.,» *Journal of Physiology-Paris*, τόμ. 108, αρ. 4-6, pp. 240-251, 2014.
- [44] Parpura, Vladimir, . T. A. Basarsky, F. Liu, K. Jeftinija, S. Jeftinija and P. G. Haydon, “Glutamate-mediated astrocyte–neuron signalling,” *Nature*, vol. 369(6483), pp. 744-747, 1994.
- [45] A. Volterra και J. Meldolesi, «Astrocytes, from brain glue to communication elements: The revolution continues,» *Nature Reviews Neuroscience*, τόμ. 6, αρ. 8, pp. 626-640, 2005.
- [46] G. Perea και A. Araque, «Properties of synaptically evoked astrocyte calcium signal reveal synaptic information processing by astrocytes.,» *Journal of Neuroscience*, τόμ. 25, αρ. 9, pp. 2192-2203, 2005.
- [47] G. Perea, M. Navarrete και A. Araque, «Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information.,» *Trends in neurosciences*, τόμ. 32, αρ. 8, pp. 421-431, 2009.
- [48] S. Nadkarni και P. Jung, «Dressed neurons: modeling neural–glial interactions.,» *Physical biology*, τόμ. 1, αρ. 1, p. 35, 2004.
- [49] G. Arcuino, J. H. Lin, T. Takano, C. Liu, L. Jiang, Q. Gao, J. Kang και M. & Nedergaard, «ntercellular calcium signaling mediated by point-source burst release of ATP.,» *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, τόμ. 95, αρ. 15, pp. 9840-9845, 2002.
- [50] M. Nedergaard, B. Ransom και S. A. Goldman, «New roles for astrocytes: Redefining the functional architecture of the brain,» *Trends in Neurosciences*, τόμ. 26, αρ. 10, pp. 523-530, 2003.
- [51] A. Verkhratsky, R. K. Orkand και & K. H., «Glial calcium: homeostasis and signaling function.,» *Physiological reviews*, τόμ. 78, αρ. 1, pp. 99-141, 1998.
- [52] T. Fellin, O. Pascual και P. G. & Haydon, « Astrocytes coordinate synaptic networks: balanced excitation and inhibition.,» *Physiology*, τόμ. 21, αρ. 3, pp. 208-215, 2006.
- [53] G. Perea και A. Araque, «GLIA modulates synaptic transmission.,» *Brain research reviews*, τόμ. 63, αρ. 1-2, pp. 93-102, 2010.
- [54] S. Koizumi, «Synchronization of Ca²⁺ oscillations: involvement of ATP release in astrocytes.,» *The FEBS journal*, τόμ. 277, αρ. 2, pp. 286-292, 2010.
- [55] F. Oschmann, H. Berry, K. Obermayer και K. Lenk, «From in silico astrocyte cell models to neuron-astrocyte network models: A review.,» *Brain research bulletin*, τόμ. 136, pp.

76-84, 2018.

- [56] S. Haghiri, A. Ahmadi και M. Saif, «VLSI implementable neuron-astrocyte control mechanism,» *Neurocomputing*, τόμ. 214, pp. 280-296, 2016.
- [57] S. Nazari, K. Faez, E. Karami και M. Amiri, «A digital neuromorphic circuit for a simplified model of astrocyte dynamics,» *Neuroscience letters*, τόμ. 582, pp. 21-26, 2014.
- [58] S. Nazari, M. Amiri, K. Faez και M. Amiri, «Multiplier-less digital implementation of neuron–astrocyte signalling on FPGA,» *Neurocomputing*, τόμ. 164, pp. 281-292, 2015.
- [59] H. Soleimani, M. Bavandpour, A. Ahmadi και D. Abbott, «Digital implementation of a biological astrocyte model and its application,» *IEEE transactions on neural networks and learning systems*, τόμ. 26, αρ. 1, pp. 127-139, 2014.
- [60] L. Hertz και H. R. Zielke, «Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show,» *Trends in neurosciences*, τόμ. 27, αρ. 12, pp. 735-743, 2004.
- [61] D. E. Postnov, R. N. Koreshkov, N. A. Brazhe, A. R. Brazhe και O. V. Sosnovtseva, «Dynamical patterns of calcium signaling in a functional model of neuron–astrocyte networks,» *Journal of biological physics*, τόμ. 35, αρ. 4, pp. 425-445, 2009.
- [62] D. E. Postnov, L. S. Ryazanova και O. V. Sosnovtseva, «Functional modeling of neural–glial interaction,» *BioSystems*, τόμ. 89, αρ. 1-3, pp. 84-91, 2007.
- [63] M. Hayati, M. Nouri, S. Haghiri και D. Abbott, «A digital realization of astrocyte and neural glial interactions,» *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*, τόμ. 10, αρ. 2, pp. 518-529, 2015.
- [64] I. E. M., «Simple model of spiking neurons,» *IEEE Transactions on neural networks*, τόμ. 14, αρ. 6, pp. 1569-1572, 2003.
- [65] A. Cassidy και A. G. Andreou, «Dynamical digital silicon neurons,» σε *IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference*, 2008.
- [66] M. Ambroise, T. Levi, Y. Bornat και S. Saighi, «Biorealistic spiking neural network on FPGA,» σε *Annual Conference on Information Sciences and Systems (CISS)*, 2013.
- [67] M. Ambroise, T. Levi, S. Joucla, B. Yvert και S. Saighi, «Real-time biomimetic central pattern generators in an FPGA for hybrid experiments,» *Frontiers in neuroscience*, τόμ. 7, p. 215, 2013.
- [68] M. Sapounaki και A. Kakarountas, «A High-Performance Neuron for Artificial Neural Network based on Izhikevich model,» σε *International Symposium on Power and Timing Modeling, Optimization and Simulation (PATMOS)*, 2019.
- [69] Π. Μουσουλιώτης, «Υλοποίηση μικροεπεξεργαστή σε περιβάλλον FPGA, Διπλωματική εργασία,» σε *Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών ΑΠΘ*,

2011.

- [70] Ν. Σισμάνης, «Υλοποίηση αλγορίθμου ανίχνευσης δασικής πυρκαγιάς με χρήση οπτικής κάμερας σε κύκλωμα FPGA, Διπλωματική εργασία,» σε *Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών ΑΠΘ*, 2009.
- [71] «ghdl.free.fr,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://ghdl.free.fr/>.
- [72] «gtkwave.sourceforge.net,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://gtkwave.sourceforge.net/>.
- [75] E. M. Ullian, S. K. Sapperstein, K. S. Christopherson και B. A. & Barres, «Control of synapse number by glia.,» *Science*, τόμ. 291, αρ. 5504, pp. 657-661, 2001.
- [76] «xilinx,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.xilinx.com/products/silicon-devices/fpga/what-is-an-fpga.html> .
- [77] «xilinx,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.xilinx.com/support/university/boards-portfolio/xup-boards/DigilentZedBoard.html#hardware>.
- [78] «uom,» [Ηλεκτρονικό]. Available: http://tm.uom.gr/public_files/File/lectures/2007/FPGA_pres._Kaskalis_13.12.07_2.pdf.

Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση ενός νευρικού κυττάρου.

<https://www.therapia.gr/wp-content/uploads/2020/08/myelin-nn.jpg>

Εικόνα 2. Είδη νευρώνων βάση μορφολογίας.

<http://physiology.med.uoa.gr/fileadmin/physiology.med.uoa.gr/uploads/Parousiaseis/Konsoulas/a.pdf>

Εικόνα 3. Ταξινόμηση νευρώνων με βάση την λειτουργία τους στο ΚΝΣ.

http://www2.biology.uoc.gr/courses/BIOL-496_Neuroviologia/documents/Neuro1.pdf

Εικόνα 4. Μεταβολές στο δυναμικό.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aktionspotential_el.svg

Εικόνα 5. Η μεταβίβαση της νευρικής ώσης σε σύναψη..

http://econtent.schools.ac.cy/mesi/viologia/ypostiriktiko_yliko/c_lykeiou/vivlio/11_viologia_c_lykeiou_nevriko_sistema.pdf

Εικόνα 6. Ένα βιολογικό αστροκύτταρο

<http://www.sci-news.com/othersciences/neuroscience/glial-cells-role-control-appetite-04317.html>

Εικόνα 7. Μερικές από τις κατηγορίες αστροκυττάρων όπως οργανώνονται στα στρώματα του φλοιού (γαλάζια: διατμηματικά αστροκύτταρα, μπλε: πρωτοπλασματικά αστροκύτταρα, ροζ: πολωμένα, πράσινα: ινώδη) [23].

Εικόνα 8. Αιματοεγκεφαλικός φραγμός – Αστροκύτταρα.

<http://ikee.lib.auth.gr/record/284131/files/GRI-2016-17107.pdf>

Εικόνα 9. Τα μοντέλα του μηχανισμού της αστροκυτταρικής σηματοδότησης με ιόντα ασβεστίου [50].

Εικόνα 10. Αναπαράσταση της τριμερούς σύναψης [55].

Εικόνα 11. Σχεδίαση υλοποίησης των προτεινόμενων νευρωνικών μοντέλων και της παραγωγής δευτερογενή μεσολαβητή (Gm) [56].

Εικόνα 12. Σχεδίαση των υλοποιήσεων για την συνάρτηση ανταλλαγής ιόντων ασβεστίου μεταξύ ενδοπλασματικού δικτύου και κυτταροπλάσματος, για την συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου του ενδοπλασματικού δικτύου και για τη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα [56].

Εικόνα 13. Αρχιτεκτονική μοντελού αλληλεπίδρασης νευρώνων και αστροκυττάρων [57]. Συμπεριλαμβάνει (a) Μονάδα buffer εισόδου. (b) Μονάδα Προσυναπτικού νευρώνα (Pre. Unit). (c) Η γενική δομή του S.THCU. (d) Γενική δομή της μονάδας. (e) Μονάδα Σύναψης (f) Μονάδα Μετασυναπτικού νευρώνα (Post. Unit). (g) Μονάδα buffer εξόδου. (h) Γενική δομή της γεννήτριας. (i) Δομή με διασωληνώσεις για τη μονάδα κυτταροπλασματικού ασβεστίου. (j) Γενική δομή της γεννήτριας. (k) Μονάδα ταλάντωσης ασβεστίου (C.O.U).

Εικόνα 14. Προτεινόμενη σχεδίαση κυλώματος από τους Cassidy και Γ. Ανδρέου, 2008

Εικόνα 15. Προτεινόμενη σχεδίαση κυκλώματος από Ambroise και συν. [66] [67].

Εικόνα 16. Προτεινόμενη σχεδίαση κυκλώματος από M.Sarounaki και A.Kakarountas [68].

Εικόνα 17. Σχεδίαση των υλοποιήσεων (a) για τη συγκεντωση ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα και (b) για την συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου του ενδοπλασματικού δικτύου [57].

Εικόνα 18. Σχεδίαση των υλοποιήσεων (c) για την αναπαράσταση του Sm και (d) για την αναπαράσταση του Gm [57].

Εικόνα 19. Διάγραμμα προγραμματισμού για το προτεινόμενο μοντέλο αστροκυττάρων (a) συγκέντρωση ασβεστίου c στο κυτόπλασμα, (b) του δευτερογενή αγγελιοφόρου Sm(IP3), (c) της εξόδου του αστροκυττάρου Gm [58].

Εικόνα 20. Τα βασικά μονοπάτια ενεργοποίησης των αστροκυττάρων [62].

Εικόνα 21. Η προτεινόμενη δομή του μοντέλου αλληλεπίδρασης νευρώνα-αστροκυττάρου.

Εικόνα 22. Η σχεδίαση που προτείνεται για την υλοποίηση του κυκλώματος νευρώνα-αστροκυττάρου σε αυτή την εργασία.

Εικόνα 23. Διάγραμμα προγραμματισμού για (a) δυναμικό μεμβράνης v και (b) τη μεταβλητή ανάκτησης μεμβράνης u [58].

Εικόνα 24. Αποτελέσματα προσομοίωσης σε MATLAB του προτεινόμενου μοντέλου

Εικόνα 25. Η συχνότητα απόκρισης του νευρώνα αναπαριστώμενη ως συνάρτηση μεταξύ λ και γ [58].

Εικόνα 26. Οι προκύπτουσες κυματομορφές από την προσομοίωση.

Εικόνα 27. Το προκύπτων σχηματικό απ' το την σύνθεση και υλοποίηση του κυκλώματος σε περιβάλλον Vivado Suite.

Εικόνα 28. Αναπαράσταση δομής FPGA

https://www.csd.uoc.gr/~hy220/2019f/lectures/HY220_L9_DESIGN_FLOW.pdf

Εικόνα 29. Αναπτυξιακή πλακέτα ZedBoard Zynq-7000 ARM/FPGA SoC

<https://www.xilinx.com/support/university/boards-portfolio/xup-boards/DigilentZedBoard.html#hardware>

Εικόνα 30. Τρόπος ανάπτυξης/προγραμματισμού FPGA

http://tm.uom.gr/public_files/File/lectures/2007/FPGA_pres_Kaskalis_13.12.07_2.pdf

Εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν

1. MATLAB
2. Vivado Design Suite
3. GHDL
4. GTKWave
5. EdaPlayground

