

# 为什么起搏频率会影响心肌生产早期后除极的：一种解释揭示的最小型号的慢-快分析

Theodore Vo and Richard Bertram

数学，佛罗里达州立大学塔拉哈西，佛罗里达州 32306，USA 教研室

数学神经科学和分子生物物理学，佛罗里达州立大学塔拉哈西，佛罗里达州 32306，USA 教研室

(收稿 2019 年 3 月 13 日;上线 2019 年 7 月)

早期后除极 (EADS) 是在已在响应已经观察到许多药理学剂和疾病状况的心肌病理电压振荡。相-2 除极动作电位的平台期期间包括小的电压波动，通常是其中的动作电位是细长的条件下进行。虽然单个细胞的行为，违约风险暴露可导致组织层次不齐。多少是目前已知的关于生物物理机制 (即离子通道和细胞内  $Ca^{2+}$  存储的角色) 的各种形式的违约风险暴露的，由于部分地数学模型的开发和分析。这包括慢快速分析的应用程序，它利用在系统中固有的时间刻度的分离，以简化其分析。我们借此进一步，采用一个最小的三维模型以证明相-2 除极是形成在附近鸭翼的折叠节点奇点。这使得我们可以预测，对于给定参数组产生违约风险暴露的数量，并促进参数改变或抑制 EAD 生产提供指导。通过这种方法，我们证明为什么周期性的刺激，如完整心脏发生，当在低频率时，我们应用也解释复杂的交替动力的来源，可以用中频刺激发生，优先促进 EAD 生产在不同的违约风险暴露的数目产生每个脉冲。这些启示从折叠节点奇点的理解自然脱落，但难以从单独违约风险暴露的生物物理机制的知识搜集。因此，了解卡纳德机制是已经发展了多年的实验和计算研究的生物物理机制的理解的有益补充。

DOI: 10.1103/PhysRevE.99.052205

## 引言

在正常的心脏，每次心跳与动作电位 (AP) 相关联。心脏 AP 由其中的电压升高去极化相;这是与细胞膜的  $K^+$  和  $Ca^{2+}$  瞬时增加的渗透性相关联。的去极化阶段之后是一个复极化的静息膜电位，与渗透性增加至  $K^+$  离子相关联。这些变化的膜电位导致的一系列事件导致心脏肌肉收缩，允许通过身体的血液抽出。早期后除极 (EADS) 是其中 AP 是细长的 (图 1) 的条件下在心脏 AP 的复极化阶段在心脏肌肉细胞 (心肌细胞) 观察到的病理的电压振荡。除极可以通过低钾血症 [1,2]，以及氧化应激 [3] 来诱导。他们还常常药物给药后观察到的  $K^+$ ，钠离子，或  $Ca^{2+}$  离子通道 [2,4-11] 行为。这些药物引起的除极可导致室性心动过速 [5,12,13]。在  $Na^+$  和  $K^+$  通道的遗传缺陷是延长动作电位时程也可能导致违约风险暴露的增加速度和突然死亡 [14] 的风险。除极已与长 QT 综合征 [9] 相关联，并且长期被认为是在心电图 [15] 室性早搏 (PVC 的) 的产生的机构。不同的室性心律失常，包括尖端扭转型室，被认为是由向 EADS [9,16-18] 所产生的 PVC 开始。即，在肌细胞水平除极有牵连的主要机制在获取和先天性长 QT 综合征组织水平促进心律失常，包括多形性室性心动过速和心室纤颤 [5,19,20]。

在这项研究中，我们调查从另一透视正在查看该现象作为一个能够在动力系统的角度来理解，补充在离子电流的语言表达的生物物理透视除极。当作为发生由于扭曲和相互作用控制该系统的流动几何结构一个多时间尺度观察时，它变得可能确定条件促进除极，并且可以执行动作，以消除它们。为何在该小区所刺激的频率是在确定是否发生除极重要也变得明显，并且如果是的话，多少会有 (从而扩展 AP 的持续时间)。许多数学模型已经在细胞水平上构建了学习违约风险暴露 [2,21-24] 的起源。这些确认的向内的  $Ca^{2+}$  电流增加的重要性，并在生产除极的外向  $K^+$  电流降低。他们还证实的即再活化  $Ca^{2+}$  电流 EAD 生产 [1,24] 的一个关键要素。在组织水平上建模也已完成，在这种情况下，了解 EAD 传播，同步和心律失常 [25-28] 的起源。这表明，在细胞水平上违约风险暴露可能导致在组织水平上性心律失常的研究，如已提出的实验研究。

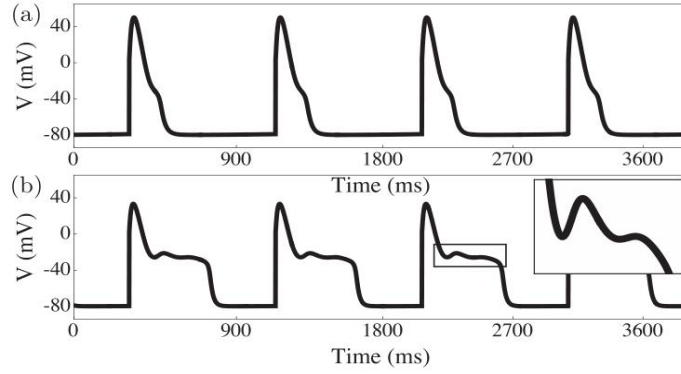


图 1.代表的 (a) 健康的 AP 和与模型中的心肌细胞[系统 1]除极 (b) 中的 AP。期间延长 AP 的复极化阶段发生除极。

用于理解可激发系统的模型,如心肌细胞中隔离系统变量成在快速时间标度的那些改变的行为的有用的分析技术和那些变化对一个缓慢的时间尺度,然后分析这两个子系统及其相互作用[29]。这种缓慢的快速分析已经被用于理解除极的起源,使用其中两个变量被视为“快”,一个作为处理的三变量模型“慢”。结果表明,除极可以经由延迟亚临界出现快子系统[23,30]的 Hopf 分支。这说明,同时提供的见解,在其描述能力的限制。例如,它提供了对可能发生除极参数集的有限信息,并且它不允许一个预测被确实发生时产生的除极的数量。

最近,已证实除极可以归因于折叠节点奇点及其相关的鸭翼轨道[31]。这与心脏的 AP 相同的三个变量模型完成,但现在处理一个变量,快和其他两个一样慢。这种分裂提供了一种用于不具备的 1-慢-2-快速分裂的见解的潜力,如在[31]和在集中于垂体细胞[32]的电破裂早期出版物证明。特别地,一个鸭翼折叠节点充当相和参数空间的边界,分离具有不同的旋转特性的轨道。折叠节点奇点是由这些鸭翼的存在可以被确定并且它们的属性中计算出的装置。因此,通过跟踪折叠节点及其相关联的鸭翼,它能够确定,其中除极发生的参数空间区域。心肌细胞是,在生理环境,受到来自上游心脏细胞周期性激励,起源于窦房结。现有的实验和模拟研究已经表明,除极在低起搏频率高于在高频率[2,24,33]更容易发生。在中间频率的动力学是复杂的,包括交替的,在每个不同的刺激了 EADS 号码,一个行为描述为“动力乱”[2,23]。这篇文章的主要目的是为这些现象的理解。为了实现这一目标,我们采用文献[2]开发,最近在[31]采用相同的最小心脏 AP 模式,并申请 2 慢 1-快速分裂。我们表明,细胞模型的周期性刺激的效果可以用精确的理论鸭[34-36]可以理解。尤其是,我们表明,刺激产生的违约风险暴露的数量取决于它注入轨迹相对于谣言,并与这方面的知识,我们证明为什么低频起搏有望产生更多的违约风险暴露比高频起搏。我们还表明,发生在中频起搏的“动力乱”的由来。最后,我们证明为什么抑制  $K^+$  通道的开放药物促进违约风险暴露,为什么违约风险暴露可以通过低血钾[1,2,5]可诱发。

## 模型

我们在心肌细胞研究了电活性的低维模型[2],

$$\begin{aligned}
 C_m \frac{dV}{dt} &= -(I_K + I_{Ca}) + I_{sti}, \\
 \frac{dn}{dt} &= \frac{n_\infty - n}{t_n} \\
 \frac{dh}{dt} &= \frac{h_\infty - h}{t_h}
 \end{aligned} \tag{1}$$

其中  $I_K$  是复极  $K^+$  电流,  $I_{Ca}$  是去极化的  $Ca^{2+}$  电流,  $I_{sti}$  是一个起搏刺激电流。

系统 (1) 不包括去极化的  $Na^+$  电流,因为它是在该 AP 的高原期间失活,且几乎不具有对 EADs

的影响 [37]。在这里， $V$  是跨膜电压， $n$  为  $K^+$  通道活化变量，和  $h$  灭活变量为 L-型  $Ca^{2+}$  通道。离子电流。

$$I_K = g_K n(V - V_K) \quad I_{Ca} = g_{Ca} m_\infty h(V - V_{Ca})$$

和刺激电流为系统提供了 1 毫秒持续时间和的方波脉冲  $40 \mu A/cm^2$  的振幅在由起搏周期长度 (PCL) 的频率集，

$$I_{stim} = 40 \sum_{k \in N} \{H(t - k \cdot PCL) - H(t - [k \cdot PCL + 1])\}$$

(这里 H 是 Heaviside 函数), 稳态激活和失活功能

$$x_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_x - V}{s_x}\right)}, h_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V - V_h}{s_h}\right)}$$

其中  $x \in \{M, N\}$ 。除非另有说明，所述参数被固定在表 I 中的值 (相同[2])。

该模型电池 (1) 具有两个不同的 AP 的形态: 常规 AP 和接入点与 EADS。我们使用法里数列小  $1^s$  以表示为小信号检测振幅的单个大振幅 AP 违约风险暴露。因此, 常规的 AP 被表示  $1^0$  和两个除极的 AP 被表示  $1^2$ 。更复杂的节奏使用这些法里数列的级联描述。例如, 周期性地显示出三个常规的 AP 随后单个 AP 具有两个除极节奏表示为  $(1^0)^3(1^2)$ 。

表 1. 在最小模型 (1) 使用的参数。

TABLE I. Parameters used in the minimal model (1).

Param	Value	Definition
$C_m$	0.5 $\mu F/cm^2$	Membrane capacitance
$g_{Ca}$	0.025 mS/cm <sup>2</sup>	Max conductance $Ca^{2+}$ channels
$g_K$	0.04 mS/cm <sup>2</sup>	Max conductance $K^+$ channels
$V_{Ca}$	100 mV	Reversal potential for $Ca^{2+}$
$V_K$	-80 mV	Reversal potential for $K^+$
$\tau_n$	300 ms	$K^+$ activation time const
$\tau_h$	80 ms	$Ca^{2+}$ activation time const
$V_m$	-35 mV	Voltage at midpoint of $m_\infty(V)$
$s_m$	6.24 mV	Slope parameter of $m_\infty(V)$
$V_n$	-40 mV	Voltage at midpoint of $n_\infty(V)$
$s_n$	5 mV	Slope parameter of $n_\infty(V)$
$V_h$	-20 mV	Voltage at midpoint of $h_\infty(V)$
$s_h$	8.6 mV	Slope parameter of $h_\infty(V)$

在这篇文章中的时间序列通过使用四阶龙格 - 库塔积分 (1) 中产生, 如在实施 XPP [38]。分岔图中使用数字延续软件 AUTO -07 P [39]计算的。在吸引和排斥的缓慢歧管, 以及鸭式布局的解决方案, 通过求解两点边界值问题也计算在 AUTO -07 P 上。我们参考[40,41]的详细信息, 慢流形和鸭式计算是如何实现的。

## 结果

我们现在提出文章的主要结果。首先, 我们证明了各种 (1) 在各种 PCLS, 包括定期的接入点, 与 EADS 的 AP 发挥, EAD 交替的 AP 形态。接下来, 我们表明, 违约风险暴露从鸭式布局的动态产生。类似的演示是由[31]提供, 但我们阐述 EADS 的如何出现的单元电容从 0 (即, 移动系统从单数的限制的距离) 增加, 并且我们证明旋转扇区如何确定的数量和欧洲宇航防务集团的持续时间。此外, 我们将演示如何药物抑制  $K^+$  通道或低钾性环境可以促进 EAD 生产。最后, 我们完全解释的各种 AP 和 EAD 形态在鸭诱导的混合模式振动的条件下各种 PCLS 表现出的。

### A. 动作电位的持续时间和与 PCL 的模型

电池 (1) 除极数的增加被夹带到所述周期性刺激; 对于表 I 中的参数集, 所述细胞表现出  $1^s$  的脉冲与由 PCL 期间集。对于小 PCLS (即, 高频脉冲) 时, 吸引为  $1^2$  节律[图图 2 (a)]。对于中间

PCLS ( $1240\text{ms} < \text{PCL} < 1435\text{ms}$ ) 时, 电池表现出复杂的 EAD 活性, 包括  $1^2 1^3$  交替[图图 2 (b)] 和  $1^2 (1^3)^3$  个节律[图图 2 (c)]。对于大 PCLS (即, 低频脉冲), 所述细胞是在一个  $1^3$  状态图。

图 2 (d) ]。

我们总结了模型细胞及其在图各种频率的周期性刺激响应的行为。图 2 (e) 所示。我们使用了动态归还协议[42], 其中该细胞是在一个固定的 PCL 节奏直到达到稳态, 动作电位持续时间 (APD) 和 PCL 之后进行记录。我们采取了 APD 是电池花费  $V > -70\text{mV}$  的时间。这种选择归还协议, 中, PCL 是 APD 的总和及舒张期的时间间隔的, 所以我们的分岔图编码归还曲线[即, APD 作为舒张间隔的函数的曲线具有如图所示的相同的定性特征。图 2 (e) ]。

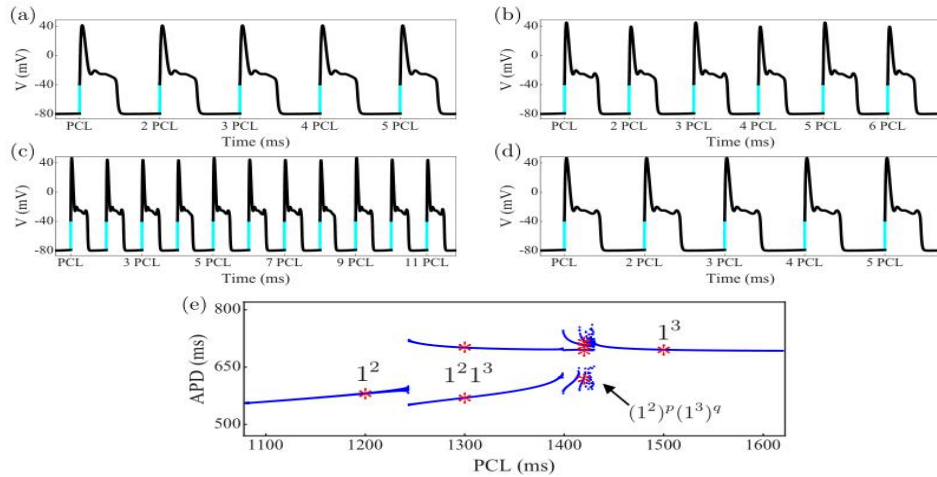


图 2. 动态下在 PCL 变化模型的心肌细胞 (1) (a) - (d) 中, 刺激脉冲处于“开”青色段期间。

吸引子显示了 (a)  $1^2$  的 AP 与 EADS 为  $\text{PCL} = 1200\text{ms}$ , (B)  $1^2 1^3$  交替为  $\text{PCL} = 1300\text{ms}$ , (C)  $1^2 (1^3)^3$  的 AP 与 EADS 为  $\text{PCL} = 1420\text{ms}$ , 以及 (d)  $1^3$  的 AP 与 EADS 为  $\text{PCL} = 1500$  毫秒。 (e) 中对 APD PCL 分岔图。有的 PCLS ( $1240\text{ms} < \text{PCL} < 1435\text{ms}$ ) 的中间带在其上具有吸引复杂 EAD 签名。红色标记指示与时间序列面板(a)-(d)。

分岔图显示, 周期性的刺激引发三种类型的行为。对于高和低频率的刺激, 该模型细胞分别是在纯粹  $1^2$  或  $1^3$  状态。在中间频率范围, 该模型单元具有形式  $(1^2)^p (1^3)^q$ , 其中  $p$  和  $q$  是整数的复杂签名。美联社签名成为过渡到  $1^3$  附近变得更复杂。这增加过渡附近的 AP 签名的复杂性是稳健的; 它发生在: (1) 广泛  $g_K$  和  $g_{Ca}$  和也已在其它强制基于电导心肌模型[2,23]观察。

## B. 违约风险暴露从鸭式布局的动态

我们现在表明, 负责违约风险暴露的动力机制是谣言出现。为了便于分析, 我们认为, (1) 无刺激。我们将证明, (1) 具有结构快慢, 使用此快慢分裂鉴定参与除极字符的几何铸造, 并表明折叠节点鸭翼产生除极, 并且这些前翼是在参数的鲁棒性。最后, 我们解释了为什么抑制  $K^+$  通道或低钾性环境有利于 EAD 生产。

### 1. 动力学演变

在多个时间尺度的一个关键发现是, 动态演变在多个时间尺度, 通过快速转换穿插缓慢的去极化或超极化时期。我们通过引入无量纲的变量,  $v$  和  $t_s$  这个多尺度结构, 通过

$$v = \frac{V}{k_V}, t_s = \frac{t}{k_t}$$

其中,  $k_V = 100mV$  以及  $k_t = \tau_n = 300ms$  的分别是参考电压和时间尺度。与这些重新定义尺度,

(1) 在没有任何刺激的变成了

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{dv}{dt_s} &= f(v, n, h), \\ \frac{dn}{dt_s} &= k_t \frac{n_\infty - n}{t_n} = g_1(v, n) \\ \frac{dh}{dt} &= k_t \frac{h_\infty - h}{t_h} = g_2(v, h) \end{aligned} \quad (2)$$

$$\text{有 } f(v, n, h) = -\bar{g}_K n (v - \bar{V}_K) - \bar{g}_{Ca} m_\infty h (v - \bar{V}_{Ca})$$

和  $\bar{g}_u = \frac{g_u}{g_{ref}}$  和  $\bar{V}_u = \frac{V_u}{k_V}$  分别代表分别表示钾离子和钙离子无量纲的电导和逆转电位。这里,  $g_{ref}$

是参考电导, 并且  $\varepsilon = \frac{C_m / g_{ref}}{k_t} \ll 1$  是电压和参考时间尺度的比率。在无量纲形式 (2) 重铸 (1)

的好处是, 它揭示了该模型中的时间尺度。电压快速 (时间刻度  $\frac{C_m}{g_{ref}} \approx 5ms$  为  $C_m = 0.5\mu F / cm^2$  的

$g_{ref} = 0.1mS / cm^2$ )。激活变量  $n$  是缓慢的 (时间刻度  $\tau_n = 80ms$ ), 并且失活变量,  $h$ , 是超慢 (时间刻度  $\tau_h = 300ms$ )。因此, (2) 是三时间尺度问题。

我们强调的是选择对于  $k_V$  中的具体数值和  $k_t$  没有在系统改变固有的慢-快结构。此外, 无量纲制剂 (2) 是用于慢速快速分析的必要手续。所有的情节和从几何分析结果将在原有的三维变量的角度来显示。

一种有效的方法来解决多尺度问题的分析是几何奇异扰动理论 (GSPT) [43-45]。我们的想法是一个缓慢的快速系统分解为低维慢速和快速子系统, 分析这些子系统, 并结合他们的信息了解的起源和原始模型的动态性能的 GSPT 方法, 然而, 只限于两个时间刻度 (即, 慢快) 的问题。在三时间尺度系统, 如 (2), 选择通常由:  $V$  族和  $n$  为“快”, 或组  $n$  和  $h$  为“慢”。

分组的  $V$  和  $n$  的速度快, 和处理过的  $h$  作为慢[2]的以前的研究。在该 1 缓慢-2-快速的方式, 除极出现由于 ( $V$ ,  $n$ ) 子系统的去极化稳态经由 Hopf 分岔导致它们在一个同宿分岔[23,27,46]破坏振荡失去稳定性。虽然这种机制是与在体外和硅片的意见是一致的违约风险暴露下定期不定期的刺激出现, 它没有提供洞察违约风险暴露的数量多少违约风险暴露应观察或用为什么 PCL 变化。在这里, 我们把  $V$  作为快, 组  $n$  和  $h$  慢。这 2 慢 1-快速的方法可以让我们预测, 可以产生违约风险暴露的最大数量, 并解释为什么违约风险暴露的数量与 PCL 变化。

## 2. 标的几何结构,

我们现在确定的几何特征是组织 EADS 和接入点。首先, 我们再形成 (2) 中的快速时间而言,

$$t_f = \frac{1}{\varepsilon} t_s, \text{ 这给出了}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dv}{dt_f} &= f(v, n, h), \\
\frac{dn}{dt_f} &= \varepsilon g_1(v, n) \\
\frac{dh}{dt_f} &= \varepsilon g_2(v, h)
\end{aligned}
\tag{3}$$

系统 (3) 等效于 (2) 的意义上, 这两个系统的解决方案, 描绘出相同的路径在  $(V, n, h)$  相空间, 只是以不同的速度。我们已经看到, 慢速和快速时期 (1) 之间交替的动态。去极化和复极化阶段之间的快速转换由 (1D) 一维的解决方案快子系统近似

$$\begin{aligned}
\frac{dv}{dt_f} &= f(v, n, h), \\
\frac{dn}{dt_f} &= 0 \\
\frac{dh}{dt_f} &= 0
\end{aligned}
\tag{4}$$

通过采取限制单数  $\varepsilon \rightarrow 0$  (3) 中获得的。快速子系统 (2), 其中慢变量的移动, 慢慢地, 他们是固定的近似。同样地, 慢去极化或复极化动力学近似

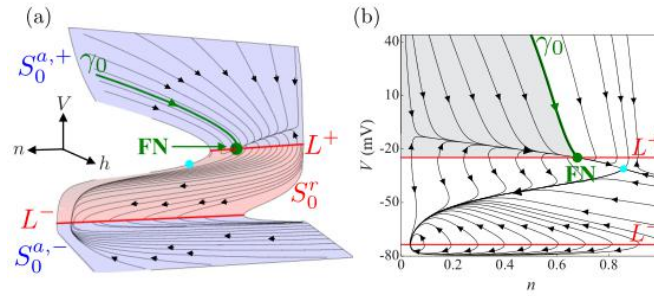


图 3. 是表 I 中几何结构的参数集。从排斥由 (红色) 片的中间 (红色) 折曲线  $L^\pm$  分离。(a) 外 (蓝色) 吸引秒 0 的片的缓流 (8) (黑色曲线) 朝向折叠。有一个折叠的节点 (FN, 绿色) 与奇异强鸭式  $L^+$ ,  $r_0$  (绿色)。整个系统平衡 (青色) 是鞍点。(b) 投影到  $(v, n)$  的平面。的 FN 的漏斗 (灰色) 由  $L^+$  封闭和  $r_0$ 。

通过二维 (2D) 缓慢子系统的解决方案

$$\begin{aligned}
0 &= f(v, n, h), \\
\frac{dn}{dt_s} &= g_1(v, n) \\
\frac{dh}{dt_s} &= g_2(v, h)
\end{aligned}
\tag{5}$$

通过采取限制单数  $\varepsilon \rightarrow 0$  (2) 中获得的。慢子系统是 (2), 其中如此迅速, 它已经达到稳定状态瞬间快速电压可变移动调整, 以在所述门控变量的任何改变的近似值。回想一下, GSPT 的想法是快和慢的 2D 子系统分析 1D, 为了了解全三维 (3D) 系统的起源与动力学性能结合自己的信息。

我们开始与一维快子系统 (4)。的平衡,  $S_0$ , (4) 形成一个立方体状的表面[在  $(v, n, h)$  空间]称为临界流形:

$$S_0 = \{(v, n, h) := h_s = -\frac{\bar{g}_K n (v - \bar{V}_K)}{g_{Ca} m_\infty (v - \bar{V}_{Ca})}\}$$

外片材  $S_0^{a,+}$  是稳定的和中间片材  $S_r$  是不稳定的;这些由对应于折叠的分叉点的曲线  $L^\pm$  分离

$$L^\pm = \{(v, n, h) \in S_0 : \frac{\partial f}{\partial v} = 0\}$$

条件 (7) 减少以恒定电压值在  $S_0$  线 (图 3; 红色曲线);  $L^+$   $L^-$  表示的折叠曲线在去极化和超极化电压, 分别双方还玩射击阈值的作用。V 轴也是折叠曲线 (参照图 7 以后)。

从线性稳定性分析, 我们得出结论 (4) 收敛到去极化吸引片材, 大多数解决方案  $S_0^{a,+}$  或超极化吸引片材  $S_0^{a,-}$ , 一旦达到轨迹这些片材中的一个, 动态减速和慢子系统 (5) 变为适当的近似系统。

在 (5) 的代数方程约束相空间到临界歧管, 而微分方程描述沿  $S_0$  缓慢运动。因此, 慢快分析分区相空间进入快速动力学选自  $S_0$  与在  $S_0$  慢动力学一起走;  $S_0$  是界面, 快, 慢子系统之间的相互作用。

对于在  $S_0$  缓慢进化, 我们有微分方程来描述  $n$  和  $h$  的运动, 而代数方程隐含描述的运动在  $v$  (从动至  $S_0$ ; 图 3 条黑色曲线)。为了获得在  $v$  运动的一个显式的描述中, 我们分化  $f(v, n, h) = 0$  相对于  $t_s$ , 并使用临界歧管的图形表示 (6)。这使得

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt_s} &= -\left(\frac{\partial f}{\partial n} g_1 + \frac{\partial f}{\partial h} g_2\right) / \frac{\partial f}{\partial v} \\ \frac{dn}{dt_s} &= g_1 \end{aligned} \quad (8)$$

其中,  $h$  已经被替换用  $h_s$  上。我们强调, (8) 相当于 (5); 我们简单明确设置  $h = h_s$  掺入的限制至  $S_0$ 。在该制剂中, 我们看到, 沿折叠曲线  $L^\pm$  (其中  $\frac{\partial f}{\partial v} = 0$ ), (8) 中的  $V$  方程具有一个奇点。

(8), 其遭遇  $L^\pm$  解吹胀在有限时间和过渡到快速动力学[34,35]。

为了帮助我们的 (8) 分析, 其特点该有限时间的吹胀沿着大号溶液  $L^\pm$ , 我们通过  $\frac{dv}{dt_s} = -\frac{\partial f}{\partial v} dt_d$  引入的辅助时间变量。此变换慢子系统 (8) 到去极化系统

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt_d} &= \frac{\partial f}{\partial n} g_1 + \frac{\partial f}{\partial h} g_2 \\ \frac{dn}{dt_d} &= -\left(\frac{\partial f}{\partial v}\right) g_1 \end{aligned} \quad (9)$$

在此设置中, (8) 沿  $L^\pm$  奇异点转化到 (9) 零值线。因为这导致了 (8) 的转化取决于  $(v, n, h)$ ,

即，变换的变化取决于其中轨迹是在相空间中，一些必须注意与比较去极化系统 (9) 的轨迹时，应考虑的真实缓慢子系统 (8)。

在吸引片材， $S_0^{a,\pm}$  (9) 的流动是拓扑等价的 (8)，因为  $\frac{\partial f}{\partial v} < 0$  (并且因此  $t_s$  和  $t_d$  具有相同的

符号) 的流动。在排斥板  $S_0^r$ ，(9) 的流动是在相反的方向 (8) 的流动自  $\frac{\partial f}{\partial v} > 0$  (因此  $t_s$  和  $t_d$  具有相反的符号)。考虑到缓慢而去极化系统之间的这种关系，我们分析去极化系统 (9) 的动态，了解慢子系统 (8) 的动态。

该去极化系统具有两种类型的奇点。普通奇点是孤立点，使得  $\{g_1 = g_2 = 0\}$ ，且对应于去极化系统 (9) 中，缓慢子系统 (8) 的平衡，和原始模型 (1) 的。对于表 I 中的参数集，则在  $S_0^r$  的一个普通的奇点 (图 3;青)，相应于鞍平衡。

折叠的奇点，在  $L^\pm$  其中 (9) 中所述的  $V$  型方程的右侧是零点分离的点，

$$M = \{(v, n, h) \in L^\pm : \frac{\partial f}{\partial n} g_1 + \frac{\partial f}{\partial h} g_2 = 0\} \quad (10)$$

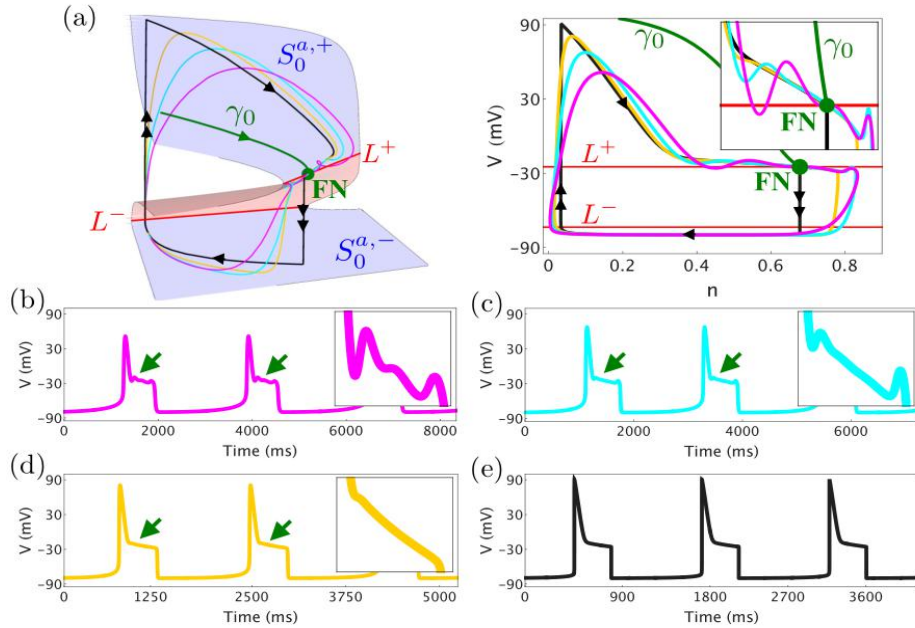


图 4. 为标准参数折叠节点 (FN, 绿色) 附近的除极。的 (a) 左图: 单数 (黑色) 和非奇异 (品红色, 青色和黄色)  $l^3$  吸引相比至  $S_0$ 。所有轨道进入  $S_0^{a,+}$  奇强鸭之间的漏斗  $\gamma_0$  (绿色) 和  $L^+$  (红色) 内。右:  $(v, n)$  的投影。插图: 放大的

新生力量。相应电压系列示出了用于 (b)  $C_m = 0.5 \mu F / cm^2$  (品红色), (c)  $C_m = 0.25 \mu F / cm^2$  (青色), (d)

$C_m = 0.1 \mu F / cm^2$  (黄色) 和 (e)  $C_m = 0 \mu F / cm^2$  (黑色)。

折叠奇点是奇异化系统 (9) 的均衡，而不是缓慢子系统 (8) 或原始模型 (1)。相反，它们是其中两个分子和 (8) 中所述的  $V$  型方程的右侧的分母消失的同时，允许一个简单的零的取消点。



这意味着慢子系统的解决方案可从吸引片排斥片(或反之亦然)交叉的有限速度和移动的褶皱(通过折叠奇点)。这样的解决方案被称为奇异的谣言[47],并在应用中发挥重要作用。我们参考[29,34,35]用于化工,神经和工程背景折叠奇和前翼的应用广泛的概述。

折叠奇被列为奇异化系统的平衡。具有相同符号的实特征值折叠的奇点是折叠的节点;相反符号的实特征值是折叠的车座;和复共轭本征值是折叠焦点。折叠节点和折叠马鞍拥有奇异的谣言,而折叠灶没有。该模型单元具有标准参数组(图3;绿色)上 $L^+$ 折叠节点。

### 3. 除极从折叠节点

现在我们证明在基础几何结构来除极的起源来源。激励此,我们先来的(1)  $I^3$ 吸引(无刺激),在它比较与 $S_0(V, n, h)$ 相空间图。图4(a);品红)。三个除极可以被看作是在大约 $L^+$ 品红轨道小环路。在其余面板我们减少 $C_m$ ,或 $\varepsilon$ ,使系统逐渐更接近图7描述的单数限制3.我们观察到(i)所述除极被定位于折叠的节点附近。;(ii)通过降低 $\varepsilon$ ,EADS的振幅降低(比较图的不同颜色的曲线4);(iii)通过降低 $\varepsilon$ ,在相位空间中的位置,其中从去极化状态的轨迹转变成超极化状态收敛到折叠节点。这些观察结果导致我们假设为 $0 < \varepsilon \leq 1$ 观察到的违约风险暴露? 1从折叠节点本身产生的。

如何做小的振荡从折叠节点出现吗?要回答这个问题,我们研究如何床单, $S_0^{a,+}$ 和 $S_0^r$ ,关键歧管的持续小和非零 $\varepsilon$ 。作为 $\varepsilon$ 从零,所述吸引和排斥片增加了, $S_0^{a,+}$ 和 $S_0^r$ ,扰动以吸引和排斥缓慢歧管, $S_0^{a,+}$ 和 $S_0^r$ ,分别[43,44]。这些缓慢的歧管是其中(1)的轨迹的慢段从动表面。两个 $S_0^{a,+}$ 和 $S_0^r$ 是S的小和定期扰动 $S_0^r$ 的,除了在折叠节点,在那里它们代替扭转围绕旋转的公共轴线[36,47]的附近。旋转对应的轴线到所述折叠节点的弱特征值方向。扭转慢歧管示于图5中的各种扰动,对应于图中使用的 $C_m$ 的值。4.(用于可视化的目的,歧管缓慢只被计算到一个平面上 $\Sigma$ ,穿过折叠节点。计算的方法,[40])。缓慢歧管(和其上的缓慢流动的扭转)中详细说明被限制在一个 $O(\sqrt{\varepsilon})$ 折叠节点[48]的附近。就这样除极从折叠节点周围局部扭曲缓慢歧管产生。

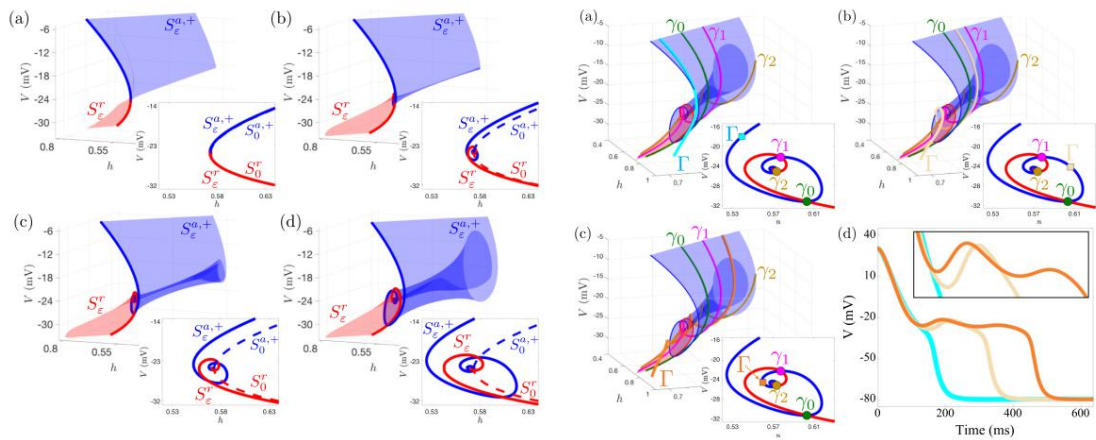


图5. 吸引(蓝色)和排斥(红色)缓慢歧管,  $S_0^{a,+}$ 和 $S_0^r$ , 用于: (a)  $C_m = 0.01 \mu F / cm^2$ 时, (B)  $C_m = 0.1 \mu F / cm^2$ 时, (c)中 $C_m = 0.25 \mu F / cm^2$ , 并且(d)  $C_m = 0.5 \mu F / cm^2$ 以下。慢歧管的扭转产生的违约风险暴露。插图:  $S_0^a$  (固体

蓝色) 和的  $S_{\varepsilon}^r$  (红色固体), 用交叉口。还示出了  $S_{\varepsilon}^{a,0}$  (虚线蓝色) 和  $S_0^r$  的 (虚线红色) 与交叉。折叠的节点是在交叉路口的虚线蓝色和红色虚线曲线。

**图 6.** 通过在表 I 中, 只有前三个最大鸭翼,  $\gamma_0$  (绿色) 的参数最大鸭翼除极的组织,  $\gamma_1$  (品红), 和  $\gamma_2$  (橄榄油), 被示出。(a) 在溶液 (;青色) 的旋转扇区以外不具有除极。(b) 的溶液 (;米色)  $\gamma_0$  和  $\gamma_1$  之间在扇区具有 1 个 EAD。(c) 中的溶液 (;橙色) 之间  $\gamma_1$  和  $\gamma_2$  中的扇区具有 2 除极。(d) 的时间序列, 示出了常规的 AP (青色), AP 1 EAD (米色), 和 AP 2 除极 (橙色)。

#### 4. 鸭解组织 EADS

它的慢歧结果的局部扭转在有限数目的,  $S_{\varepsilon}^{a,+}$  和的  $S_0^r$ , 称为最大鸭翼之间交点。对于标准的参数集, 有五个最大的谣言。最外层,  $\gamma_0$ , 是最大强鸭和是轨道之间的相空间的边界使折叠节点附近表现出 EADS 和不轨道 (图 6)。即, (1) 与初始条件的解决方案在图 1 中的左的  $\gamma_0$  是一个普通的 10 AP [图图 6 (a) 和 6 (d) ;青色曲线。  $\gamma_0$  和最大鸭  $\gamma_1$  执行 1 EAD 折叠节点附近 [图之间初始条件中的溶液。图 6 (b) 和 6 (d) ;米色曲线。与由鸭翼封闭初始条件的任何溶液  $\gamma$  折叠节点 [图 1 周围和  $\gamma_2$  具有两个除极。图 6 (c) 和 6 (d) ;棕色曲线。一般地, 在最大鸭翼  $\gamma_{k+1}$  个和  $\gamma_k$  之间的扇区的轨道将执行 k 除极。最里面的最大鸭,  $\gamma_w$ , 被称为最大弱鸭和是旋转的缓慢歧管和其它最大鸭翼 [36,47] 二者的轴。因此, 最大鸭翼分区缓慢歧管成基于解. 用这种方法的旋转性能的扇区, 最大鸭翼组织在相空间中的除极; 由轨迹相对于所述最大鸭翼所采取的路径确定产生除极的数量。

#### 5. 折叠节点和 EAD 动力学

鉴于除极从鸭动力学出现由于周围折叠节点扭曲慢歧管, 是有可能预测最大鸭翼和相关联的除极的数量? 答案是“是”, 并且它是在强和弱的特征值进行编码,  $\lambda_s < \lambda_w < 0$  时, 折叠的节点的 (被视为所述奇异化系统的平衡)。令  $\mu = \frac{\lambda_w}{\lambda_s}$  表示特征值比率。然后, 提供  $\varepsilon$  是足够小且  $\mu \geq \sqrt{\varepsilon}$ , 最大数目,  $S_{\max}$  除极的最大值, 大约折叠节点是

$$S_{\max} = \left[ \frac{\mu+1}{2\mu} \right] \quad (11)$$

在哪里?  $\left[ \frac{\mu+1}{2\mu} \right]$  表示的最大整数小于或等于  $\frac{\mu+1}{2\mu}$  [47,48]。最大鸭翼的对应数目是  $S_{\max} + 1$  对于图折叠节点。3 至 6,  $\mu \approx 0.13$ , 使得除极的最大数量可能是  $S_{\max} = 4$ , 并且有五个最大鸭翼。

不仅式 (11) 预测除极的数量, 它也预测除极的数目如何与参数的变化。每当  $\mu^{-1}$  穿过一个奇整数值 [36] 的最大鸭翼的分支发生。也就是说, 如果系统参数改变, 使得  $\mu^{-1}$  到 3 增加时, 则  $S_{\max}$  最大值增大如果系统参数改变, 使得  $\mu^{-1}$  至 5 增加, 则  $S_{\max}$  增加 2 至 3 个等等。

有两种特殊情况下， $\mu=0$  和  $\mu=1$ ，其中折叠的节点不再存在，因此，鸭诱导除极被消除。谐振  $\mu=1$  个对应于其中折叠节点成为折叠的聚焦的边界。

折叠灶不具备任何谣言。因此， $\mu=1$  个共振用作定期 1 个 0 AP 和接入点与 EADS 之间的过渡。

这在两参数图，其中  $K^+$  电流 ( $g_K$ ) 和  $K^+$  能斯特电势 ( $V_K$ ) 的电导被改变，并且所述系统 (1) 的渐近的状态示出被示出 (图 7)。对于由红色包围的区域内的参数值  $\mu=1$  的曲线折叠奇点是折叠焦点，所以只有受影响 (无 EADS) 生产。

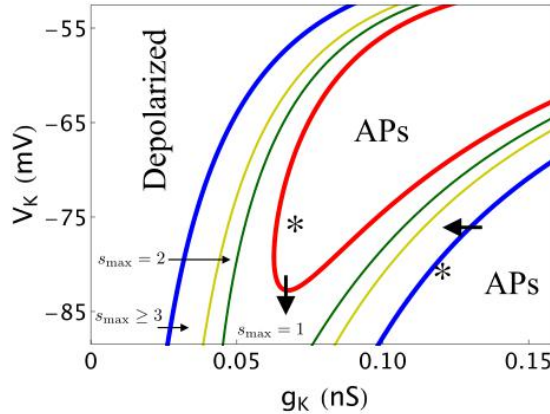


图 7. 泛型鸭诱导的除极的。根据折叠的奇点的属性 ( $g_K$ ,  $V_K$ ) 平面已被分配。折叠节点和违约风险暴露在由外  $\mu=0$  (蓝色) 曲线和内  $\mu=1$  (红色) 曲线所包围的区域中存在。在这个区域内，可以观察到的随着参数违约风险暴露的最大数目从红色  $\mu=1$  间的边界移动到蓝色  $\mu=0$  的边界。的粗箭头指示减少  $K^+$  电流电导 (向左的箭头) 的药物可能作用或增加  $K^+$  能斯特电势的大小 (向下箭头)。该星号对应于在图 8 值使用的 ( $g_K$ ,  $V_K$ )。

图 7 中的暗绿色曲线是参数组合，使得  $\mu=\frac{1}{3}$ ，所以在由这些曲线及红色  $\mu=1$  点的曲线所限定的区域， $S_{max}=1$ ，并用一个单一的 EAD AP 是可能的。对橄榄曲线  $\mu=\frac{1}{5}$  并且在由这些曲线和两个除极暗绿色曲线的 AP 界定的区域是可能的。这个过程可以继续  $\mu^{-1}$  更高奇整数数值;在橄榄曲线和蓝色曲线的 AP 与三个或更多个除极之间的区域是可能的。

该  $\mu=0$  谐振 (蓝色曲线) 被称为折叠鞍节点 (FSN) 和分叉以几种方式可能会发生。II 型 (FSN II) 的 FSN 分叉是奇异系统的分叉，其中折叠的奇点和在混合跨分岔 [49,50] 普通的奇异性聚结和交换的稳定性。也就是说，对于  $\mu>0$ ，在  $L^+$  折叠奇点是折叠节点和在  $S_0^r$  的普通奇点是鞍。对于  $\mu<0$ ，在  $L^+$  折叠奇点是折叠鞍和普通奇异已经移动到  $S_0^{a+}$ ，其中它是一种稳定的节点。因此，FSN II 分叉对应于 EADS 和稳定之间的过渡去极化的稳定状态 (图 7; 左蓝色曲线)。

可在其中发生一个 FSN 分叉的另一方式是通过折叠奇点的一个真正的跨临界分叉。也就是说，对于  $\mu>0$ ，对  $L^+$  折叠节点和  $V$  轴折叠马鞍。在  $\mu=0$ ，折叠的节点和折叠鞍聚结，而对于  $\mu<0$ ，在  $L^+$  折叠奇点是折叠鞍而在  $V$  轴折叠奇点是折叠节点。在  $V$  轴折叠节点周围的慢流从  $V$  轴指向离开，所以除极不会被观察到。因此，对于  $\mu<0$  时，缓流相遇的轨道上定期  $L^+$  折点，以及相应的

节奏表现出常规的 AP (无 EADS)。因此, 该 FSN 分叉对应于 EADS 和常规 AP 之间的过渡 (图 7; 右蓝色曲线)。

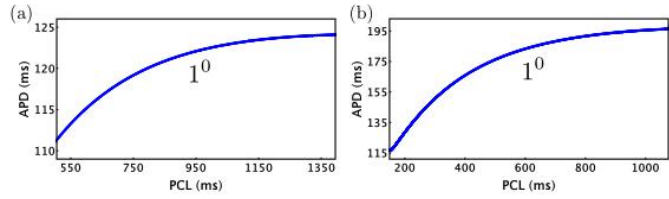


图 8. 归还曲线是当除极是由 (a) 增加的  $K^+$  通道的最大电导消除平滑 ( $g_K = 0.12mS/cm^2$ ) 的, 或者 (b) 降低的  $K^+$  通道的能斯特电势的大小 ( $g_K = 0.07mS/cm^2$  并且  $V_K = -75mV$ )。在 APD 与 PCL 图显示对应于  $1^0$  的 AP 单个分支 [ 照图 2 (E) ]。

双参数图 (图 7) 示出的是, 在这个模型中, 有一个大的集合  $g_K$ , 其中除极可以产生  $V_K$  参数。因此, 该行为是通用的, 不限于参数空间小区域。它还示出了 GSPT 提供在当除极是可能的判定的精度, 这是可能的违约风险暴露的最大数量。最后, 它显示的是减少  $K^+$  电导, 作为与药物如阿齐利特充当  $K^+$  通道拮抗剂, 可诱发除极 (厚向左箭头) 来完成。而且, 增加的  $K^+$  能斯特电势的幅度, 如在低血钾, 可诱发除极 (厚向下箭头)。这些观察与实验研究 [1,2,5] 一致。另一种预测是, 一些操作可以具有双相反应。例如, 减少  $K^+$  电导的可以从 AP 生成的区域中的模型细胞到 AP 的与 EADS 的区域中, 但是电导的进一步减小 (在图 7 中的红色曲线内) 恢复正规的 AP。据我们所知, 使用工具  $K^+$  电导的系统还原如动态钳位尚未执行, 因为将需要测试这一预测。

图 2 (e) 中表明, 当模型细胞产生除极归还曲线 (AP 的持续时间响应于 PCL 的变化) 是复杂的。当没有违约风险暴露归还曲线变得简单多了。图 8 (a) 所示, 当  $g_K$  被增加, 所以该系统位于图的右侧 AP 区域内。7 (右星号) 的 AP 的持续时间与 PCL 顺利增加。同样, 当  $V_K$  的幅度降低, 使得系统在于图的上部 AP 域 7 (左星号), 则 AP 持续时间随 PCL 图顺利增加。图 8 (b) ]。因此, 该模型细胞在 PCL 变化的复杂反应是由于违约风险暴露, 以及操作, 消除了违约风险暴露导致更经常的行为。

### C. 周期性激励和混合模式振荡

我们建立了除极从周围折叠节点动力学起源, 并且所述鸭翼组织 EADS 的在相位和参数空间。我们现在恢复的周期刺激和研究刺激驱动 EAD 吸引。我们的目标是解释分岔图中图 2, 我们将显示, 各种 AP 形貌在各种 PCLS 表现出可通过鸭翼进行说明。

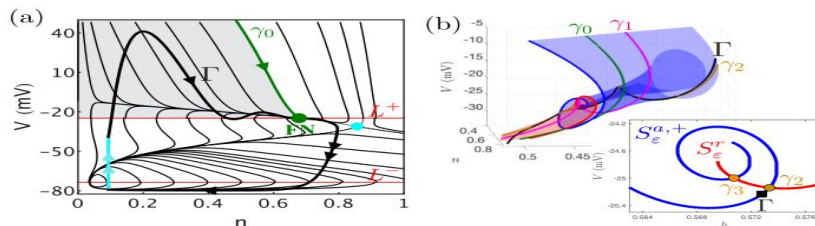


图 9. 几何机构用于刺激驱动  $1^2$  吸引子? (厚黑色和青色)。参数与  $PCL = 1200ms$  设定在与图 2 (a) 中。(a) 比较慢流  $\Gamma$  (细黑) 和几何结构。刺激 (青色段) 诱导从所述超极化片 FN 的漏斗 (阴影) 的过渡。(b) 比较慢歧管  $\Gamma$ ; 在

于在扇区  $\gamma_1$  之间和  $\gamma_2$ ，并因此有两个除极。

### 1. 高，低频率的起搏：鸭诱导的混合模式振荡

回想一下，当存在周期性激励我 STI，系统夹带到驱动振荡器。对于低 PCLS（即，高频起搏），吸引子是一个  $l^2$  AP 与 EADS [图 2 (a) 和图 2 (e)]。使用我们的几何分析的结果，我们解构

$l^2$  的节奏，并发现它由以下部分组成（图 9）：

(i) 所述折叠节点周围由于扭曲慢歧管鸭诱导除极；(ii) 从所述去极化折叠节点区域到超极化慢歧管的快速转换；和 (iii) 从所述超极化慢歧管到去极化慢歧管中的刺激驱动过渡。

注意，在图 9 (a) 该弱鸭式近似地由（青色）鞍座的稳定歧管给定，并且所述除极是在此弱鸭式居中（即，弱鸭是旋转轴）。

周期性刺激提供了用于返回轨道到折叠节点的邻域中的机制。更具体地，刺激轨迹的超极化缓慢片段期间开关“接通”。这个驱动器上的轨道远离超极化片并进入去极化片材的吸引域  $S_r^{a,+}$ 。刺

激的定时是使得所述轨道被注入到由最大鸭翼  $\gamma_1$  和  $\gamma_2$  所包围的旋转扇区，并因此具有两个除极。

本地鸭式机构（用于 EADS）和全局（刺激诱导的）返回机构的这种组合被称为一个鸭诱导的混合模式振荡（MMO）[48]。

类似地，对于大 PCLS（即，低频起搏）时，刺激驱动  $l^3$  吸引与由 PCL [图时段集的鸭诱导 MMO。

2 (d) 和图 2 (e)]。  $l^3$  MMO 吸引由折叠节点与全球刺激驱动返回合并的周围（本地）鸭诱导

的除极，从超极化片到由鸭翼包围的旋转部门项目轨道  $\gamma_2$  和  $\gamma_3$ （图 10）。

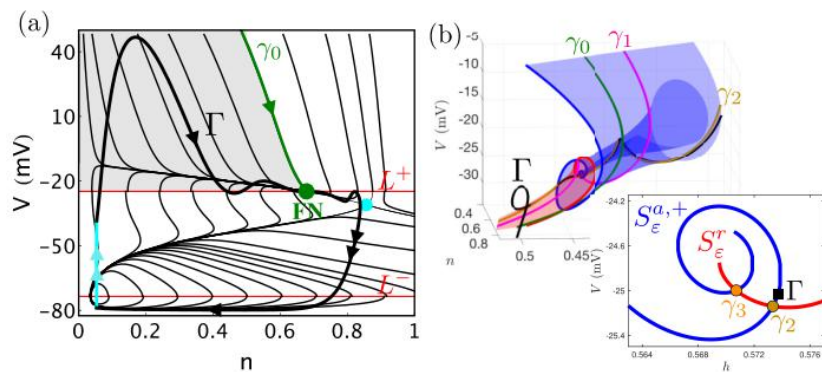


图 10. 局部和全局的机制用于刺激驱动  $l^3$  吸引？（厚黑色和青色）。参数是如在图 2 (d) 与 PCL = 1500 毫秒。（a）的比较  $\Gamma$  慢流（细黑）和  $(v, n)$  的投影几何结构。（b）在轨道注入由鸭翼限定的扇区  $\gamma_2$  和  $\gamma_3$ ，因而表现出除极。

### 2. 中频起搏：EAD 交替由于再注入到相邻的旋转扇区

在图 2 (e) 中，我们发现中间起搏的频带的量，刺激驱动吸引是  $l^2l^3$  交流发电机[例如，图 2 (b)

中]。我们比较  $l^2l^3$  吸引到底层几何结构在图 11 中的高频迫使情况下，  $l^2l^3$  段各自鸭诱导网游。

这里不同的是，刺激的定时是这样的，轨道访问不同（连续的）上的每个刺激脉冲旋转扇区。

$I^2I^3$  交替吸引  $\Gamma = \Gamma_2\Gamma_3$  分解如下。开始于超极化片，第一刺激脉冲图。图 11 (a) ;最左边的青色段]突出轨道成由  $\gamma_2$  和  $\gamma_3$  包围，所以它表现出 3 除极[图 11 (b) ;  $\Gamma_3$ ]。然后轨道转换至其朝向点火阈值  $L^-$  漂移超极化片。之前，它可以达到  $L^-$ ，下一个刺激脉冲图。图 11 (a) ;最右边的青色段]突出的轨道到由  $\gamma_1$  和  $\gamma_2$  [图所包围的扇区。图 11 (b) ;  $\Gamma_2$ ]，因此  $\Gamma$  具有两个除极。轨道然后返回到超极化片的地方再慢慢朝大号漂移  $L^-$ 。由于  $\Gamma_2$  只具有两个除极，该 APD 较短 ( $\Gamma_3$ ) 和相应的心脏舒张间隔 (DI) 更长。因此，轨道是能够在下一个刺激发生之前沿着超极化片进一步漂移。一旦刺激“接通”的处理重复周期性，由此产生  $I^2I^3$  吸引。因此，在该中间刺激频率上有在其刺激被施加超极化片的两个不同点之间的交替，并从这些位置上的轨道上的去极化片进入相邻的旋转扇区，从而导致两个交替的 EAD 轮廓。

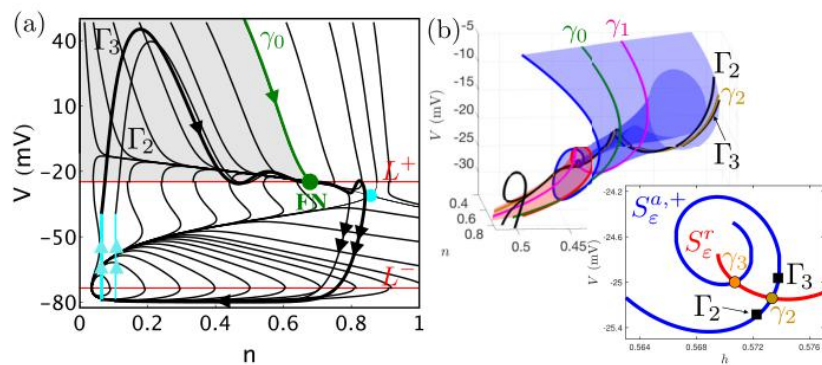
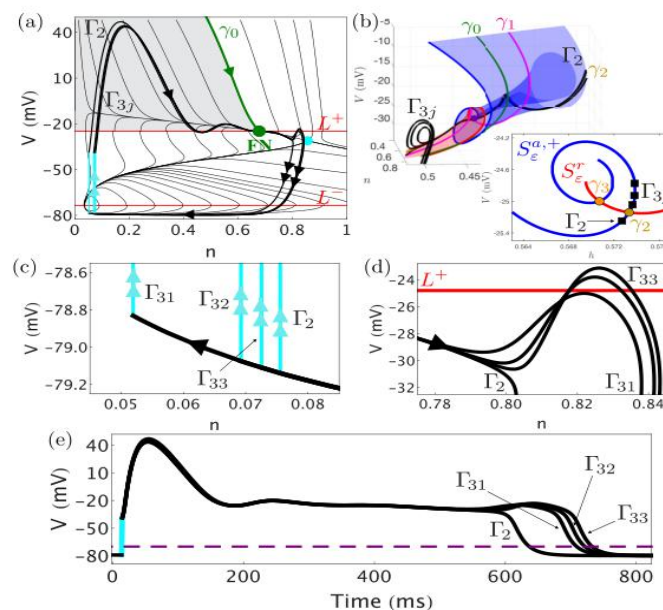


图 11.一种用于刺激驱动  $I^2I^3$  交替几何机构， $\Gamma = \Gamma_2\Gamma_3$ 。参数是如在图 2 (b) 用 PCL=1300ms。

(a) 比较  $\Gamma$  慢流 (细黑)。刺激 (青色) 的项目  $\Gamma$  为在不同的位置漏斗，造成  $\Gamma$  参观不同的旋转部门。(b)  $\Gamma$  交替进入  $\gamma_2$  和  $\gamma_3$  (三 EADS) 之间的扇区  $\gamma_1$  和  $\gamma_2$  (二 EADS) 之间的扇区。



**图 12.** 附近最大鸭 EADS 的灵敏度。在违约风险暴露的数量和幅度变化的原因是  $\Gamma$  在不同的时间发生剥离  $\gamma_2$ 。参数是如在图 2 (c) 与  $PCL = 1200ms$ 。  $I^2(I^3)^3$  吸引的 (a) 中的投影  $\Gamma$ ，在  $(V, n)$  的平面。(b) 中靠近轨道停留于最大鸭  $\gamma_2$  上的每个返回到  $S_e^{a+}$ 。(c) 该  $(V, n)$  的平面的放大，其中刺激被施加。(d) EADS 的放大的，因为它们剥离  $\gamma_2$ 。(e) 的时间序列  $\Gamma_2$  和  $\Gamma_{3,j}$  对于  $j=1,2,3$ 。在 APD (DI) 是以上 (以下) 的 (虚线紫色) 阈值  $V = -70mV$  所花费的时间。

### 3. 中频起搏：动力混乱及间歇由于接近最大鸭翼

在图灵敏度如图 2 (e)，我们发现起搏的量，显示出模型看似混沌和间歇行为的频带。我们显示，对于代表  $I^2(I^3)^3$  吸引  $\Gamma$ ，该复合签名从最大鸭式 (图 12) 的交叉产生。和以前一样，与 EADS 每个 AP 是鸭诱导 MMO。在除极的数量和大小的变化是由于刺激，它从在每个脉冲的不同位置的超极化片扰乱轨道。

让  $\Gamma_2$  表示的  $I^2$ ，和  $\Gamma_{3,j}$ ， $j=1,2,3$  分别表示的  $I^3$ ，即  $\Gamma = \Gamma_2 \cup \Gamma_{31} \cup \Gamma_{32} \cup \Gamma_{33}$ 。从  $\Gamma_2$  开始，刺激 [图 12 (c)；青色] 诱导针对去极化片接近的快速转换在扇区到  $\gamma_1$  和  $\gamma_2$  [图 12 (B)]，因此有两个除极。

细胞模型回归的内在动力  $\Gamma_2$  到  $S_e^{a-}$  其中它漂移到更小的  $n$ 。接下来的刺激发起  $\Gamma_{31}$  个项目的轨道到由  $\gamma_2$  和  $\gamma_3$  结合的扇区。

在附加 EAD  $\Gamma_{31}$  扩展相比的 APD  $\Gamma_2$  [图如图 12 (e)]。因此，DI 的  $\Gamma_{31}$  比短  $\Gamma_2$ 。这意味着在一个更大的  $n$  值 [图 12 (c)]，以及进入  $S_e^{a+}$  更接近于  $\gamma_2$ 。由于  $\gamma_{32}$  如下  $\gamma_2$  更紧密地比  $\gamma_{31}$ ，(i) 除极较大振幅 [图图 12 (d)]，(ii) APD 较长，和 (iii) DI 较短。所以， $\Gamma_{33}$  上发起的在较大的  $n$  值，进入  $S_e^{a+}$  更接近于  $\gamma_2$ ，并因此表现出第 (i) 最大除极，(ii) 最长 APD，和 (iii) 最短 DI。图的另一个复数 MMO 中的 2 (e) 中出现由相同的机制。即， $(I^2)^p(I^3)^q$  的  $p, q \in N$  出现由于 PCL 使得轨道进入去极化片接近最大鸭  $\gamma_2$ 。由于靠近最大鸭轨迹的行为是呈指数敏感 [36]，在 PCL 表现为在数，振幅，和除极的每个脉冲持续时间显著变化小的变化。同样地，在这样的 PCL 值，在初始条件的微小变化具有在  $V$  时程，混乱的标志大的影响。

### 讨论

以前已经证明，通过一个简单的心肌细胞模型 [2]，减速罗-鲁迪 1 (LR1) 模型 [37] 的，产生的早期后除极是鸭解动力学在一个折叠的节点附近 [31 后果]，结果进一步通过在图中所示的几何分析照亮。图片 3 至 6。我们表明，这些动态是在  $(g_k, V_k)$  (图 7) 的鲁棒性。这些参数被选择，因为它们可以由药物或环境来调制； $g_k$  由  $K^+$  通道拮抗剂如阿齐利特降低，而  $V_k$  在幅度低钾血症增加。图 7 预测，既操作可以诱发除极，确实都操作已示出执行此操作在实验 [1,2,5]。

我们的第二组结果的涉及起搏系统，其接收周期性的去极化刺激 (图 2)。每个脉冲推轨道到去极化片材的吸引域，引发一个动作电位，其可以是混合模式振荡如果除极产生。对于高和低频率的起搏，轨道在由最大鸭翼界定的旋转扇区降落并保持远离最大鸭翼，使得电压时间过程显示出规则的周期性行为。在高刺激频率下，在轨道的扇区降落  $\gamma_1$  之间和  $\gamma_2$ ，所以每个 AP 具有两个除极。在低刺激频率下，在轨道的扇区降落  $\gamma_2$  之间和  $\gamma_3$ ，所以每一个 AP 具有三个除极。除极的数量取决于在该轨道响应于刺激 (图 9 至图 12) 的土地旋转扇区。为中间频率观察到的 EAD 交替出现，因为刺激交替突出的轨道插入每个脉冲的不同扇区。在某些情况下，结果可能很复杂，不同的持续时间和违约风险暴露的数目的 MMO 游戏的序列。这种行为被称为早期出版物 [2,23] “动力乱”。

LR1 (和降低的 LR1) 模型是具有快速动力学电压的三周时间尺度系统，中间动力学的  $K^+$  通道，和用于 L 型  $Ca^{2+}$  通道慢失活动态。现有慢快分析 [2,23,27,30] 进行治疗  $V$  和  $n$  作为快速和  $h$  慢。除极均表现从延迟 Hopf 分支 [51] 产生的。虽然该 1 缓慢-2-快速接近解释除极的某些方面，它不能预测除极的数量 (即持续时间) 也没有解释为什么除极与 PCL 变化。这里采用的 2-慢 1-快速的

方法填补这些空白。它解释了违约风险暴露的扭曲缓慢歧管和折叠节点鸭翼方面的起源，并解释了 AP 的形态如何与参数和 PCLS 改变。调和从 2 快速-1-慢 AND1-快-2-慢方法互补和不重叠的结果，需做的三层时间尺度分析的需要。这样的分析是在垂体模型 [52,53]三个时间尺度模型中进行。我们猜想，1-慢-2-快速接近的延迟 Hopf 分支和 2 缓慢-1-快速接近的折叠节点是只能由三个时间尺度分析揭示了多个简奇点的不同开折。我们离开这个未来的工作。

对于这里的分析最小模型的优点是它的低维度。更现实的模型的心肌可以有 40 个或更多维度，反映许多类型的离子电流的和在许多情况下方程的  $Ca^{2+}$  在胞质溶胶处理，肌质网 (SR)，和 SR 和细胞膜[22 之间的子空间 54-57]。这些较大的模型的一个主要优点是，它们具有多种生物细节，其允许的仿真，例如，药理学试剂的应用程序充当拮抗剂为特定类型的离子通道，如向内整流  $K^+$  通道，而最小模型仅包含单一类型的  $K^+$  电流和一个单一型  $Ca^{2+}$  电流。用正确的参数化，这些更完整的模型是能够再现该进行了表征各种形式的违约风险暴露的，每个具有不同的，但部分地重叠，生物物理机制[58]，而最小模型的开发是为了特定类型的产品除极。除极被根据事件的定时大致分为两类：“相位 2 除极”的细长 AP 的高原过程中发生，以及“相位-3 除极”在 AP 的下降阶段发生。还有的 AP 完成后出现的“去极化后除极”。我们在一个极小模型分析表明，潜在的一些阶段-2 的违约风险暴露动力学鸭式诱导，我们推测这将是更完整的生物物理模型的情况。而具有最小模型做了充分缓慢或快速分析是不可能的高维模型，可以执行较少的完整的分析，例如确定折叠节点奇点的存在。事实上，这样的分析是建立重要的是鸭翼动力是二期违约风险暴露的基础上更加完整的模型，目前正由我们的小组进行的。

为什么它很重要违约风险暴露是否折叠节点奇附近是由于鸭式布局的动态？虽然听起来抽象，知道这一点的后果可能是重要和有益的。正如我们证明，如果除极与一个折叠的节点相关联，那么可以简单地分析奇异低维系统的特征值在折叠节点以确定有多少除极是可能的，至少当所述系统接近的单数的限制，因为它在这个模型中。人们还可以确定参数的变化增强或消除 EAD 生产。具体地，可以确定的参数空间，鸭诱导除极是不可能的，而无需执行任何数值积分的需要（如在图 7 和[31]）。所以一旦违约风险暴露都与折叠节点，一个收获很大的预测能力。除了这个，知道的动力学机制，除极中的复杂行为的理解有助于，比如动态混乱，这将是很难或不可能从相互作用的离子电流（即，生物物理解释）的观点出发理解。知道哪些离子通道是关键球员在欧洲宇航防务集团固然重要，并且可以提供药物或基因操作的目标，但多尺度非线性动力系统的复杂性提供了限制解释行为，而数学工具，如 GSPT。

折叠奇点理论已经被应用到许多系统。这包括细胞内  $Ca^{2+}$  动力学[59]，有可能鸭翼诱导的铂[63]，尘埃等离子体[氧化观察神经元[60-62]和垂体细胞[53]，和网游的电话活动 64]，和化学振荡[65,66]。某些形式的欧洲宇航防务集团在最小的心肌细胞模型鸭式感应演示增加心肌细胞在生物和化学系统，其动力由折叠奇点是有组织的越来越多。我们的系统是不同的，但是，它是生理条件，其中迫使在窦房结发起下定期强制。正如我们在这里展示，这迫使可导致复杂动力学由于轨道到不同的旋转扇区的注入，从而使除极的数量产生的以下每个刺激可以变化。结果可以似乎是不可预测的，混乱的，并在强制频率和初始条件的微小变化敏感。无论这种复杂的行为是在生理环境表现，一个完整的心脏内，目前还不清楚。人们普遍认为，违约风险暴露可导致心律失常[9,16-18]，包括室性心动过速，但尚未建立，在单个肌细胞水平有助于实现这一复杂，混沌行为。

- [1] R. V. Madhvani, Y. Xie, A. Pantazis, A. Garfinkel, Z. Qu, J. N. Weiss, and R. Olcese, *J. Physiol.* 589, 6081 (2011).
- [2] D. Sato, L. Hua Xie, T. P. Nguyen, J. N. Weiss, and Z. Qu, *Biophys. J.* 99, 765 (2010).
- [3] Y. Xie, F. Chen, H. S. Karagueuzian, and J. N. Weiss, *Circ. Res.* 104, 79 (2008).
- [4] D. Guo, X. Zhao, Y. Wu, T. Liu, P. R. Kowey, and G.-X. Yan, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 18, 196 (2007).
- [5] G.-X. Yan, Y. Wu, T. Liu, J. Wang, R. A. Marinchak, and P. R. Kowey, *Circulation* 103, 2851 (2001).



- [6] S. Nobe, M. Aomine, and M. Arita, *Gen. Pharmacol.* 1993,1187 (1993).
- [7] E. Winslow, J. K. Campbell, and R. J. Marshall, *J. Cardiovasc.Pharmacol.* 8, 1208 (1986).
- [8] S. G. Priori and P. B. Corr, *Am. J. Physiol.* 258, H1796(1990).
- [9] W. Shimizu, T. Ohe, T. Kurita, H. Takaki, N. Aihara, S.Kamakura, M. Matsuhisa, and K. Shimomura, *Circulation* 84,1915 (1991).
- [10] J. M. Davidenko, L. Cohen, R. Goodrow, and C. Antzelevitch,*Circulation* 79, 674 (1989).
- [11] C. T. January and J. M. Riddle, *Circ. Res.* 1989, 977 (1989).
- [12] Y. Asano, J. M. Davidenko, W. T. Baxter, R. A. Gray, and J.Jalife, *J. Am. Coll. Cardiol.* 29, 831(1997).
- [13] N. El-Sherif and G. Turitto, *Curr. Opin. Cardiol.* 18, 6 (2003).
- [14] C. Napolitano, S. G. Priori, P. J. Schwartz, R. Bloise, E.Ronchetti, J. Nastoli, G. Bottelli, M. Cerrone, and S. Leonardi,*J. Am. Med. Assoc.* 294, 2975 (2005).
- [15] W. Shimizu, T. Ohe, T. Kurita, T. Tokuda, and K. Shimomura,*J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 5, 438 (1994).
- [16] P. F. Cranefield and R. S. Aronson, *Cardiovasc. Drugs Ther.* 5,531 (1991).
- [17] C. Lerma, T. Krogh-Madsen, M. Guevara, and L. Glass, *J. Stat.Phys.* 128, 347 (2007).
- [18] W. Shimizu and C. Antzelevitch, *Circulation* 96, 2038 (1997).
- [19] S. M. Pogwizd and D. M. Bers, *Trends Cardiovas. Med.* 14, 61(2004).
- [20] M. C. Sanguinetti and M. Tristani-Firouzi, *Nature* 440, 463(2006).
- [21] Y. Kurata, K. Tsumoto, K. Hayashi, I. Hisatome, M. Tanida, Y.Kuda, and T. Shibamoto, *Am. J. Physiol.* 312, H106 (2017).
- [22] C. H. Luo and Y. Rudy, *Circ. Res.* 74, 1097 (1994).
- [23] D. X. Tran, D. Sato, A. Yochelis, J. N. Weiss, A. Garfinkel, and Z. Qu, *Phys. Rev. Lett.* 102, 258103 (2009).
- [24] J. Zeng and Y. Rudy, *Biophys. J.* 68, 949 (1995).
- [25] E. de Lange, Y. Xie, and Z. Qu, *Biophys. J.* 103, 365 (2012).
- [26] R. Huffaker, S. T. Lamp, J. N. Weiss, and B. Kogan, *Heart Rhythm* 1, 441 (2004).
- [27] D. Sato, L. Hua Xie, A. A. Sovari, D. X. Tran, N. Morita, F. Xie, H. Karagueuzian, A. Garfinkel, J. N. Weiss, and Z. Qu,*Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 106, 2983 (2009).
- [28] N. Vandersickel, I. V. Kazbanov, A. Nuijtermans, L. D. Weise, R. Pandit, and A. V. Panfilov, *PLoS One* 9, e84595 (2014).
- [29] R. Bertram and J. Rubin, *Math. Biosci.* 287, 105 (2017).
- [30] P. Kügler, *PLoS One* 11, e0151178 (2016).
- [31] P. Kügler, A. H. Erhardt, and M. A. K. Bulelzi, *PLoS One* 13,e0209498 (2018).
- [32] T. Vo, R. Bertram, J. Tabak, and M. Wechselberger, *J. Comput.Neurosci.* 28, 443 (2010).
- [33] B. P. Damiano and M. R. Rosen, *Circulation* 69, 1013 (1984).
- [34] M. Desroches, J. Guckenheimer, B. Krauskopf, C. Kuehn,H. M. Osinga, and M. Wechselberger, *SIAM Rev.* 54, 211(2012).
- [35] C. Kuehn, *Multiple Time Scale Dynamics, Applied Mathematical Sciences Vol. 191* (Springer, New York, 2015).
- [36] M. Wechselberger, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 4, 101 (2005).
- [37] C. H. Luo and Y. Rudy, *Circ. Res.* 68, 1501 (1991).
- [38] B. Ermentrout, XPP/XPPAUT Homepage (2016), <http://www.math.pitt.edu/~bard/xpp/xpp.html>.
- [39] E. J. Doedel, B. E. Oldeman, A. R. Champneys, F. Dercole,T. Fairgrieve, Y. Kuznetsov, R. Paffenroth, B. Sandstede, X.Wang, and C. Zhang, *AUTO: Software for Continuation and Bifurcation Problems in Ordinary Differential Equations* (2011), <http://indy.cs.concordia.ca/auto/>.
- [40] M. Desroches, B. Krauskopf, and H. M. Osinga, *SIAM J. Appl.Dyn. Syst.* 7, 1131 (2008).
- [41] M. Desroches, B. Krauskopf, and H. M. Osinga, *Nonlinearity*23, 739 (2010).
- [42] M. L. Koller, M. L. Riccio, and J. R. F. Gilmour, *Am. J. Physiol.*275, H1635 (1998).
- [43] N. Fenichel, *J. Differential Equations* 31, 53 (1979).
- [44] C. Jones, in *Dynamical Systems, Montecatini Terme, Lecture Notes in Math. Vol. 1609*, edited by L. Arnold (Springer,

Berlin,1994), pp. 44 - 118.

- [45] J. Rinzel, A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems, in *Mathematical Topics in Population Biology, Morphogenesis, and Neurosciences*, Lecture Notes in Biomathematics, edited by E. Teramoto and M. Yamaguti, (Springer, Berlin, 1987), pp. 267 - 281.
- [46] Y. Xie, G. Hu, D. Sato, J. N. Weiss, A. Garfinkel, and Z. Qu, *Phys. Rev. Lett.* 99, 118101 (2007).
- [47] P. Szmolyan and M. Wechselberger, *J. Differential Equations* 177, 419 (2001).
- [48] M. Bröns, M. Krupa, and M. Wechselberger, in *Bifurcation Theory and Spatio-Temporal Pattern Formation*, Fields Institute Communications Vol. 49 (American Mathematical Society, Providence, RI, 2006), pp. 39 - 63.
- [49] J. Guckenheimer, *Chaos* 18, 015108 (2008).
- [50] M. Krupa and M. Wechselberger, *J. Differential Equations* 248, 2841 (2010).
- [51] S. M. Baer, T. Erneux, and J. Rinzel, *SIAM J. Appl. Math.* 49, 55 (1989).
- [52] W. Teka, J. Tabak, and R. Bertram, *Chaos* 22, 043117(2012).
- [53] T. Vo, R. Bertram, and M. Wechselberger, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 12, 789 (2015).
- [54] C. H. Luo and Y. Rudy, *Circ. Res.* 74, 1071 (1994).
- [55] Y.Kurata,I.Hisatome,H.Matsuda,andT.Shibamoto,*Biophys. J.* 89, 2865 (2005).
- [56] T.O' Hara,L.Virág,A.Varró,andY.Rudy,*PLoSComput.Biol.* 7, e1002061 (2011).
- [57] S. B. Williams, G. D. Smith, E. A. Sobie, and M. S. Jafri, *Math. Biosci.* 226, 1 (2010).
- [58] C. Antzelevitch and A. Burashnikov, *Card. Electrophysiol. Clin.* 3, 23 (2011).
- [59] E. Harvey, V. Kirk, M. Wechselberger, and J. Sneyd,*J. Nonlinear Sci.* 21, 639 (2011).
- [60] H. G. Rotstein, M. Wechselberger, and N. Kopell, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 7, 1582 (2008).
- [61] J. Rubin and M. Wechselberger, *Biol. Cybernet.* 97, 5(2007).
- [62] J. Rubin and M. Wechselberger, *Chaos* 18, 015105 (2008).
- [63] M. Krischer, M. Eiswirth, and G. Ertl, *J. Chem. Phys.* 96, 9161(1992).
- [64] M. Mikikian, M. Cavarroc, L. Couëdel, Y. Tessier, and L. Boufendi, *Phys. Rev. Lett.* 225005 100 (2008).
- [65] V. Petrov, S. K. Scott, and K. Showalter, *J. Chem. Phys.* 97,6191 (1992).
- [66] H. G. Rotstein, N. Kopell, A. M. Zhabotinsky, and I. Epstein,*J. Chem. Phys.* 119, 8824 (2003).