

# 鸭解理论与兴奋性研究

Martin Wechselberger, John Mitry, and John Rinzel

**摘要** 许多生理系统的一个重要特点是，它们进化上多尺度。从数学的角度来看，这些系统建模为奇异摄动问题。那是制造复杂的模式和节奏上的不同时间和空间尺度动力学的相互作用。许多重要的生理功能都与时间相关的变化在迫使导致所考虑的细胞的非自治行为。在兴奋的模型中观察到瞬态动力学是一个最好的例子。在鸭式布局理论的最新发展的了解这些瞬态动力学提供了一个新的方向。关键的观察结果是，谣言仍然很好地非自治倍数尺度动力系统定义的，而在一个自治系统的平衡做的，一般来说，在没有相应的驱动，非自治制度坚持。因此，前翼有显著塑造非自治多尺度系统解决方案的性质的潜力。在神经元兴奋性的上下文中，我们确定折叠鞍型的鸭翼作为烧成阈流形。这是卓越的动态信息，例如一个外部驱动器的时间演变在一个不变歧管鸭翼的位置进行编码。

**关键词** 鸭舵·几何奇异摄动理论·兴奋·神经动力学·激发阈值歧管·分界·瞬时吸引

## 3.1 动机

生理节律与图案中央的生活。突出的例子是中心，神经元的活动模式，并调节生长和代谢的激素的释放。虽然许多细胞在体内显示内在的，自发节律，许多生理功能从这些细胞的相互作用导出，与彼此以及与外部的输入，以产生这些基本的节奏。因此，分析的固有复杂非线性过程的两个起源和刺激的这些生理节律的影响是重要的。细胞信号是反馈的复杂的相互作用的结果回路对照和修改通过离子流和电流，蛋白质和受体系统的细胞行为。具体反馈回路不同从一个小区到另一个，从生理角度，信令似乎是极其细胞特异性。相应的数学细胞模型，然而，有一个令人惊讶的相似的结构。这表明统一细胞信号和它的失败数学机制。大多数生理系统的一个重要特点是，它们进化上多尺度。例如，心脏的跳动的节奏由后跟一个短间隔快速变化，这是节拍本身[34]的准稳态的长间隔的。相同的特征，观察到神经元的[34,55]的活动模式和用于在细胞中钙信号[34]。那是制造复杂的节奏和图案上不同的时间或空间尺度的动态的相互作用。生理系统的多尺度问题通常是由奇异摄动系统[28,34,55]建模。多尺度几何理论动力系统-Fenichel 理论[17, 32, 33, 49]都具有一个用于研究奇异扰动的问题提供了有力的工具。与创新吹胀技术[15,39,57]的同时，几何奇异扰动理论提供对全球动力学严格的结果，例如在多个时间尺度问题[58]周期性和准周期性弛豫振荡。当与上依状图，该方法具有以解释作为周期性地迫 Van der Pol 张弛振荡器[24]观察到张弛振荡器混沌动力学潜在结果相结合。

动力系统理论中这种发展提供了有关如何复杂的节奏和模式，可以检测和控制解决问题的一个很好的框架。该等效刺激可在不同的神经元激发性质上不同的尖峰图案的事实表明，本征特性编码从一个神经元显著的不同而不同。霍奇金认识到这一点，并确定通过编码特性[29]区分三种基本类型的神经元。通过 Rinzel 和 Ermentrout [31,51,52]首创，分岔理论解释的重复（补品）焙烧足够稳定的输入模式（例如当前步骤协议）的积分器（I型）和谐振器（类型II）的多个时间尺度的神经元模型。与此相反，微分器的动态行为（类型III）的神经元不能由标准（自主）动态系统理论来解释。该第三类型的可激发的神经元的编码输入的动态改变，因此它们非常适合于像锁相和重合检测[42, 53]的时间处理。听性脑干神经元参与了精确的定时的计算这样的神经元的一个重要例子。信号的非自治（动态）性质是至关重要的，以确定一个类型III神经元的响应。本章的一个主要目的是，当我们比较平滑的动态电流协议，无论是兴奋或抑制施加步骤当前协议

以突出显示在所有神经元类型 (I-III) 的行为的深刻的差异。在动力系统, 在其迫使或参数表现出时间依赖性, 人们仍然希望的相空间流至一些低维对象的收敛性; 但该目的, 称为拉回吸引 [36,37, 50], 是现在本身依赖于时间的。识别相空间动态对象为分离有效, 其作用是一个重大的数学挑战。这样分离可以仅在一定的 (有限的) 时间尺度影响所观察到的动力学。

最近, 鸭机制, 经鉴定, 导致瞬态动力学的多时间尺度系统 [26,41,44,64]。鸭翼是在对应于不同动态行为的区域的界限发生奇异摄动系统特殊解决方案。对前翼理论及其对多尺度的瞬态动力学动力系统的影响是本章的重点。是什么让谣言如此特别 (驱动) 非自治的多尺度动态系统? 关键的观察结果是鸭式点 (也被称为折叠的奇点) 的仍远在非自治多个尺度动力系统所定义, 而一个自治系统的平衡会, 一般来说, 未在相应的驱动, 非自主的系统存在。因此, 前翼有显著塑造非自治多尺度系统解决方案的性质的潜力。我们强调的观点在 Sect.3.3.2.1 这重要的一点。

另一类在神经科学观察到复杂的振荡行为是混合模式振荡 (MMOs)。这些振荡对应于已在实验中 [1,12,25,35,47] 被经常观察到小振幅振荡和弛豫振荡图案之间的切换。最近, 基于底层模型的多时间尺度结构来解释这些复杂的动力学 [2,3,6,22,43,57,61,63] 采用鸭式理论与适当的全球回报机制相结合。这是现在一个被广泛接受的解释网游; 参见, 例如, [5,8, 14, 16, 27, 38, 54, 56, 60] 和当前审核 [10]。

如下章节的轮廓: 在 Sect.3.2 我们回顾与特别强调鸭理论任意尺寸的几何奇异摄动理论。在 Sect.3.3 我们回顾兴奋的系统。我们专注于那些无论是分段恒定或平滑变化的外部驱动器。前者模型瞬时 (快) 改变而后来的模型平滑 (慢) 的变化。然后, 我们勾勒出奇异摄动系统和非自治 (多尺度) 系统的理论之间的关系。特别是, 我们显示鸭理论如何可用于解释平滑动态通过识别折叠鞍型作为激发的神经元的激发阈值歧管的鸭迫使协议兴奋性。几何理论应用于神经元和生物物理模型。最后, 我们的结论在 Sect.3.4。备注 3.1。第 3.2 节提供的几何奇异扰动理论的全面审查和假设如在 [23] 发现动态系统理论固体背景。虽然几何奇异摄动理论的基本观点是众所周知的数学生物学/神经科学界, 在本节介绍的理论似乎在某些点过技术和/尔特。我们表明, 这些读者跳过 (部分一节), 并通过 Sect.3.3 上兴奋看完探索必要的理论依据。尽管如此, 我们希望很多读者会明白的介绍材料的严密性和普遍性。

### 3.2 几何奇异摄动理论

我们的重点是微分方程的一个系统, 具有形式的明确时间尺度上拆分

$$\begin{aligned} w' &= \varepsilon g(w, v, \varepsilon) \\ v' &= f(w, v, \varepsilon) \end{aligned}$$

其中  $(w, v)$  是状态空间变量且. 变量  $v = (v_1, v_2, \dots, v_m)$  被表示快速, 变量  $w = (w_1, w_2, \dots, w_k)$  被表示为慢,  $d/dt$  表示时间导数图 1 是编码慢速和快速变量之间的时间尺度分离一个小的正参数。系统 (3.1)  $\tau = \varepsilon t$  变换以

$$\begin{aligned} w' &= g(w, v, \varepsilon) \\ \varepsilon v' &= f(w, v, \varepsilon) \end{aligned}$$

其中点表示时间导数  $d/dt$  分别 (3.2) 系统 (3.1) 是拓扑等价和解决方案通常由慢速和快速段反射一个时间刻度或其它的主导地位的混合物。我们分别 (3.2) 是指 (3.1) 作为单独一个扰动系统。作为  $\varepsilon \rightarrow 0$ , (3.1) 收敛的过程中快速段的轨迹到  $m$  维层的解决方案 (或快速) 问题

$$\begin{aligned} w' &= 0 \\ v' &= f(w, v, 0) \end{aligned}$$

而在缓慢段的 (3.2) 的轨迹收敛于解

$$\begin{aligned} w' &= g(w, v, 0) \\ 0 &= f(w, v, 0) \end{aligned}$$

这就是所谓的减少 (或慢) 的问题  $k$  维微分代数问题。几何奇异扰动理论 [17, 32] 使用这些低维

子系统 (3.3) 和 (3.4), 以预测的完整  $(k+m)$  的动态/维系统 (3.1) 或 (3.2) 为  $\varepsilon > 0$ 。

### 3.2.1 层问题

首先, 我们着眼于层问题 (3.3)。需要注意的是慢变量  $w$  分别在这限制了系统参数。

**定义 3.1** 该集  $S := \{(w, v) | f(w, v, 0) = 0\}$

是一组 (3.3) 平衡的。一般来说, 这种集合  $S$  定义一个  $k$  维流形, 即雅可比  $D(w, v)$  求值沿着  $S$  具有满秩的, 我们把它称为临界歧管。

**备注 3.2** 集合  $S$  可能是有限多  $k$  维流形的结合。对于关键的歧管也保持了这样一组的所有定义。由于我们假定  $f$  是平滑, 这意味着在关键歧管是微分流形。奇异摄动系统的基本分类是通过所述层问题 (3.3) 的临界歧管  $S$  的特性给出。

**定义 3.2** 一个子集  $S_h \subseteq S$  被称为正常双曲如果所有  $(w, v) \in S_h$  分别的层的问题, 即是双曲平衡, 雅可比相对于所述快速变量  $V$ , 表示为  $D_v f$ , 具有实部为零没有特征值。

- 我们称之为常双曲集  $S_a \subseteq S$  即吸引如果  $D_v f$  的所有层问题描述对这一组的流动。
- $S_r \subseteq S$  被称为排斥如果  $D_v f$  的所有特征值都为。
- 若  $S_s \subseteq S$  是正常双曲既不吸引也不排斥, 我们说这是马鞍形。

对于常双曲歧管中文  $S_h \subseteq S$ , 我们有沿中文  $D_v f$  的特征值的均匀分裂成两个组, 即, 对于每个  $p \in S_h$  小时雅可比  $D_v f$  具有亩特征值与具有负实部, 其中  $m_u$  毫秒米正实部和  $m_u + m_s = m$  特征值。这使我们能够确定关键歧管中文的局部稳定和不稳定流形

**定义 3.3** 由  $W_{loc}$  表示的临界歧管中文的局部稳定的和不稳定的歧管  $S_h$ , 分别是  $W_{loc}(S_h)$

$$W_{loc}^s(S_h) = \cup W_{loc}^s(p), W_{loc}^u(S_h) = \cup W_{loc}^u(p),$$

歧管  $W_{loc}^s(p), W_{loc}^u(p)$  / 快速形成纤维的家庭 (称为快速纤维化或叶理) 用  $W_{loc}^s(S_h), W_{loc}^u(S_h)$ 。

$W_{loc}^s(S_h)$  / 为  $k + m_s$  和;  $W_{loc}^u(S_h)$  是  $k + m_u$ 。

奇异扰动问题通常双曲歧管的几何理论被称为 Fenichel 理论[17, 32]。这个理论可以保证正常双曲歧管, 临近  $S_h \subseteq S$  的持续性  $W_{loc}^u(S_h)$  相应的局部稳定和不稳定流形密切  $W_{loc}^s(S_h)$  如下:

**定理 3.1** (Fenichel 的定理 1, 比照[17,32])。给定的系统 (3.1) 以  $f, g \in C^\infty$ 。假设  $\varepsilon \rightarrow 0$  是一个紧凑通常双曲歧管, 可能具有边界。然后  $\varepsilon \rightarrow 0$  足够小的下式成立:

(i) 对于任何  $r < \infty$  时, 存在一个  $C^r$  平滑歧管时, 流程 (3.1), 即  $C^r O(\varepsilon)$  / 临近  $S_h$  轰下局部不变的。

(ii) 对于任何  $r < \infty$ , 存在  $C^r$  平滑稳定和不稳定的歧管。

$$W_{loc}^s(S_{h,\varepsilon}) = \cup W_{loc}^s(p_\varepsilon), W_{loc}^u(S_{h,\varepsilon}) = \cup W_{loc}^u(p_\varepsilon),$$

流 (3.1) 下局部不变, 分别被  $C^r O(\varepsilon)$  接近至  $W_{loc}^s(S_{h,\varepsilon}), W_{loc}^u(S_{h,\varepsilon})$ 。

**备注 3.3**  $S_{h,\varepsilon}$  在一般情况下, 不是唯一的, 但是  $S_{h,\varepsilon}$ , 在于呈指数接近“彼此, 即, 所有的  $r$ -射流被唯一地确定。

**备注 3.4** 我们假设一个紧凑的, 简单的连接,  $k$  维光滑流形与边界意味着它的边界是  $k-1$  维平滑流形紧凑歧管具有结合称为过度流动不变的, 如果歧管内的矢量场正切于歧管和沿边界它指向到处向外。Fenichel 定理的证明是基于这个定义。

### 3.2.1.1 折叠临界流形

普通双曲在  $S$  上的点失败, 其中  $D_v f$  已经 (至少) 一个特征值与实部为零, 即分叉在层问题的参数集  $W$  的变化下发生。一般地, 这样的点是奇点理论[59]。

**定义 3.4** (3.2) 的 (局部地) 折叠的奇异摄动系统的临界歧管  $S$  (3.5), 如果存在一个集合  $F$ , 其形成一个  $k-1$  在  $k$  维临界歧管歧管  $S$  按定义

$$F := \{(w, v) \mid f(w, v, 0) = 0, rk(D_v f)(w, v, 0) = m-1, \\ l[(D_w^2 f)(w, v, 0)(r, r,)] \neq 0, l[(D_w f)(w, v, 0)] \neq 0\}$$

与相应的左, 右空向量  $l$  和  $r$  雅可比  $D_v f$  的河集合  $F$  表示临界歧管的折点。

阿倍对应于层的问题, 其是一个动力系统的一般余维酮分岔的一个鞍节点分支。

### 3.2.2 降维问题

(3.4) 是一个差分代数问题, 并介绍了慢变量瓦特限制到临界歧管  $S$  结果的演化,  $S$  限定了两个子系统之间的接口 (3.3) 和 (3.4)。

**定义 3.5** 鉴于减少的问题 (3.4)。对临界歧管  $S$  (3.5) 的矢量场是

$C^1$  映射  $g: S \rightarrow R^k$ , 其中  $g(w, v) \in T_{(w, v)} S, (w, v) \in S$ 。

换句话说, 减小的矢量场 (3.4) 必须是在切丛临界歧管  $S$  的  $TS$  的总 (时间) 衍生物  $f(w, v, 0) = 0$  胜义论坛切线向量; 被约束到切丛  $TS$ 。这导致降低的问题 (3.4) 以下表示:

$$\dot{w} = g(w, v, 0) \\ -D_v f \dot{v} = (D_w f g)(w, v, 0)$$

其中  $(w, v) \in S$ 。设  $adj D_v f$  分别表示的伴随矩阵  $D_v f$  是  $D_v f$  的辅因子矩阵的转置,  $adj. (D_v f) / D_v f = \det(D_v f) I$

**备注 3.5** 在这种情况下米  $m=1, D_v f = \det D_v f = \frac{\partial f}{\partial v} = f_v$  是一个标量和  $adj(D_v f) := 1$ 。注意的方阵的伴随两个被很好地定义正规和奇异矩阵。这是相对于其仅在常规情况下所定义的正方形矩阵的逆矩阵的定义。

我们应用  $adj. (D_v f)$  到第二等式的两边在 (3.9), 以获得

$$\dot{w} = g(w, v, 0) \\ -\det(D_v f) \dot{v} = adj(D_v f) D_w f g(w, v, 0)$$

其中  $(w, v) \in S$  系统 (3.10) 提供了在任何 (本地) 原始降低问题 (3.4) 的表示的坐标上, 歧管  $S$  控制图。

**备注 3.6** 坐标上的  $n$  维光滑流形  $S$  控制图是一对  $(U: \phi)$ , 其中  $U$  是  $S$  和的开子集是从  $\phi: U \rightarrow \tilde{U}$  微分同胚到打开集  $\tilde{U} = \phi(U) \subset R^k$ 。一个众所周知的 (通常使用) 的例子是一个平滑函数的曲线

通过  $\{(x, y) \in R^n \times R^k : x \in U, y = F(x)\}$ 。

假设临界歧管  $S$  是通常双曲线, 即  $D_v f$  具有满秩的所有  $(w, v) \in S$  的隐函数定理意味着  $S$  被给定为一个曲线图  $v = h(w)$ 。换句话说,  $S$  可以由慢可变基  $w \in R^k$  给出  $K$  单个图表中表示。在  $S_h$  将降低问题 (3.10), 然后该坐标图中由下式给出

$$\dot{w} = g(w, h(w), 0)$$

Fenichel 理论[17,32]保证在  $S_h$  的缓慢流动的持久性; 接近的以下列方式中文所述减少的流量:

**定理 3.2** (Fenichel 定理 2, 比照[17,32])。给定的系统 (3.1)  $f, g \in C^\infty$ 。假设  $S_h \subset S$  是一个紧

通常双曲歧管，可能具有边界。然后  $\varepsilon > 0$  足够小，定理 3.1 (i) 中，保持并如下：

(iii) 在  $S_{h,\varepsilon}$  将缓慢流动收敛于在  $S_h$  小时减少的流量为  $\varepsilon \rightarrow 0$ 。

$S_h$  是曲线图  $v = h(w)$  它遵循中文也是图  $S_{h,\varepsilon}$ ；对于足够小  $\varepsilon \ll 1$ 。因此在  $S_{h,\varepsilon}$  缓慢流动满足

$$\dot{w} = g(w, h(w, \varepsilon), \varepsilon)$$

而我们面对的是在  $S_h$  的正则摄动问题；这是一个了不起的结果。因此，我们有

**推论 3.1** 减小的问题 (3.11) 的双曲线平衡持续为足够小的全部问题 (3.2) 的双曲线均衡  $\varepsilon \ll 1$ 。对于， $\varepsilon > 0$ 。

**定理 3.3** (Fenichel 定理 3，参见[17])。给定的系统 (3.1)  $f, g \in C^\infty$ 。假设  $S_h \subseteq S$  是一个紧凑通常双曲歧管，可能具有边界。然后  $\varepsilon > 0$  足够小，定理 3.1 (ii) 保持并如下：

(iv)  $\{W_{loc}^s(p_\varepsilon)\}$  是 (正) 不变，即  $W_{loc}^s(p_\varepsilon)t \subset W_{loc}^s(p_\varepsilon t)$

(v)  $\{W_{loc}^u(p_\varepsilon) | p_\varepsilon \in S_{h,\varepsilon}\}$  是 (负) 不变，即  $W_{loc}^u(p_\varepsilon)t \subset W_{loc}^u(p_\varepsilon t)$

这个定理意味着，在稳定流形  $\{W_{loc}^s(p_\varepsilon)\}$  的轨迹的指数衰减；朝向其对应的碱点  $p_\varepsilon \in S_{h,\varepsilon}$  从未受扰动的情况下继承。同样是在落后的时候真正在不稳定流形的轨迹  $W^u(S_{h,\varepsilon})$  总结于下：

**定理 3.4** (Fenichel 定理 4，比照[17,32])。上界重新  $\alpha_s < 0$ ， $\text{Re } \lambda_i < \alpha_s < 0, i=1, \dots, m_s$ ，对于临界歧管中文的稳定特征值。存在一个常数  $S_h$ ，使得  $\tau_s > 0$  如果然后

$$\|q_\varepsilon t - p_\varepsilon t\| \leq k_s \exp(\alpha_s t)$$

如果我们假设  $S_h = S_a$  是那么吸引通常双曲歧管 Fenichel 理论意味着系统 (3.2) 的动态完全描述 (一些短时间之后) 通过动力学上的  $k$  维慢歧管  $S_a$  其领头阶可以通过  $S$  上的简化的流被完全确定。这一结果证明某些模型减少技术通常在生化反应的数学生物学文献中找到。

### 3.2.2.1 折叠临界流形上的精简问题

类似于正常双曲线情况下，临界歧管  $S$  的 (本地) 图表示用于分析在折叠临界歧管的情况下， $k$  维降低问题 (3.10)。从折叠临界歧管的定义 (3.8) 如下为存在 (至少) 一个慢变量  $w_j, j = \{1, \dots, k\}$  的，不失一般性，让  $w_1$  是这种缓慢变化的。一个随后能够由  $D_v f$ ，以取代一系列 (我们假设，不失一般性，该列是  $D_v f$  中，使得沿  $S$  (包括  $F$ ) 米。在方案  $D_v f$  分别，隐函数定理然后意味着  $S$  是 (局部地) 一个图形。在方案  $D_v f$ ，结合小号引线的这个图表示于缩小的投影。

## 3.3 结论

神经生理学和动力系统之间的协同增长。

数学方法的抽象和概括可能导致的鉴定和深刻的理解，有节奏的常见的数学结构，兴奋的级细胞在今时今日研究了相当数量的挑战动力系统领域。我们面临着要来试图理解动力，刺激，耦合，以及在网络模型同步模式根本性的挑战。神经网络的创建时空格局，自发或驱动，其中神经调节重塑的方式或完全改变这些模式的能力是理解神经动力学杰出的兴趣。

从动力系统理论，神经动力学的概念和技术的应用不断成熟，尤其是固定的节奏和稳态吸引。同时，有越来越多的认识到，瞬态动力学发挥重要的生理作用。神经元[18,29,52]和网络的兴奋是

瞬态动力学的主要例子，特别是作为响应短暂的还是非固定的时变输入。在鸭翼理论[26,63,64]最近的发展对于理解建模为多个非自治时间尺度系统中，这些瞬态动力学提供了一个新的方向。它由一个增加的相空间尺寸组成，众所周知，非自治系统可以看作是扩展的自治系统。关键的观察结果是折叠的奇点仍然良好限定的，而非受迫性系统的平衡不会在扩展的系统存在。因此，前翼有显著塑造方案的性质非自治多时间尺度系统的潜力。我们想强调的观点这重要的一点。归纳起来的意思是，折叠的奇点和相关的鸭嘴在多个尺度问题中产生局部瞬态“吸引”状态。This 是由于这样的事实，在折叠的奇点会达到和通过在有限时间缓慢这些折叠奇点的吸引域的轨迹；折叠奇点不是平衡状态。在神经元兴奋性的上下文中并且如图[64]，我们确定折叠鞍型的鸭翼作为烧成阈歧管。我们已经证明在 I 型的不同行为制度比较秒杀神经元模型的动态这种结构的作用，II 和 III 型兴奋性。对于 II 和 III 我们已经发现和表征刺激的特点是导致尖峰产生瞬态刺激，最引人注目的是刺激必须上升速度不够快的激励。动态迫使有能力创造折叠奇点形成这些有效或改变全球回报机制的潜力。因此，动态迫使其当地吸引美国可以通过全球机制达成确定的具体性质。这种观点具有诸如听觉脑干神经元[42]，造型异丙酚[41, 44]和细胞钙动力学[26]在可兴奋生理系统的分析产生深远的影响。从数学的角度来看，该时间是锻造（更多）理论[36,37]和几何奇异扰动理论[17,32]“成熟”。

## 致谢

这项工作是由美国国立卫生研究院资助 DC008543-01 (JR) 和由 ARC 授予 FT120100309 (MW) 的部分资助。MW 要感谢的因采尔讨论会的组织者的热情接待和财政支持。

## 参考文献

1. R. Amir, M. Michaelis, M. Devor, Burst discharge in primary sensory neurons: triggered by subthreshold oscillations, maintained by depolarizing afterpotentials. *J. Neurosci.* 22, 1187 - 1198 (2002)
2. E. Benoît, J. Callot, F. Diener, M. Diener, Chasse au canard. *Collectanea Math.* 31 - 32, 37 - 119 (1981)
3. E. Benoît, Systèmes lents-rapides dans  $R^3$  et leur canards. *Asterisque* 109 - 110, 159 - 191 (1983)
4. A. Borisyuk, J. Rinzel, Understanding neuronal dynamics by geometric dissection of minimal models, in *Models and Methods in Neurophysics*, Proc. Les Houches Summer School 2003, (Session LXXX), ed. by C. Chow, B. Gutkin, D. Hansel, C. Meunier, J. Dalibard (Elsevier, 2005), pp. 19 - 72. ISBN:978-0-444-51792-0
5. M. Brøns, T. Kaper, H. Rotstein, Focus issue: mixed mode oscillations: experiment, computation, and analysis. *Chaos* 18, 015101 (2008), 1 - 4
6. M. Brøns, M. Krupa, M. Wechselberger, Mixed mode oscillations due to the generalized canard phenomenon. *Fields Inst. Comm.* 49, 39 - 63 (2006)
7. P. De Maesschalck, F. Dumortier, Slow-fast Bogdanov-Takens bifurcations. *J. Differ. Equat.* 250, 1000 - 1025 (2011)
8. P. De Maesschalck, F. Dumortier, M. Wechselberger, Special issue on bifurcation delay. *Discrete Cont. Dyn. Sys. S* 2(4), 723 - 1023 (2009)
9. P. De Maesschalck, M. Wechselberger, Unfolding of a singularly perturbed system modelling type I excitability, preprint (2013)
10. M. Desroches, J. Guckenheimer, B. Krauskopf, C. Kuehn, H. Osinga, M. Wechselberger, Mixed-mode oscillations with multiple time-scales. *SIAM Rev.* 54, 211 - 288 (2012)
11. M. Desroches, M. Krupa, S. Rodrigues, Inflection, canards and excitability threshold in

- neuronal models. *J. Math. Biol.* 67(4), 989 – 1017 (2013)
12. C. Dickson, J. Magistretti, M. Shalinsky, E. Fransen, M. Hasselmo, A. Alonso, Properties and role of  $I(h)$  in the pacing of subthreshold oscillations in entorhinal cortex layer II neurons. *J. Neurophysiol.* 83, 2562 – 2579 (2000)
  13. E. Doedel, A. Champneys, T. Fairgrieve, Y. Kuznetsov, B. Sandstede, X. Wang, AUTO 97: continuation and bifurcation software for ordinary differential equations (with HomCont)
  14. J. Drover, J. Rubin, J. Su, B. Ermentrout, Analysis of a canard mechanism by which excitatory synaptic coupling can synchronize neurons at low firing frequencies. *SIAM J. Appl. Math.* 65, 65 – 92 (2004)
  15. F. Dumortier, R. Roussarie, Canard cycles and center manifolds. In: *Memoirs of the American Mathematical Society*, 577 (1996)
  16. B. Ermentrout, M. Wechselberger, Canards, clusters and synchronization in a weakly coupled interneuron model. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 8, 253 – 278 (2009)
  17. N. Fenichel, Geometric singular perturbation theory. *J. Differ. Equat.* 31, 53 – 98 (1979)
  18. R. FitzHugh, Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. *Bull. Math. Biophys.* 7, 252 – 278 (1955)
  19. R. FitzHugh, Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations. *J. Gen. Physiol.* 43, 867 – 896 (1960)
  20. R. FitzHugh, Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.* 1, 455 – 466 (1961)
  21. R. FitzHugh, Anodal excitation in the Hodgkin-Huxley nerve model. *Biophys. J.* 16, 209 – 226 (1976)
  22. J. Guckenheimer, Singular Hopf bifurcation in systems with two slow variables. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 7, 1355 – 1377 (2008)
  23. J. Guckenheimer, P. Holmes, *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields* (Springer, New York, 1983)
  24. J. Guckenheimer, M. Wechselberger, L.-S. Young, Chaotic attractors of relaxation oscillators. *Nonlinearity* 19, 709 – 720 (2006)
  25. Y. Gutfreund, Y. Yarom, I. Segev, Subthreshold oscillations and resonant frequency in guinea-pig cortical neurons: physiology and modelling. *J. Physiol.* 483, 621 – 640 (1995)
  26. E. Harvey, V. Kirk, H. Osinga, J. Sneyd, M. Wechselberger, Understanding anomalous delays in a model of intracellular calcium dynamics. *Chaos* 20, 045104 (2010)
  27. E. Harvey, V. Kirk, J. Sneyd, M. Wechselberger, Multiple timescales, mixed-mode oscillations and canards in models of intracellular calcium dynamics. *J. Nonlinear Sci.* 21, 639 – 683 (2011)
  28. G. Hek, Geometric singular perturbation theory in biological practice. *J. Math. Biol.* 60, 347 – 386 (2010)
  29. A.L. Hodgkin, The local electric changes associated with repetitive action in a non-medullated axon. *J. Physiol.* 107, 165 – 181 (1948)
  30. A.L. Hodgkin, A.F. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117, 500 – 544 (1952)
  31. E. Izhikevich, *Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting*, Computational Neuroscience (MIT Press, Cambridge, MA, 2007)
  32. C.K.R.T. Jones, Geometric singular perturbation theory, in dynamical systems. *Springer Lect. Notes Math.* 1609, 44 – 120 (1995)

33. T. Kaper, An introduction to geometric methods and dynamical systems theory for singular perturbation problems. *Proc. Symp. Appl. Math.* 56, 85 - 131 (1999)
34. J. Keener, J. Sneyd, *Mathematical Physiology* (Springer, New York, 1998)
35. S. Khosrovani, R. van der Giessen, C. de Zeeuw, M. de Jeu, In vivo mouse inferior olive neurons exhibit heterogeneous subthreshold oscillations and spiking patterns. *PNAS* 104, 15911 - 15916 (2007)
36. P.E. Kloeden, C. Pötzsche, *Nonautonomous Dynamical Systems in the Life Sciences*, Chap.1 (Springer, Heidelberg, 2013)
37. P.E. Kloeden, M. Rasmussen, *Nonautonomous Dynamical Systems* (American Mathematical Society, Providence, 2011)
38. M. Krupa, N. Popovic, N. Kopell, H. Rotstein, Mixed-mode oscillations in a three time-scale model for the dopaminergic neuron. *Chaos* 18, 015106 (2008)
39. M. Krupa, P. Szmolyan, Relaxation oscillations and canard explosion. *J. Differ. Equat.* 174, 312 - 368 (2001)
40. M. Krupa, M. Wechselberger, Local analysis near a folded saddle-node singularity. *J. Differ. Equat.* 248, 2841 - 2888 (2010)
41. M. McCarthy, N. Kopell, The effect of propofol anesthesia on rebound spiking. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 11, 1674 - 1697 (2012)
42. X. Meng, G. Huguet, J. Rinzel, Type III excitability, slope sensitivity and coincidence detection. *Discrete Cont. Dyn. Syst. A* 32, 2729 - 2757 (2012)
43. A. Milik, P. Szmolyan, H. Löffelmann, E. Gröller, The geometry of mixed-mode oscillations in the 3d-autocatalator. *Int. J. Bifurcat. Chaos* 8, 505 - 519 (1998)
44. J. Mitry, M. McCarthy, N. Kopell, M. Wechselberger, Excitable neurons, firing threshold manifold and canards. *J. Math. Neurosci.* 3, 12 (2013)
45. J.S. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa, An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE* 50, 2061 - 2070 (1962)
46. C. Morris, H. Lecar, Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J.* 35, 193 - 213 (1981)
47. C. Del Negro, C. Wilson, R. Butera, H. Rigatto, J. Smith, Periodicity, mixed-mode oscillations, and quasiperiodicity in a rhythm-generating neural network. *Biophys. J.* 82, 206 - 14 (2002)
48. S. Prescott, Y. de Koninck, T. Sejnowski, Biophysical basis for three distinct dynamical mechanisms of action potential initiation. *PLoS Comput. Biol.* 4(10), e1000198 (2008)
49. R. O' Malley, *Singular Perturbation Methods for Ordinary Differential Equations* (Springer, New York, 1991)
50. M. Rasmussen, Attractivity and bifurcation for nonautonomous dynamical systems, *Lecture Notes in Mathematics*, vol. 1907 (Springer, Heidelberg, 2007)
51. J. Rinzel, Excitation dynamics: insights from simplified membrane models. *Fed. Proc.* 44, 2944 - 2946 (1985)
52. J. Rinzel, G. Ermentrout, Analysis of neural excitability and oscillations, in *Methods in Neuronal Modelling: From Synapses To Networks*, 2nd edn., ed. by C. Koch, I. Segev (MIT Press, Cambridge, MA, 1998), pp. 251 - 291
53. J. Rothman, P. Manis, The roles potassium currents play in regulating the electric activity of ventral cochlear nucleus neurons. *J. Neurophysiol.* 89, 3097 - 3113 (2003)
54. H. Rotstein, M. Wechselberger, N. Kopell, Canard induced mixed-mode oscillations in a medial



- enorhinal cortex layer II stellate cell model. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 7, 1582 – 1611 (2008)
55. J. Rubin, D. Terman, Geometric singular perturbation analysis of neuronal dynamics, in *Handbook of Dynamical Systems*, vol. 2, ed. by B. Fiedler (Elsevier Science B.V., Amsterdam, 2002)
56. J. Rubin, M. Wechselberger, Giant Squid - Hidden Canard: the 3D geometry of the Hodgkin Huxley model. *Biol. Cyb.* 97, 5 – 32 (2007)
57. P. Szmolyan, M. Wechselberger, Canards in  $\mathbb{R}^3$ . *J. Differ. Equat.* 177, 419 – 453 (2001)
58. P. Szmolyan, M. Wechselberger, Relaxation oscillations in  $\mathbb{R}^3$ . *J. Differ. Equat.* 200, 69 – 104 (2004)
59. F. Takens, Constrained equations; a study of implicit differential equations and their discontinuous solutions, in *Structural stability, the theory of catastrophes, and applications in the sciences. Lecture Notes in Mathematics*, vol. 525 (Springer, Berlin/New York, 1976)
60. T. Vo, R. Bertram, J. Tabak, M. Wechselberger, Mixed-mode oscillations as a mechanism for pseudo-plateau bursting. *J. Comp. Neurosci.* 28, 443 – 458 (2010)
61. M. Wechselberger, Existence and bifurcation of canards in  $\mathbb{R}^3$  in the case of a folded node. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 4, 101 – 139 (2005)
62. M. Wechselberger, Canards. *Scholarpedia* 2(4), 1356 (2007)
63. M. Wechselberger, À propos de canards (Apropos canards). *Trans. Am. Math. Soc.* 364, 3289 – 3309 (2012)
64. S. Wieczorek, P. Ashwin, C. Luke, P. Cox, Excitability in ramped systems: the compost-bomb instability. *Proc. R. Soc. A* 467, 1243 – 1269 (2011)
65. W. Zhang, V. Kirk, J. Sneyd, M. Wechselberger, Changes in the criticality of Hopf bifurcations due to certain model reduction techniques in systems with multiple timescales. *J. Math. Neurosci.* 1, 9 (2011)