

简化 Hodgkin–Huxley 系统中的 MMOs

Martin Wechselberger¹

作为下一个案例研究，我们考虑著名的 Hodgkin–Huxley 方程的三维简化形式，该方程描述了鱿鱼巨轴突中动作电位的产生；参见[118, 198]和[45]中的推导，在这这参考文献中使用了相同的示例。该简化模型仅描述电压(V)、钾通道(n)的激活和钠通道(h)的失活，钠通道(m)的激活非常迅速，并且几乎瞬间达到平衡状态 $m = m_\infty(V)$ ，这可以通过简化的中心流形[198]进行数学证明。钾通道(n)和钠通道(h)门的演化被认为是缓慢的，而电压 V 的演化被认为是快速的。为了证明这种时间尺度分离，我们通过引入无量纲电压变量 $v = V/k_v$

和无量纲时间 $\tau = t/k_t$ 来无量纲化 Hodgkin–Huxley 方程，其中 $k_v = 10 \text{ mV}$ 是参考电压尺度， $k_t = 1 \text{ ms}$ 是快参考时间尺度；这就给出了系统 (5.1)

(5.1)

$$\begin{cases} \varepsilon \dot{v} = f(v, h, n) := \bar{I} - m_\infty^3(v)h(v - \bar{E}_{Na}) - \bar{g}_k n^4(v - \bar{E}_K) - \bar{g}_l(v - \bar{E}_L) \\ \dot{h} = g(v, h) := \frac{k_t}{\tau_h} \frac{(h_\infty(v) - h)}{t_h(v)} \\ \dot{n} = g_2(v, n) := \frac{k_t}{\tau_n} \frac{(n_\infty(v) - n)}{t_n(v)} \end{cases}$$

表 1 Hodgkin–Huxley 等式 (5.1) 的初始参数值

g_{Na}	g_k	g_l	E_{Na}	E_K	E_L	τ_h	τ_n	C
120.0	36.0	0.3	50.0	-77.0	-54.4	1.0	1.0	1.0

其中无量纲参数 $\bar{E}_x = E_x/k_v$ ， $\bar{g}_x = g_x/g_{Na}$ ， $x \in (m, n, h)$ ， $\bar{I} = I/(k_v g_{Na})$ ， $\varepsilon = C/(k_t g_{Na}) =: \tau_v/k_t$ 。初始 Hodgkin–Huxley 参数值在表 1 中列出，因此 $\varepsilon = \frac{1}{170} \approx 0.01 \ll 1$ ，且系统 (5.1) 表示以 v 为快变量，以 (n, h) 为慢变量的奇摄动系统。函数 $x_\infty(v)$ 和 $t_x(v)$ ， $x \in (m, n, h)$ ，描述了门变量的（无量纲）稳态值和时间常量，其中

$$x_\infty(v) = \frac{\alpha_x(v)}{\alpha_x(v) + \beta_x(v)} \quad \text{且} \quad t_x(v) = \frac{1}{\alpha_x(v) + \beta_x(v)}$$

且

$$\begin{aligned} \alpha_m(v) &= \frac{(k_v v + 40)/10}{1 - \exp(-(k_v v + 40)/10)} & \beta_m(v) &= 4 \exp(-(k_v v + 65)/18) \\ \alpha_h(v) &= 0.07 \exp(-(k_v v + 65)/20) & \beta_h(v) &= \frac{1}{1 + \exp(-(k_v v + 35)/10)} \\ \alpha_n(v) &= \frac{(k_v v + 55)/100}{1 - \exp(-(k_v v + 55)/10)} & \beta_n(v) &= 0.125 \exp(-(k_v v + 65)/80) \end{aligned}$$

初始的具有伸缩参数 $\tau_h = \tau_n = \tau_m = 1$ 的 Hodgkin - Huxley 方程没有显示 MMOs[105], 但如果 $\tau_h > \tau_{h,\varepsilon} > 1$ 或 $\tau_h > \tau_{h,e} > 1$ 超过了一定阈值, 则会观察到 MMOs[45, 198, 199]。这里, 我们关注当 $\tau_h = 6.0$, $\tau_n = 1.0$, $C = 1.2$ (因此 $\varepsilon = 0.01$) 的具体情况。我们使用初始 Hodgkin - Huxley 方程的电流 I (单位为 $\mu A/cm^2$), 即重新缩放系统 (5.1) 的 \bar{I} 作为唯一的自由参数。此外, 为了便于与其他研究进行比较, 我们用无缩放电压 $V = 100v$ 表示输出, 单位为 mV 。

从数学的角度来看, MMOs 是由于在 $I = I_H \approx 8.359$ 处存在 (次临界) 奇异 Hopf 分岔和在奇异极限 $\varepsilon = 0$ 处存在折结点而产生的。(5.1) 的临界流形定义为

$$n^4(v, h) = \frac{\bar{I} - m_\infty(v)^3 h(v - \bar{E}_{Na}) - \bar{g}_L(v - \bar{E}_L)}{\bar{g}_k(v - \bar{E}_k)}$$

它是一个立方体形状的表面 $S = S^{a,-} \cup F_- \cup S^r \cup F_+ \cup S^{a,+}$, 表示 I 的相关相关值。外层分支 $S^{a,\pm}$ 是稳定的, 中间分支 S^r 不稳定的, F_\pm 表示折曲线[198]。该流形上的去奇异简化系统由下式给出:

$$\begin{cases} \dot{v} = \left(\frac{\partial}{\partial h} f\right) g_1 + \left(\frac{\partial}{\partial n} f\right) g_2 \\ \dot{h} = -\left(\frac{\partial}{\partial v} f\right) g_1 \end{cases}$$

在生理相关范围内, 对去奇异简化流的相平面分析表明, 对于 $I > I_{FSN} \approx 4.83$, F_- 上存在折结奇异点。此外, 可以看出, 当 $I > I_r \approx 15.6$ 时, 全局回归机制向漏斗区域投射; 见[198199]。因此, 折结点理论预测在当 $\varepsilon \rightarrow 0$ 时的奇异极限下 I 值收敛到 $I_{FSN} < I < I_r$ 的范围内存在稳定的 MMOs。

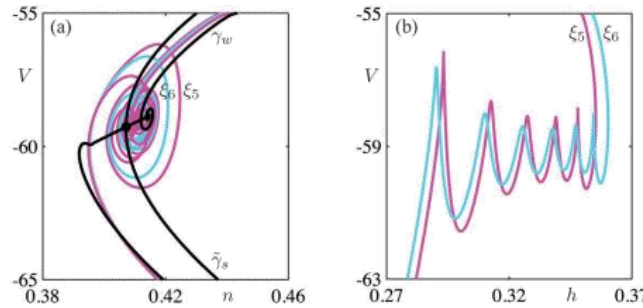


图 23: $\tau_h = 6.0$, $\tau_n = 1.0$, $C = 1.2$, $I = 12$ 的三维简化 Hodgkin - Huxley 方程 (5.1) 的最大次要鸭解 ξ_5 和 ξ_6 。(a) 显示了两个鸭解在 (n, V) -平面上的投影, 还显示了强奇异鸭解 $\tilde{\gamma}_s$ 和弱主鸭解 γ_w 。 ξ_5 和 ξ_6 在 (b) 的 (h, V) -平面上的投影分别显示了五个和六个振荡。

图 23(a) 显示了 $I = 12$ 的折结点的奇异性, 该折结点大致位于 $(v, h, n) = (0.593, 0.298, 0.407)$ 处, 然后投影到 (n, V) -平面上。两条黑曲线穿过折结点的强奇异鸭解 $\tilde{\gamma}_s$ 和主弱鸭解 γ_w 。另外两条曲线是在折结点附近计算的扩展慢流形的交点时发现的最大次要鸭解 ξ_5 和 ξ_6 ; 另见第 8 节和 [45, 图 6]。它们在 (h, V) -平面上的投影, 显示了 ξ_5 和 ξ_6 的振荡性质, 如图 23(b) 所示。注意, 图 23(a) 中的主弱鸭解 γ_w 的最终振荡显示了鞍焦点诱导的 SAO 的明显特征。实际上, 由于在 $I_H \approx 8.359$ 处的奇异 Hopf 分岔, 相对靠近折结点存在鞍焦平衡点 $q \approx (-0.589, 0.379, 0.414)$ 。从 $I = 12$ 向 $I = I_H$ 递减, 导致 q 向折结点移动, 并且与图 21(c) 相比折结点诱导的 SAOs 和鞍焦点诱导的 SAOs 的混合将更加明显。

当 I 变化时, $I = 12$ 的平衡点 q 保持不变。图 24(a) 显示了部分分岔图, 在这里我们绘制了 V 对 I 的最大值。类似于 [45] 中的分析, 对于所有 I 都存在唯一的平衡点, 这些平衡点当 $I < I_H$ 且 $I > 270.772$ (约数) 时是稳定的。 I_H 上的 (奇异) Hopf 分岔 (标记为 H) 产

生了一系列鞍型周期轨线。这一族周期轨线在 $I \approx 6.839$, $I \approx 27.417$ 和 $I = I_{SL} \approx 14.860$ 处经历三次分叉 (SL), 此后两个非平凡的 Floquet 乘子的模小于 1, 并且相关的稳定周期轨线对应于该领域中已知的 (放电)。图 24(a) 显示了第一个 SL 之后很快在 $I \approx 7.651$ 处出现倍周期分岔 (PD), $I \approx 7.651$ 是 Floquet 乘子中的一个, 这两个乘数在第一个 SL 之后都不稳定。因此, PD 后的周期轨线是不可定向的, 并且是鞍形的。注意, 第二个 SL (图 24(a) 中未显示) 必须在第二个 SL 之前产生。

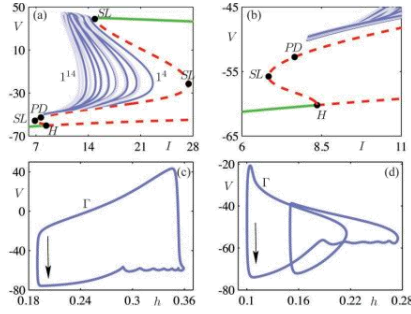


图 24: $\tau_h = 6.0$, $\tau_n = 1.0$, $C = 1.2$ 的三维简化 Hodgkin-Huxley 方程 (5.1) 的 MMO 周期轨线。(a) 显示分岔图, 其中绘制了最大 V 值相对于电流 I 的图。在由倍周期分岔 PD 和极限环分岔 SL 的鞍结点所限定的 I 范围内, 存在 MMO 周期轨线的等值线。等值线呈交替的浅蓝色和深蓝色。(b) 显示 Hopf 分岔附近的扩大图。所有等值线在 $I_{SL} \approx 8.087$ 处都具有折分岔。(c) 所示的周期轨线 Γ 在 $I = 12$ 都是稳定的 MMO, (d) 展示了 Γ 的最大 V 值 $-20mV$ 。

MMOs 以一系列 I 对应的周期轨线的孤立族存在; 图 24(a) 显示了这些等值线中的 11 个等值线呈交替的浅蓝色和深蓝色。单个等值线上的所有周期轨线具有相同数量的振荡。每个等值线包含一个较短的停滞期 (平稳期), 在该停滞期 (平稳期) 内 $V = 40mV$ 附近有最大 V , $V = 40mV$ 附近相关的 MMOs 是稳定的, 且是特征 1^s 。对于我们选择特定的 $\varepsilon = 0.01$, 我们发现稳定的 MMO 间期在左侧为 I_H , 右侧为 I_{SL} , 即 $8.359 < I < 14.860$ 。回想一下, 基于当 $\varepsilon \rightarrow 0$ 的奇异极限的理论, 对于 $4.83 \approx I_{FSN} < I < I_r \approx 15.6$, 预测 1^s 模式的稳定 MMO 周期轨线的存在; 即使 ε 相对较大, 匹配结果也是出奇的好。当 I 下降到 I_H 时, 稳定特征 1^s MMO 中的数 s 趋于无穷大, 因为由于 Hopf 奇异性形成了同宿轨线; 参见 [45]。此外, 存在具有更复杂模式的稳定 MMO 特征 $1^{s_1}1^{s_2} \dots$; 参见 [199]。比较图 19 中第 4 节中的 Koper 模型; MMO 周期轨线沿着等值线经过几个分岔 (主要是极限环分岔的倍周期和/或鞍结点)。最大 V 值表示各个 MMO 周期轨线的最大振荡幅度。注意 $V = V_{F_+} \approx -20mV$ 的等值线的折结构, 它近似于动作电位的复极阈值。该值还对应于上折曲线 F_+ 的 V -值, 在该 V 值处, 轨线跳回。对于停滞期 (平稳期) 上的 MMO, LAOs 对应于一个完整的动作电位, 而随后的 s 个 SAOs 是亚阈值振荡。

图 24(b) 显示了在 Hopf 分支附近 MMO 周期轨线的等值线如何累积扩展, 该 Hopf 分支是理论预测特征 1^s 的区域, 即 MMO 具有一个大 (位移) 的和 s 个 SAOs。这是通过全局回归机制随着 I 的变化而投影到临界流形 S 上来组织产生的。如果回归投射到一个次要流形上, 那么周期轨线的一部分跟随次要流形到慢流形的不稳定分支 S'_e 上。然而, 只有到达上折曲线 F_+ 区域的鸭周期轨线才是最大次鸭结。因此, 相应的次要鸭解族可以分成两组: 一组是具有最大 $V < V_{F_+}$ 回跳鸭解的次要鸭解, 另一组是具有最 $V < V_{F_+}$ 跳离鸭解的次要鸭解。这是在此应用中的一个重要区别, 因为虽然跳离鸭解将创建动作电位, 但是跳回鸭解将不创建动作电位。

我们沿着图 24(a) 和 (b) 所示的等值线之一来阐述鸭解。如图 24(c) 所示, 在 $I = 12$ 时的停滞期 (平稳期) 上存在稳定的 MMO 周期轨线; 它的特征是 1^6 , 它位于等值线上, 该等值线对应于总共有七个振荡的周期轨线。注意, Γ 的大 (位移) 高于阈值。与图 23 (b) 比较,

Γ 的六个 SAOs 是由于全局回归在旋转扇区上起作用了，该旋转扇区由当 $I=12$ 时的最大次鸭解 ξ_5 和 ξ_6 界定（未在图中示出）。当周期轨线 Γ 继续沿 I 增加的方向延伸，最大 V 值就会减小，LAO 从动作电位变为亚阈值振荡。图 24(d) 显示了当最大 V 值大约为 $-20mV$ 时的 Γ （此时是不稳定的）。观察到 Γ 仍然总共有七个振荡，但是此时其中两个具有快速段。这些快速的片段是跳回的鸭解。更准确地说，周期轨线 Γ 由 ξ_6 鸭解族的回跳鸭解的一段组成，该段连接到强鸭解族的回跳鸭解的一段，该段又返回连接到初始形成段，从而形成闭循环。可以把图 24(d) 中的 Γ 归类为具有特征 2^5 的 MMO，因为只有五个振荡是由于靠近折结点的（通道）而具有非常小的振幅，而由于回跳鸭解，存在两个明显可区分的更大的具有快速段的振荡。然而， Γ 的这些较大的鸭振荡都不能产生完整的动作电位，这意味着下文中有这个应用的所有振荡都被归类为 SAOs。

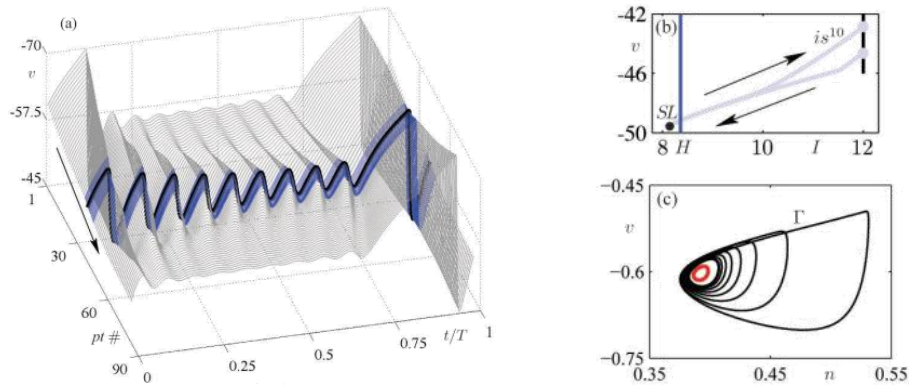


图 25: 由十个振荡组成的周期轨线族的延拓。延拓的起始点和结束点在 $I = 12$ 处，折点为 $I = 8.087$ 。(a) 显示了沿这部分等值线计算的 90 个周期轨线的 V 时间序列的三维“瀑布图”；黑色周期轨线位于折点处。蓝色轨线对应于折点和 Hopf 分岔对应的 I -值之间的等值线部分，即 $I_H \approx 8.359$ 。(b) 显示沿 (I, V) -平面分支的最大 V 值，箭头指示延拓的方向。(c) 显示折处的周期轨线以及投影到 (n, V) -平面上的共存小周期轨线。

图 25 显示了沿着图 24(a) 中等值线的下部的周期轨线的特征，它们非常接近从 Hopf 分岔分岔出来的鞍形周期轨线的分支。更具体地说，图 25(a) 显示了沿着等值线的下部的 90 个周期轨线的时间序列的“瀑布图”，当 $I \leq 12$ 时沿着该等值线一共发现 10 个振荡。分岔的这个部分如图 25(b) 所示。这个等值线的折点在 $I = I_{SL} \approx 8.087$ ，相关的周期轨线用粗体绘制在图 25(a) 中。当 $I_{SL} \leq I \leq I_H$ 分岔部分的周期轨线用亮蓝色显示。沿着等值线这一部分的周期轨线与在等值线高峰附近发现的 MMOs 截然不同，也就是说，它们由 SAOs 和跳回鸭解组成，总共有 10 个。图 25(c) 显示了折处的周期轨线在 (n, V) -平面上的投影，还显示了产生于 Hopf 分岔的分支上的共存的小周期轨线。该图表明折处的周期轨线正在接近小周期轨线的同宿循环。

MMOs 的研究起源于化学反应中振荡的研究，特别是在 20 世纪 70 年代和 80 年代，当时人们感兴趣的是确定这些系统中的非周期动力学是否是确定性混沌还是噪声的产生的结果。以 BZ 反应为研究对象，建立了复杂动力学系统的定量模型。尽管如此，这些为反应建立精确动力学模型的尝试只是部分成功。这些模型具有多个时间尺度，使得很难根据当时存在的理论来解释它们的动力学。从那时起，GSPT 的进展表明，对这些模型的重新研究可以在已被抛弃的问题上取得重大进展，而没能在一代人之前得到解决。新技术也可能使实验能够比 1980 年代更精确地测量这些反应的动力学。然后，现在，研究这些反应的动机之一是开发研究生物系统动力学的方法。

这次调查研究的重点是通过特殊点附近的通道产生 SAOs 的局部机制，这些特殊点通常可以在多时间尺度系统中找到。MMOs 是在返回机制之前产生的，返回机制允许轨线一次又一次地通过 SAOs 区域。我们这里只考虑返回机制，该机制在一次大的偏移之后立即将轨

线带回 SAO 区域，这对应于一个单 LAO。然而，MMOs 可能在产生 SAOs 时期具有更一般的特征，该特征伴有多个 LAOs 的。迄今为止，对于 $L > 1$ 的 MMOs 的产生机制研究甚少。对于一些具有两个慢变量和一个具有 S 形临界流形的快速变量的三维系统，从 SAOs 周围的区域返回到其自身的全局回归是非常规则的，并且可以通过大约一维线性映射来近似。这个场景预计不会产生许多 $L > 1$ 的复杂特征。对于具有三个时间尺度[139, 140]的系统，也被分析出了类似的效果，其中被找到的唯一特征是 2^1 ， 2^2 和 L^1 。这些结果也得到了其他几个三维模型[123、126、182、198、199]和在[6]中实验的数值证据的支持。

目前文献中很少对 $L > 1$ 的更复杂的 MMO 特征进行详细分析。这种情况似乎最常发生在高维化学反应中，如 BZ 反应[159,157,158,106]、Briggs–Rauscher 反应[122]和 PO 反应[154,151]；参见第 7 节。我们讨论了一种获得把 $L > 1$ 的 LAOs 作为 MMO 一部分的可能性：在 MMO 轨线重新进入 SAO 区域之前，快子系统中存在几个大的振荡。正如 3.3 节所述的那样，这要求至少在相空间的某些部分中存在二维快速动力学。我们注意到，在具有两个或更多个快速变量的系统中， $L > 1$ 的 MMOs 的存在类似于在突发系统[111]中发现的振荡。在具有 MMOs 的慢速系统的边界层方程中，很少会去尝试分析跟随周期轨线族的 LAOs 的起始和终止相关的机制。对于突发，Terman 和 Lee 的论文[217]是一篇很具有代表性的研究。更一般地，对于在具有至少两个慢变量和两个快变量的系统中的 MMOs 来说，人们期望发现大量的不同的全局回归机制，这些机制可能在 SAOs 存在的各个时期导致产生多个 LAOs。

对具有两个以上慢变量的慢系统的研究才刚刚开始。Wechselberger 在论文[238]中将鸭解理论推广到这类系统中。以及 Harvey 等人在[99]中利用这些结果来研究细胞内钙动力学的模型。

在模型中的 MMOs 的大部分分析都是基于分岔序列的数值研究和用一维映射的迭代对这些序列进行解释。理论上，本文所举的回归映射的性质的例子可以分解为两个映射的组合，第一个描述流经产生 SAOs 的小区域，第二个描述从该区域出现的轨线的全局返回。这些映射相当复杂，值得进一步研究。在具有 SAOs 的区域，它们可能具有不连续性和间断，其中轨线趋向于小的吸引子，并且跟随鸭解的轨线的情况通常很难计算。在回归映射的一维近似中的分岔和混沌的更多分析可能有助于进一步表征实验数据中观察到的 MMOs 的潜在机制。完成此类分析的一个重要系统是 Koper 模型及其作为具有全局返回的奇异 Hopf 分岔的修正标准式的推广。

动态系统理论的一大亮点是它成功地判别了捕获于大类系统中被发现的行为的本质的简单模型。尽管如此，我们分析像化学反应动力学或棘突神经元的现实模型那样复杂的模型的能力受到数值方法的有效性的限制。我们在这里已经演示了如何将用于慢系统的高级数值方法用于研究多达四个维度的系统。然而，对高维、多时间尺度系统的动力学分析方法的进一步发展是十分必要的。在具有低维吸引子的情形中，用更好的方法使系统化模型简化对研究分析是有帮助的。在更一般的情况下，计算不变流形的数值方法和高维系统中轨线的快速分解也有助于 MMOs 的分析。特别地，这种数值技术对于研究新型返回机制以及因此产生具有更复杂 LAOs 和 SAOs 特征的 MMOs 将是至关重要的。

参考文献

- [1] C. D. ACKER, N. KOPELL, AND J. A. WHITE, Synchronization of strongly coupled excitatory neurons: Relating network behaviour to biophysics, *J. Comput. Neurosci.*, 15:71 – 90, 2003.
- [2] B. D. AGUDA, AND B. L. CLARKE, Bistability in chemical reaction networks: theory and application to the peroxidase-oxidase reaction, *J. Chem. Phys.*, 87(6):3461 – 3470, 1987.
- [3] B. D. AGUDA, AND R. LARTER, Periodic-chaotic sequences in a detailed mechanism of the peroxidase-oxidase reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, 113:7913 – 7916, 1991.
- [4] B. D. AGUDA, R. LARTER, AND B. L. CLARKE, Dynamic elements of mixed-mode oscillations and chaos in a peroxidase-oxidase network, *J. Chem. Phys.*, 90(8):4168 – 4175, 1989.
- [5] F. M. DE AGUIAR, S. ROSENBLATT, A. AZEVEDO, AND S. M. REZENDE, Observation of mixed-mode oscillations in spin-wave experiments, *J. Appl. Phys.*, 85(8):5086 – 5087, 1999.
- [6] F. N. ALBAHADILY, J. RINGLAND, AND M. SCHELL, Mixed-mode oscillations in an electrochemical system. I. A Farey sequence which does not occur on a torus, *J. Chem. Phys.*, 90:813 – 821, 1989.
- [7] K. AL-NAIMEE, F. MARINO, M. CISZAK, R. MEUCCI, AND F. T. ARECCHI, Chaotic spiking and incomplete homoclinic scenarios in semiconductor lasers with optoelectric feedback, *New Journal of Physics*.
- [8] F. ARGOUL, A. ARNEODO, P. RICHETTI, AND J. C. ROUX, From quasiperiodicity to chaos in the Belousov-Zhabotinskii reaction. I. Experiment, *J. Chem. Phys.*, 86(6):3325 – 3338, 1987.
- [9] F. ARGOUL AND J. C. ROUX, Quasiperiodicity in chemistry: An experimental path in the neighbourhood of a codimension-two bifurcation, *Phys. Lett. A*, 108(8):426 – 430, 1985.
- [10] V. I. ARNOLD (ED.), *Encyclopedia of mathematical sciences: Dynamical systems V*, Springer-Verlag, Berlin/New York, 1994.
- [11] N. BABA AND K. KRISCHER, Mixed-mode oscillations and cluster patterns in an electrochemical relaxation oscillator under galvanostatic control, *Chaos*, 18(1):015103, 2008.
- [12] S. M. BAER AND T. ERNEUX, Singular Hopf bifurcation to relaxation oscillations I, *SIAM J. Appl. Math.*, 46(5):721 – 739, 1986.
- [13] S. M. BAER AND T. ERNEUX, Singular Hopf bifurcation to relaxation oscillations II, *SIAM J. Appl. Math.*, 52(6):1651 – 1664, 1992.
- [14] S. M. BAER, T. ERNEUX, AND J. RINZEL, The slow passage through a Hopf bifurcation: delay, memory effects, and resonance, *SIAM J. Appl. Math.* 49(1):55 – 71, 1989.
- [15] D. BAKES, L. SCHREIBEROVA, I. SCHREIBER, AND M. J. B. HAUSER, Mixed-mode oscillations in a homogeneous photo-oscillatory chemical reaction system, *Chaos*, 18(1):015102, 2008.
- [16] D. BARKLEY, Slow manifolds and mixed-mode oscillations in the Belousov-Zhabotinskii reaction, *J. Chem. Phys.*, 89(9):5547 – 5559, 1988.
- [17] D. BARKLEY, Linear stability analysis of rotating spiral waves in excitable media, *Phys. Rev. Lett.*, 68(13):2090 – 2093, 1992.
- [18] B. P. BELOUSOV, A periodically acting reaction and its mechanism, in *Collection of short papers on Radiation Medicine for 1958*, Med. Publ., Moscow, 1959, pp 145 – 147.

- [19] E BENOÏT, Systems lents-rapides dans R^3 et leurs canards, in Third Schnepfenried geometry conference, volume 2, pp 159 – 191. Soc. Math. France, 1982.
- [20] E BENOÏT, Enlacements de canards, C.R. Acad. Sc. Paris, 300(8):225 – 230, 1985.
- [21] E BENOÏT, Canards et enlacements, Inst. Hautes Etudes Sci. Publ. Math. 72:63 – 91, 1990.
- [22] E BENOÏT, J.-L. CALLOT, F. DIENER, AND M. DIENER, Chasse au canards, Collect. Math., 31:37 – 119.
- [23] E BENOÏT, AND C. LOBRY, Les canards de R^3 , C.R. Acad. Sc. Paris, 294:483–488, 1982.
- [24] N. BERGLUND AND B. GENTZ, Noise-induced phenomena in slow-fast dynamical systems: a sample-paths approach, Springer-Verlag, Berlin/New York, 2005.
- [25] N. BERGLUND AND B. GENTZ, Stochastic dynamic bifurcations and excitability, in C. Laing and G. Lord, editors, Stochastic methods in neuroscience, Oxford University Press, 2008, pp 65–93.
- [26] J. BOISSONADE AND P. DEKEPPER, Transitions from bistability to limit cycle oscillations. Theoretical analysis and experimental evidence in an open chemical system, J. Phys. Chem., 84:501–506, 1980.
- [27] B. BRAAKSMA, Singular Hopf bifurcation in systems with fast and slow variables, J. Nonlinear Science, 8(5):457–490, 1998.
- [28] T.S. BRIGGS, AND W.C. RAUSCHER, An oscillating iodine clock, J. Chem. Educ., 50:496, 1973.
- [29] T. V. BRONNIKOVA, V. R. FED’KINA, W. M. SCHAFFER, AND L. F. OLSEN, Period-doubling bifurcations and chaos in a detailed model of the peroxidase-oxidase reaction, J. Phys. Chem., 99(23):9309–9312, 1995.
- [30] T. V. BRONNIKOVA, W. M. SCHAFFER, AND L. F. OLSEN, Nonlinear dynamics of the peroxidase-oxidase reaction. I. Bistability and bursting oscillations at low enzyme concentrations, J. Phys. Chem. B, 105:310–321, 2001.
- [31] M. BRUNS, M. KRUPA, AND M. WECHSELBERGER, Mixed mode oscillations due to the generalized canard phenomenon, Fields Institute Communications, 49:39–63, 2006.
- [32] S. A. CAMPBELL, E. STONE, AND T. ERNEUX, Delay induced canards in a model of high speed machining, Dynamical Systems, 24(3):373–392, 2009.
- [33] J. CARR, Applications of centre manifold theory. Springer-Verlag, Berlin/New York, 1981.
- [34] C. CHICONE, Inertial and slow manifolds for delay differential equations, J. Diff. Eqs., 190:364–406, 2003.
- [35] P. COULLET, Localized patterns and fronts in nonequilibrium systems, Int. J. Bif. Chaos, 12(11):2445–2457, 2002.
- [36] M. F. CROWLEY AND R. J. FIELD, Electrically coupled Belousov-Zhabotinsky oscillators: a potential chaos generator, in C. Vidal and A. Pacault, editors, Nonlinear phenomena in chemical dynamics, Springer-Verlag, Berlin/New York, 1981, pp 147–153.
- [37] H. DEGN, L. F. OLSEN, AND J. W. PERRAM, Bistability, oscillation, and chaos in an enzyme reaction, Annals of the New York Academy of Sciences, 316(1):623–637, 1979.
- [38] W. DE MELO, AND S. VAN STRIEN, One-dimensional dynamics, Springer-Verlag, Berlin/New York, 1993.

- [39] C. A. DEL NEGRO, C. G. WILSON, R. J. BUTERA, H. RIGATTO, AND J. C. SMITH, Periodicity, mixed-mode oscillations, and quasiperiodicity in a rhythm-generating neural network, *Biophysical Journal*, 82:206–214, 2002.
- [40] M. DESROCHES, B. KRAUSKOPF, AND H. M. OSINGA, Mixed-mode oscillations and slow manifolds in the self-coupled FitzHugh-Nagumo system, *Chaos*, 18(1):015107, 2008.
- [41] M. DESROCHES, B. KRAUSKOPF, AND H. M. OSINGA, The geometry of slow manifolds near a folded node, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, 7(4):1131 – 1162, 2008.
- [42] M. DESROCHES, B. KRAUSKOPF, AND H. M. OSINGA, The geometry of mixed-mode oscillations in the Olsen model for the peroxidase-oxidase reaction, *Discr. Cont. Dyn. Sys. S*, 2(4): 807 – 827, 2009.
- [43] M. DESROCHES, B. KRAUSKOPF, AND H. M. OSINGA, Numerical continuation of canard orbits in slow-fast dynamical systems, *Nonlinearity*, 23(3): 739 – 765, 2010.
- [44] A. DHOOGHE, W. GOVAERTS, AND YU. A. KUZNETSOV, *MatCont: A Matlab package for numerical bifurcation analysis of ODEs*, *ACM TOMS* 29(2): 141 – 164, 2003. Available via <http://www.matcont.ugent.be/>.
- [45] C. T. DICKSON, J. MAGISTRETTI, M. H. SHALISNKY, E. FRANSEN, M. E. HASSELMO, AND A. ALONSO, Properties and role of Ih in the pacing of subthreshold oscillations in entorhinal cortex layer II neurons, *J. Neurophysiol.*, 83:2562 – 2579, 2000.
- [46] C. T. DICKSON, J. MAGISTRETTI, M. H. SHALISNKY, B. HAMAM, AND A. ALONSO, Oscillatory activity in entorhinal neurons and circuits: Mechanisms and function, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 911:127 – 150, 2006.
- [47] F. DIENER, AND M. DIENER, *Nonstandard analysis in practice*, Springer-Verlag, Berlin/New York, 1995.
- [48] M. DIENER, The canard unchained or how fast/slow dynamical systems bifurcate, *The Mathematical Intelligencer*, 6:38 – 48, 1984.
- [49] E. J. DOEDEL, Lecture notes on numerical analysis of nonlinear equations, in B. Krauskopf, H. M. Osinga and J. Galan-Vioque, editors, *Numerical continuation methods for dynamical systems: path following and boundary value problems*, Springer-Verlag, Berlin/New York, 2007, pp 117 – 54.
- [50] E. J. DOEDEL, R. C. PAFFENROTH, A. C. CHAMPNEYS, T. F. FAIRGRIEVE, YU. A. KUZNETSOV, B. E. OLDEMAN, B. SANDSTEDTE AND X. J. WANG, *AUTO-07p: Continuation and Bifurcation Software for Ordinary Differential Equations*; available at <http://cmvl.cs.concordia.ca/auto/>.
- [51] E. J. DOEDEL, B. E. OLDEMAN, AND C. L. PANDO L., Bifurcation structures in a model of a CO₂ laser with a fast saturable absorber, *Int. J. Bifurc. Chaos*, in press.