

NEURAL EXCITABILITY, SPIKING AND BURSTING

EUGENE M. IZHIKEVICH

<https://doi.org/10.1142/S0218127400000840> | Cited by: 1361

Next 



 Tools  Share  Recommend To Library

神经兴奋性、峰值和簇发放的分岔机制

Section 2: 神经元的兴奋性

NEURAL EXCITABILITY, SPIKING AND BURSTING

Author: Eugene M. Izhikevich

DOI: 10.1142/S0218127400000840

Dates: Received June 9, 1999

Translated by Na Zhao, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: [10.1142/S0218127400000840](https://doi.org/10.1142/S0218127400000840)

International Journal of Bifurcation and Chaos

Vol. 24, No. 8 (2014) 1440003

2023 年 3 月 30 日

* 这篇论文发表于 1999 年，引用量已经高达两千多。Izhikevich 在该文里详细介绍了神经元兴奋性、峰值和簇发放所涉及的详细分岔机制。对于神经动力学的读者而言，该文提供了详细的理论基础。由于该文内容冗长，特意将其拆封成多个部分，以便读者准确定位到自己所需。这是 Sec. 2: 神经元的兴奋性。

NEURAL EXCITABILITY, SPIKING AND BURSTING

EUGENE M. IZHIKEVICH

The Neurosciences Institute, 10640 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, USA
*Center for Systems Science Engineering, Arizona State University, Tempe, AZ 85287-7606, USA**

本文综述了神经元产生动作电位 (尖峰) 所涉及的分岔机制。我们展示了分岔的类型如何决定细胞的神经计算特性。例如, 当稳态接近鞍-结点分岔时, 细胞可以以任意低频发放全有或全无尖峰, 它具有明确定义的阈值流形, 并且充当积分器; 即输入脉冲的频率越高, 它放电的越快。相反, 当稳态接近 Andronov-Hopf 分岔时, 细胞在特定频率范围内发放, 其尖峰不是全有或无, 它没有明确定义的阈值流形, 它可以响应抑制脉冲充当谐振器; 即它优先响应输入的某个 (共振) 频率。增加输入频率实际上可能会延迟或终止其触发。

我们还描述了神经簇发放现象, 使用几何分岔理论扩展了现有的簇发放分类, 包括许多新类型。我们讨论了 burster 的类型如何定义其神经计算属性, 并且我们展示了不同的 burster 可以不同地交互、同步和处理信息。

Contents

1. 第一类兴奋性系统	2
1.1. 阈值	3
1.2. 第一类兴奋性系统的典型模型	3
1.3. 缓慢的适应性电流	4
1.4. 弱连接网络	5
1.5. 抑制后尖峰	6
1.6. 同步性	7
2. 靠近 Andronov-Hopf 分岔的第二类可激动系统	7
2.1. 阈值、兴奋性和双稳态	7
2.2. 准阈值现象	8
2.3. 耦合反应	8
2.4. 选择性交流和多重重复	8
2.5. 弱刺激	8
2.6. 第二类可兴奋神经元是谐振器	10
2.7. 抑制后峰	10
3. 鞍-结点分界线-回路分岔	11
3.1. 规范型模型	11
4. 快亚阈值振荡	12
4.1. 可能的分岔	13
4.2. 兴奋性的类别	14
4.3. 阈值和兴奋性	15
4.4. 非线性谐振器	16

* Eugene.Izhikevich@nsi.edu;

考虑一个具有稳定平衡的系统，它是一个全局吸引子。根据兴奋性的直观定义，在平衡点附近的小扰动会导致解在返回平衡点之前出现大的偏移。在动力系统术语中，这相当于在平衡附近开始和结束的大振幅轨迹；见图 5。这样的轨迹被称为周期性的伪轨道，“伪”这个词被用来强调终点 $x(t_1)$ 和 $x(t_2)$ 是接近但不等于对方的。如果 $x(t_1) = x(t_2)$ ，那么“伪”这个词就应该去掉。

因此，根据我们的定义，如果有一个大振幅的周期性伪轨道在平衡点附近经过，那么具有稳定平衡点的动力系统就是兴奋性的，如图 5 所示。多大是“大”，多远是“近”，取决于上下文。这种周期性伪轨道的存在是因为动力系统接近分岔。事实上，矢量场的一个小扰动可以使终点 $x(t_1)$ 和 $x(t_2)$ 凝聚在一起，从而形成一个周期性的轨道，这对应于重复峰发放。因此，神经元是可兴奋的，因为它们处于从静止到重复放电的分岔 (转迁) 附近。

现在假设平衡点不是一个全局吸引子，但有一定的吸引域。那么我们说，如果吸引的边界在平衡点附近，系统就是可兴奋的。和前面的情况一样，平衡点附近的小扰动会导致解的大偏移，但解不会返回到平衡点。很容易看出，这样的神经元也在分岔附近，因为矢量场的小扰动可以使平衡接近其吸引边界，导致稳定性的丧失或消失。

Hodgkin 的兴奋性分类。 Hodgkin[1948] 提出了一个简单而有用的兴奋性分类标准。他通过施加不同强度的电流来刺激细胞。当电流很弱时，细胞静止的。当电流足够强时，细胞开始反复放电；见图 6。

他根据新出现的放电频率将神经元分为两类：

- 第一类神经兴奋性。动作电位可以以任意低的频率产生。频率随着应用电流的增加而增加。
- 第二类神经兴奋性。动作电位在某一频段产生，对外加电流强度的变化相对不敏感。

第一类兴奋性神经元的放电频率在大约 5-150Hz 的范围内平稳变化。第二类可兴奋神经元的频率通常在 75-150Hz 的范围内，但这些频率可以因神经元而异。确切的数字在这里对我们来说并不重要。第一类和第二类可兴奋神经元之间的定性区别是，在前者中出现的振荡频率为零，在后者中出现的振荡频率为非零。这反映了不同的基本分岔机制。

可能的分岔。 第一个利用动力系统对兴奋性进行分类的尝试属于 FitzHugh[1955]，尽管他没有明确地使用分岔理论。在下文中，我们使用 Rinzel 和 Ermentrout[1989] 建议的方法，并将 Hodgkin 实验中的应用电流强度视为一个准分岔参数。当电流增加时，静止电位增加，直到发生分岔，导致静止电位失去稳定性或消失，神经元放电活动变得振荡。导致从静止状态过渡到振荡状态的分岔决定了神经兴奋性的类别。

由于平衡状态有无数种可能的分岔，我们只考虑余维 1 的分岔。那些对应于从平衡状态过渡到极限环的分岔在图 7 中被总结出来。

我们将看到

- 当静止电位通过不变圆上的鞍结点分岔消失时，会观察到第一类神经兴奋性。
- 当一个静止电位通过 Andronov-Hopf 分岔而失去稳定性时，就会观察到第二类神经兴奋性。

尽管有大量的离子机制，但神经兴奋性只有两种不同的动态 (分岔) 机制，这难道不令人惊讶吗？另一个惊人的事实是，Hodgkin 的分类在很大程度上被计算神经科学界所忽视，直到 Rinzel 和 Ermentrout[1989] 的开创性出版物。

上面的分类并不完美。例如，折 (脱离稳定的极限环) 分岔可以导致一类或二类兴奋性，这取决于现有极限环的频率。如果系统在二维鞍结点分离环分岔附近 (见图 21)，那么极限环的频率就很低。同样，当系统靠近某个二维分岔时，亚临界 Andronov-Hopf 分岔中的稳定极限环可能具有低频率，这似乎是第一类兴奋性。有人可能会说，我们应该忽略这些情况，因为它们有较大的二维度，因此不可能在自然界遇到。然而，二维分岔在神经簇发放中确实起着重要的作用，演化可能已经发展出单独的生理机制来保持细胞动态在这种分岔附近。

1. 第一类兴奋性系统

让我们考虑不变圆上的鞍结点分岔，它总是导致第一类兴奋性，具有图 5 中描述的典型的周期性伪轨道。这样的分岔在 Wilson-Cowan 模型 [Hoppensteadt & Izhikevich, 1997]、VCON 模型 [Hoppen-

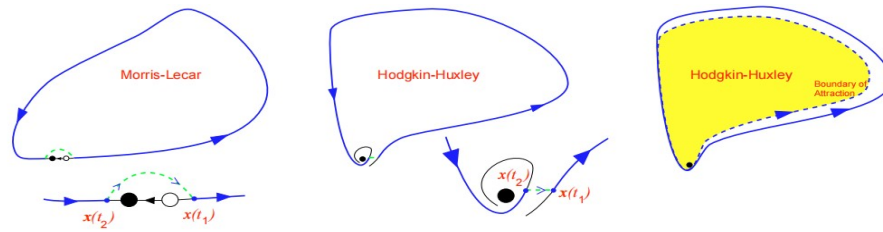


图 5. 当静止状态有一个周期性的伪轨道 (蓝色) 或吸引域的边界 (黄色) 接近静止状态时, 系统是可兴奋的。(周期性伪轨道是指 $x(t), t \in [t_1; t_2]$ 这样的一段解, 即 $x(t_1)$ 接近 $x(t_2)$)。

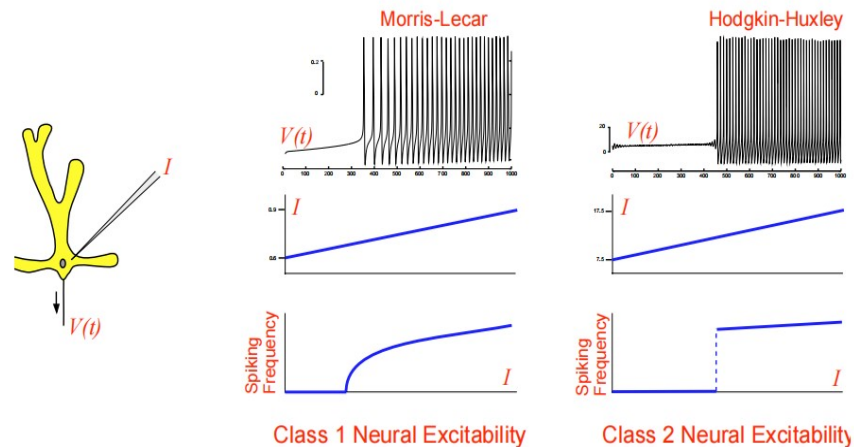


图 6. 当施加的电流强度 I 增加时, 两个生物物理模型中从静止到重复尖峰的过渡。(噪声被添加到 Hodgkin-Huxley 系统中以减少慢速通过效应)。

steadt, 1997]、Morris-Lecar、Connor 模型 [Ermentrout, 1996]、Traub 模型 [Traub & Miles, 1991]、Bower 模型 [Wilson & Bower, 1989] 以及许多其他生物物理上的详细模型中表现出来。它在二维松弛系统中无处不在

$$\begin{aligned} \mu \dot{x} &= f(x, y), \\ \dot{y} &= g(x, y) \quad x, y \in \mathbb{R}, \mu \ll 1 \end{aligned}$$

有零斜线相交, 如图??所示。

人们普遍认为, 除非加入 A 型钾电流, 否则最初的 Hodgkin-Huxley[1952] 模型不会表现出第一类兴奋性 [Connor & Stevens, 1971]。Rush 和 Rinzel[1995] 最近表明, 如果 Hodgkin-Huxley 模型中的钠和钾的 (失) 激活曲线被适当地移位, A 电流对第一类兴奋性是不需要的。

1.1. 阈值

每当分岔涉及一个鞍点时, 系统就有一个明确的阈值-鞍点的稳定流形 [FitzHugh, 1955], 它通常被称为分离矩阵, 因为它将相空间分成两个具有不同定量行为的区域。事实上, 在图 9 中, 不超过分离矩阵的解的小扰动会衰减, 而那些跨越它的扰动则会以指数形式增长, 从而产生一个尖峰。这样的系统被称为具有全或无的行为。因为解最终会回到稳定结点 (静止点), 所以系统不是振荡性的, 而是兴奋性的。

请注意, 阈值是一个余维 1 的流形, 只有当系统是一维的时候, 它才可能是一个点。因此, 寻求膜电压的阈值是徒劳的, 除非有办法固定所有其他的变量。

1.2. 第一类兴奋性系统的典型模型

当图 10 中的鞍点和结点凝聚并消失时, 矢量场在鞍点-结点点的位置仍然很小。因此, 解 $(x(t), y(t))$ 在

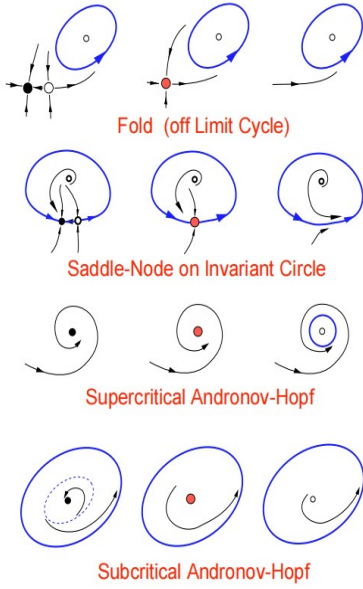


图 7. 对应于从平衡到震荡动力学过渡的余 1 维分岔。当平衡状态下的雅可比矩阵有一个零特征值时，就会发生折分岔。当中心流形成环时，我们把它称为不变圆上的鞍结点分岔。当矩阵有一对实部为零的复共轭特征值时，就会发生 Andronov-Hopf 分岔；完整的定义见 [Hoppensteadt & Izhikevich, 1997] 或 [Kuznetsov, 1995]。

该点附近停留的时间最久，然后进行相对快速的偏移，或者说峰发放。这一观察为证明第一类神经兴奋性的 Ermentrout-Kopell 定理奠定了基础 [Hoppensteadt & Izhikevich, 1997, Theorem 8.3]。

定理 1 (Ermentrout-Kopell)。具有以下形式的动力系统族

$$\dot{x} = f(x, y), \quad x \in R^m, \lambda \in \mathbb{R}, \quad (1)$$

$\lambda = 0$ 时，在不变圆分岔上有一个鞍结点，有一个非局部的典型模型

$$\dot{\vartheta} = (1 - \cos\vartheta) + (1 + \cos\vartheta)r, \quad (2)$$

加上 λ 中的高阶项，其中 $' = d/d\tau, \tau = \sqrt{|\lambda|}t$ 为慢时间， $\vartheta \in S^1$ 为沿不变圆的典范变量， $r \in \mathbb{R}$ 为取决于 f 和 λ 的一些参数。也就是说，不变圆有一个开放的 $O(1)$ 邻域 W ，以及一个映射 $h: W \rightarrow S^1$ ，这是将 (1) 的所有解投影到 (2) 的解。

映射 $h: W \rightarrow S^1$ 炸毁了鞍结点的一个小邻域，并将整个不变圆压缩到 $\pi \in S^1$ 周围的一个开放集；见图??。

因此，当 x 绕不变圆旋转时（产生尖峰），典范变量 ϑ 穿过 π 周围的一个微小开集。

典范模型 (2) 有一个简单的行为。

- 如果 $r < 0$ ，那么有两个平衡点

$$\vartheta^\pm = \pm \cos^{-1} \frac{1+r}{1-r}$$

这是静止状态和阈值状态；见图 11。在以下意义上，系统是可兴奋的。 ϑ 的小幅扰动如果不超过阈值 ϑ^+ ，就会以指数形式消亡；相反，如果 ϑ 的扰动超过阈值，就会进一步增长，通过尖峰值 $\vartheta = \pi$ ，之后才会返回到静止状态 ϑ^- 。当 $r \rightarrow 0$ 时，平衡状态 ϑ^+ 和 ϑ^- 凝聚在一起。

- 如果 $r > 0$ ，则不存在平衡状态， $\vartheta(t)$ 以频率 $\omega = 2\sqrt{r}$ 振荡。因此，原系统 (1) 的振荡频率为 $2\sqrt{|\lambda|r}$ ，这已被实验观测所证实（见 [Ermentrout, 1996; Guckenheimer 等, 1997]）。

我们看到， r 在 (2) 中起着分岔参数的作用。当它越过 ϑ 时，定性行为就会改变。如果 $r \neq 0$ ，那么我们可以使用变量的变化 [Izhikevich, 1999b]

$$\varphi = 2\alpha \tan^{-1} \frac{1}{\sqrt{|r|}} \tan \frac{\vartheta}{2}$$

将经典模型转化为以下简单形式之一

$$\varphi' = -\omega \cos\varphi \quad (\text{excitable activity}, r < 0)$$

$$\varphi' = -\omega \quad (\text{periodic activity}, r > 0)$$

其中 $\omega = 2\sqrt{r}$ 是一个正参数。变换 (3) 证明了经验上的观察，即负 r 的典型模型的行为等同于 $r = -1$ 的行为；而正 r 则等同于 $r = +1$ 的行为。

1.3. 缓慢的适应性电流

在推导典型模型 (2) 时，我们隐含地假设 (1) 中的所有离子过程都发生在比尖峰间歇期快得多的时间尺度。为了考虑到缓慢（失）激活的离子电流，我们考

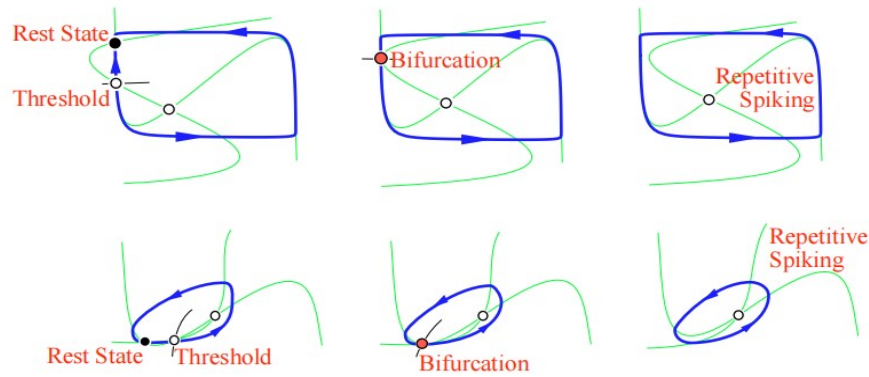


图 8. 二维松弛系统中不变圆上的鞍结点分岔 (摘自 [Hoppensteadt & Izhikevich, 1997]).

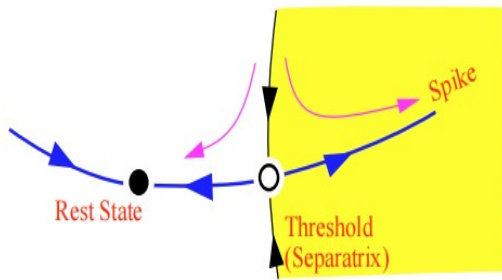


图 9. 兴奋的行为和折 (鞍-结点) 分岔处的阈值。

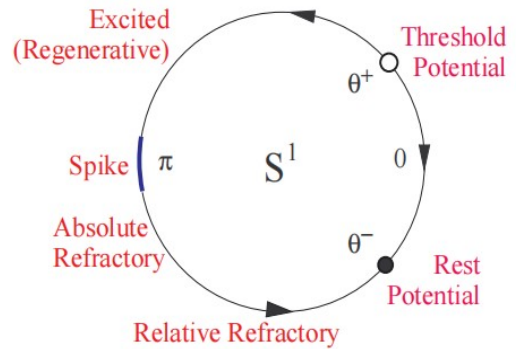


图 11. 第一类神经兴奋性的典型模型 (2) 的生理图 (来自 [Hoppensteadt & Izhikevich, 1997]).

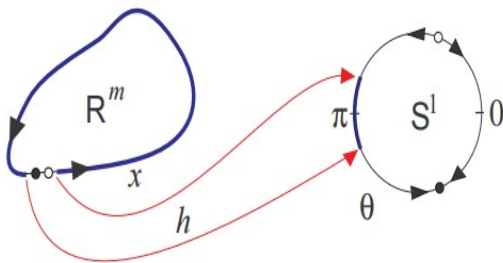


图 10. 变换 h 将 (1) 的解映射为 (2) 的解 (来自 [Izhikevich, 1999b]).

一个指数稳定的均衡，那么我们可以推导出典型模型

$$\begin{aligned} \vartheta' &= (1 - \cos\vartheta) + (1 + \cos\vartheta)(r + su), \\ u' &= \delta(\vartheta - \pi) - \eta u. \end{aligned}$$

其中 $\eta \ll 1$, δ 是 Dirac delta 函数。当 ϑ 超过 π (发电为单峰)，慢变量 u 经历阶梯式的增长，然后它慢慢放松到 $u = 0$ 。 s 的符号决定了这种发放是推进还是延迟下一次发放，这分别导致了尖峰促进或适应。我们将在第 3.1 章讨论后一种现象。

虑系统

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, y, \lambda), \\ \dot{y} &= \mu g(x, y). \end{aligned}$$

如果 $\mu = O(|\lambda|)$ ，那么这个系统就不是在不变圆分岔的鞍结点附近，而是在其他一些大维度的分岔附近。然而，如果 y 的动力学满足一些相当普遍的和生物物理学上可信的条件，例如当 x 处于静止状态时， $y = 0$ 是

1.4. 弱连接网络

典范模型 (2) 可能是数学神经科学中最简单的可兴奋系统。它是一维的¹，它具有第一类神经兴奋性或

¹ 更准确地说，它被定义在一个一维流形 S^1 上。

周期性活动，而且它在生物学上是合理的，即任何其他第一类可兴奋的神经系统都可以通过适当的变量转换为 (2) 这种形式。毫不奇怪，它可以被概括为 [Hoppensteadt & Izhikevich, 1997; Izhikevich, 1999b] 一个弱连接的第一类可兴奋神经网络

$$\dot{x}_i = f_i(x_i, \lambda) + \varepsilon \sum_{j=1}^n g_{ij}(x_i, x_j, \lambda, \varepsilon) \quad (6)$$

其中 $\varepsilon \ll 1$ 衡量连接的强度。

定理 2 假设系统 (6) 满足以下两个条件

- 每个子系统

$$\dot{x}_i = f_i(x_i, \lambda) \quad (7)$$

$\lambda = 0$ 时，在一个不变圆上有一个鞍结点分岔。

- 当 x_j 处于静止状态的某个小邻域时，每个函数 $g_{ij} = 0$ 。

然后有一个 $\varepsilon_0 > 0$ ，这样对于所有的 $\varepsilon \ll \varepsilon_0$ ，(6) 有以下典型模型之一，取决于 $|\lambda|$ 和 ε 的相对大小 (见图 12)。

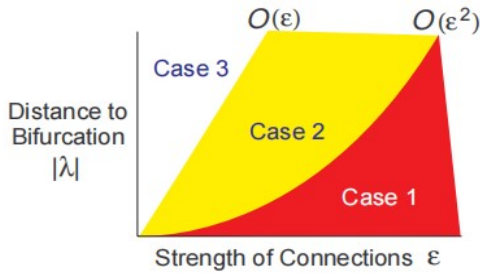


图 12. 第一类可兴奋神经元的弱连接网络 (6) 有各种典型模型，取决于 $|\lambda|$ 和 ε 的相对大小 (来自 [Izhikevich, 1999b])。

Case 1: $|\lambda| \ll \varepsilon^2$.

$$\vartheta'_i = (1 - \cos\vartheta_i) + (1 + \cos\vartheta_i)r_i + \sum_{j=1}^n \omega_{ij}(\vartheta_i)\delta(\vartheta_j - \pi) \quad (8)$$

其中 δ 是 Dirac delta 函数，每个函数 ω_{ij} 的形式是

$$\omega_{ij}(\vartheta_i) = 2 \tan\left(\tan\frac{\vartheta_i}{2} + s_{ij}\right) - \vartheta_i, \quad (9)$$

见图 13，每个 s_{ij} 是一个常数。

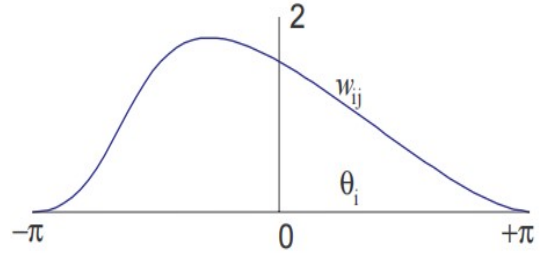


图 13. 一个典型的函数 (9) 的图形。(这里 $s_{ij} = 1$ 。来自 [Izhikevich, 1999b])。

Case 2: $\varepsilon^2 \ll |\lambda| \ll \varepsilon$.

$$\vartheta'_i = (1 - \cos\vartheta_i) + (1 + \cos\vartheta_i)(r_i + \sum_{j=1}^n s_{ij}\delta(\vartheta_j - \pi)) \quad (10)$$

Case 3: $|\lambda| \gg \varepsilon$ 和子系统 (7) 的极限环频率相同。

$$\vartheta'_i = \omega_{ij} + \sum_{j=1}^n s_{ij}H(\varphi_j - \varphi_i), \quad H(\chi) = 1 - \cos\chi, \quad (11)$$

典范相位模型 (11) 与 Kuramoto 模型不同，后者的 $H(\chi) = \sin\chi$ 。

系统 (9) 和 (10) 是脉冲耦合的神经网络，即除非至少有一个 ϑ_j 越过 π ，否则它们是不耦合的；也就是说，它放电了一个尖峰。由于含有狄拉克德爾塔函数的项，这一事件会使其他变量产生阶梯式的增长。与标准的积分-放电模型不同，脉冲的大小不是一个常数，而是取决于突触后神经元的当前状态。

1.5. 抑制后尖峰

第一类兴奋性神经元从不对弱的抑制性脉冲作出反应而放电。事实上，从图 14 中我们看到，弱的兴奋性 (抑制性) 脉冲会减少 (增加) 到阈值流形的距离。正如我们在下面讨论的那样，这对第二类可兴奋的神经元是无效的。

然而，强烈的抑制性输入可以使第一类神经元放电，例如，当阈值流形围绕静止状态弯曲时，我们在图

15 中说明。同样，长时间的抑制性输入也可以通过激活缓慢的阈下内向电流，如 h 电流，引起动作电位。因此，第一类兴奋性神经元可以表现出抑制后尖峰，但只有在抑制强烈或延长的情况下。

1.6. 同步性

相同的第一类可兴奋神经元很难同步。这一点由 [Hansel 等人, 1995] 数值验证，并由 Ermentrout [1996] 对一对神经元进行分析。后来这一结果被扩展到任意维度的神经网络 [Izhikevich, 1999b]。

事实上，考虑相位模型 (11)，假设 $\omega_1 = \omega_2$ $s_{12} = s_{21} = 1$ 。那么，相位差， $\chi = \varphi_2 - \varphi_1$ ，满足

$$\chi' = H(-\chi) + H(\chi) \equiv 0.$$

因为 $H(\chi) = 1 - \cos\chi$ 是一个偶数函数。这就阻止了稳定的同步化，至少在 $1/\varepsilon$ 阶的时间尺度上是如此。相反，在超临界 Andronov-Hopf 分岔附近的第二类兴奋系统有

$$H(\chi) = \sin(\chi - \psi),$$

其中 $\psi \in \mathbb{S}^1$ 是一些具有自然相位差意义的参数 [Hoppensteadt & Izhikevich, 1996]，因为在单向的情况下 $\chi \rightarrow \psi$ 。如果 $\psi \neq \pm\pi/2$ ，总是稳定地同步。这个事实是否可以扩展到所有的第二类可兴奋和尖峰系统仍然是未知的，尽管许多模拟表明是这样。

2. 靠近 Andronov-Hopf 分岔的第二类可激动系统

Andronov-Hopf 分岔被认为是神经元静止电位的主要分岔，因为它是 Hodgkin-Huxley 模型中从静止到振荡的主要途径，而该模型是计算神经科学中最重要的模型之一。因此，许多研究对这一分岔进行了数值和理论的研究 (见例如 [Hassard, 1978; Troy, 1978; Rinzel & Miller, 1980; Hassard 等人, 1981; Holden 等人, 1991; Bedrov 等人, 1992])。

一个显著的历史事实是，许多重要的神经科学

特性，如全或无反应、阈值和整合，都是用经典的 Hodgkin-Huxley 模型来介绍或说明的，尽管该模型并没有表现出任何这些特性，正如我们在下面看到的那样。

Hodgkin-Huxley 模型，以及许多其他生物物理模型，都有一个典型的分岔结构，如图 16 所描述。当分岔参数 I 增加时，稳定和不稳定的极限环通过折叠极限环分岔出现。后者缩减到静止状态，并通过亚临界的 Andronov-Hopf 分岔使其失去稳定性。

在 I 的任何值上，相位图相当于包廷分岔的拓扑学标准形式 [Kuznetsov, 1995; Izhikevich, 2000a]

$$z' = (a + i\omega)z + bz|z|^2 - z|z|^4, \quad z \in \mathbb{C}, \quad (12)$$

除了定性地说明 Hodgkin-Huxley 型系统的分岔外，上述模型的价值可能有限，因为它未能反映动力学的松弛性质。

2.1. 阈值、兴奋性和双稳态

松弛动力学的一个重要结果是，流可以发生大的收缩和扩张。例如，图 16(b) 中的稳定和不稳定的极限环在接近平衡时彼此非常接近，如果在系统中引入小的噪声，它们可能变得无法区分。

图 16(b) 和 16(c) 说明了 Hodgkin-Huxley 模型的动力学的双稳态性质。不稳定的极限周期分离了静止状态的吸引域和对应于重复峰的大振幅极限周期。因此，不稳定周期是一个阈值流形。

当平衡状态是一个全局吸引子时，如图 16(a)，对平衡状态附近的解进行小的扰动仍然可以产生大的偏差；见图 17。因此，该系统是可兴奋的，具有图 5(Sec. 1) 中描述的典型的周期性伪轨道。然而，一个阈值流形可能不存在。事实上，如果初始条件位于图 17 中右边入口的两个解之间的黄色区域，系统可以产生一个具有任意中间振幅的尖峰。我们把这个区域称为阈值集。我们看到，Hodgkin-Huxley 模型没有全有或全无的反应。

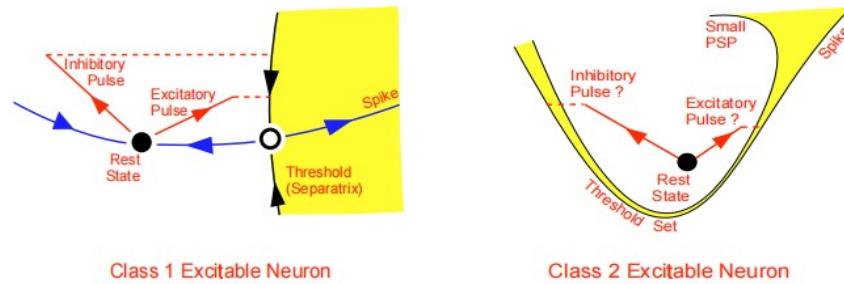


图 14. 第一类兴奋性神经元。兴奋性 (抑制性) 脉冲减少 (增加) 到阈值流形的距离 (红色虚线)。第二类兴奋性神经元。兴奋性和抑制性脉冲都会减少到阈值集的距离, 从而使兴奋和抑制之间的区别变得有点混乱。

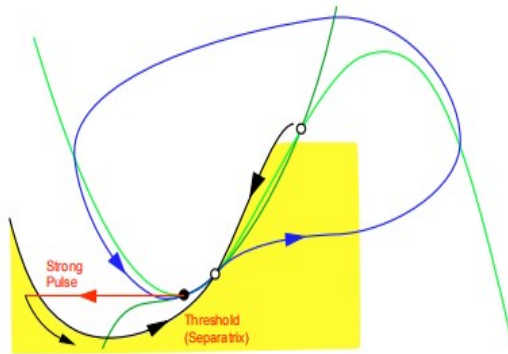


图 15. 当阈值流形围绕静止状态时, 强抑制性输入可引起第一类可兴奋神经元的尖峰。

2.2. 准阈值现象

FitzHugh[1955] 详细讨论了 Hodgkin-Huxley 模型中缺乏一个定义明确的阈值流形, 他提出了以下看法。图 17 中产生小 PSP 和大尖峰的解之间的距离可以小到 $0.1\mu V$, 这比膜电位的噪声波动要小。因此, 要在 Hodgkin-Huxley 模型中观察到一个中等振幅的尖峰, 就需要指定初始条件, 其精度要超过考虑模型的物理解释时出现的不确定性极限。因此, 该模型几乎在所有初始条件下都表现出全有或全无的行为, 其阈值集看起来几乎像一个流形。FitzHugh[1955] 称这是一种准阈值现象。

2.3. 耦合反应

处于 Andronov-Hopf 分岔处的兴奋性系统拥有重要的信息处理能力。它对一对 (或一连串) 刺激的反应取决于刺激之间相对于平衡处小振幅阻尼振荡的时

间。我们在图 18 中说明了这一点, 这促使我们建立了一个简单的共振-放电模型 [Izhikevich, 2001]。一对相对较强的脉冲扰动 (doublet), 可能会也可能不会诱发动作电位, 这取决于其尖峰间期。当间隔时间接近阻尼振荡 (或其倍数) 的周期时, 则扰动的影响可以累积起来。否则, 扰动可能有效地相互抵消。因此, 两个或三个中的尖峰间隔起着重要作用。这种现象是调频 (Frequency Modulated) 相互作用机制的一部分, 它在神经模型中相当普遍 [Hoppensteadt & Izhikevich, 1998; Izhikevich, 1999a]。我们在第 Sec. 3 第 5 节中详细讨论它。

2.4. 选择性交流和多重复用

相同的耦合可能会或可能不会在突触后神经元中引起反应, 这取决于它的特征频率。这为这类神经元之间的选择性通讯提供了一个强大的机制; 见图 19。特别是, 这种神经元可以复用; 即通过一条传输线发送许多信息; 见图 20。

2.5. 弱刺激

图 18 只是一个例子, 因为突触前脉冲不会引起突触后第二类可兴奋神经元膜电位的阶梯式增加。相反, 它们会诱导一种较弱且相对缓慢的强迫作用。尽管如此, FM 机制仍然存在, 如下所示。

让我们忽略流的整体结构, 而考虑它在休息状态的一个小邻域中的动态。我们感兴趣的是系统在静息态附近对由传入峰值引起的弱外部刺激 $\varepsilon I(t)$ 的响应。

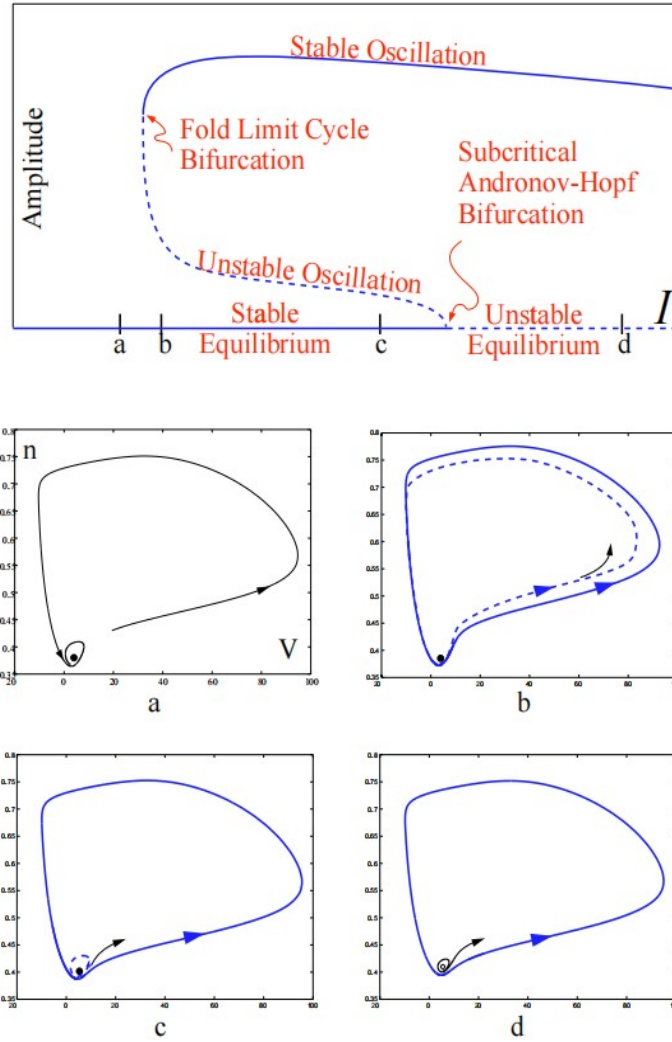


图 16. Hodgkin-Huxley 模型的典型分岔结构。

众所周知，任意系统

$$\dot{\bar{x}} = f(x, \varepsilon), \quad x \in \mathbb{R}^m,$$

通过连续变换，可以将 Andronov-Hopf 分岔的 ε -邻域化为拓扑正规形

$$\dot{\bar{z}} = (\varepsilon a + i\omega)z \pm z|z|^2, \quad z \in \mathbb{C},$$

将变换应用于弱受迫系统

$$\dot{\bar{x}} = f(x, \varepsilon) + \varepsilon I(t),$$

得到

$$\dot{\bar{z}} = \varepsilon J(t) + (\varepsilon a + i\omega)z \pm z|z|^2, \quad (13)$$

加上高阶项，其中 $J(t) \in \mathbb{C}$ 是 $I(t) \in \mathbb{R}^m$ 的线性投影变量的变化

$$z = \sqrt{\varepsilon} v e^{i\omega t}, \quad z \in \mathbb{C},$$

导致方程

$$\dot{v} = \sqrt{\varepsilon} J(t) e^{-i\omega t} + \varepsilon (a v \pm v|v|^2).$$

对这个系统求平均，得到方程

$$\dot{v} = \sqrt{\varepsilon} \bar{b} + \varepsilon (a v \pm v|v|^2),$$

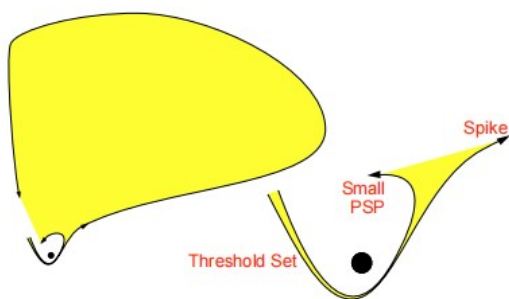


图 17. 在 Andronov-Hopf 分岔附近的神经系统可能没有一个明确的阈值。图??(a) 中描绘了 Hodgkin-Huxley 系统的两个“附近”解。一个对应于小振幅的突触后电位 (PSP)，而另一个则演化为动作电位。

其中

$$b = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T J(t) e^{-i\omega t} dt$$

是对应于频率 ω 的 $J(t)$ 的傅里叶系数。这里的关键观察结果是，即使 $J(t) \neq 0$ ， b 也可以消失。

我们假设平衡是稳定的，即 $a < 0$ 。如果 $b = 0$ ，那么 v 及 x 保持在平衡点附近。相比之下，如果 $b \neq 0$ ，那么 v 会像 $\sqrt{\varepsilon}bt$ 一样增长到 $x = O(\sqrt{\varepsilon}v)$ 离开静止状态的一个小邻域，可能会超出图 18(c) 中的不稳定极限环并产生一个尖峰。

2.6. 第二类可兴奋神经元是谐振器

我们看到一个靠近 Andronov-Hopf 分岔的系统充当带通滤波器：它提取外部输入 $I(t)$ 的分量，对应于“共振”特征频率 ω ，并忽略其余的频谱。因此，为了激发一个反应，应该以共振频率刺激这样一个神经元。这种行为已经在丘脑中描述 [Hutcheon 等, 1994; Puil 等, 1994] 和皮质神经元 [Jansen & Karnup, 1994; Gutfreund 等, 1995; Hutcheon 等, 1996]。Llinas [1988,1991] 将这样的神经元称为谐振器。与第一类可兴奋神经元相反，增加刺激频率可能延迟甚至终止第二类可兴奋神经元的放电 [Izhikevich, 2001]，因为它可能降低 (14) 定义的 $|b|$ 的值。当我们讨论 FM 交互时，我们将在 Sec. 3 第 5 节回到这个问题。

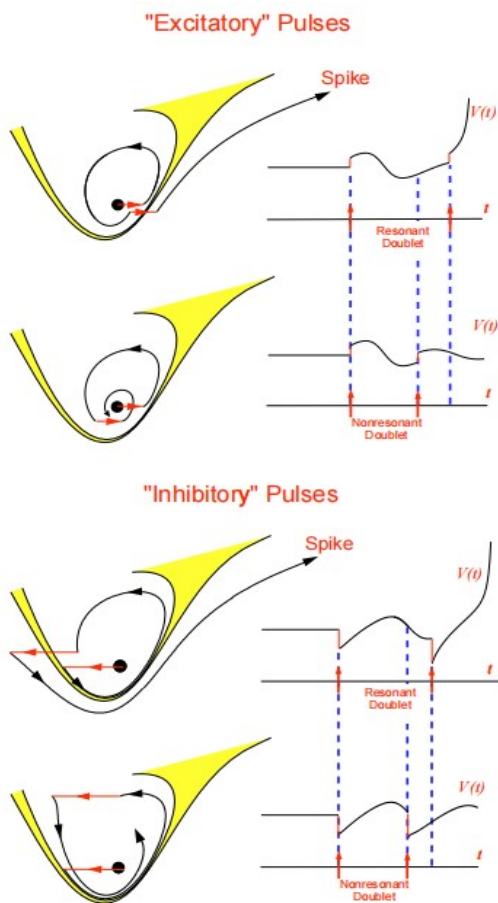


图 18. Hodgkin-Huxley 模型对双脉冲（即一对脉冲）的反应取决于尖峰间歇期的长度。注意，一个“抑制性”脉冲可以使神经元放电。

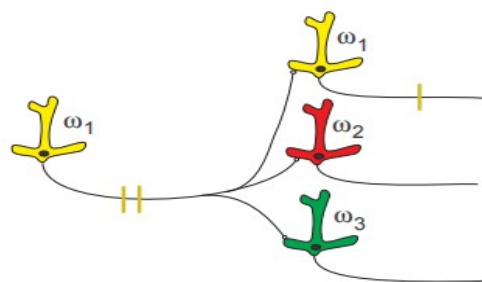


图 19. 选择性的相互作用。一个具有尖峰间频率 ω_1 的耦合对另一个具有类似特征频率的神经元是共振的，而对其他神经元则是非共振的（摘自 [Izhikevich, 2001]）。

2.7. 抑制后峰

第二类可兴奋神经元的一个显著的神经计算特征是它们可以响应微弱的抑制性脉冲而放电（见图 18），

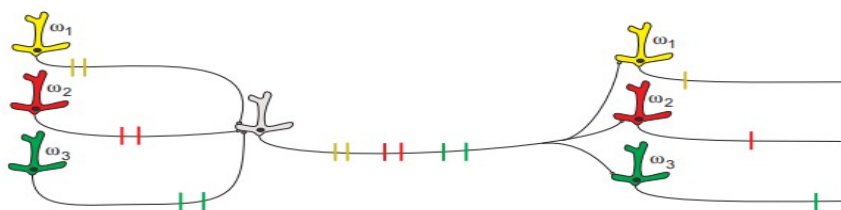


图 20. 通过双重性实现神经信号的复用。具有相同特征频率的共振-放电神经元可以有选择地相互作用，而不会与其他共振-放电神经元产生任何交叉干扰 (摘自 [Izhikevich, 2001])。

这被称为抑制后峰值。这使得兴奋和抑制之间的区别有点混乱，因为两者都可能导致动作电位。这种混淆在第一类可兴奋神经元中不存在，因为弱兴奋（抑制）脉冲减少（增加）到阈值流形的距离；见图 14。由于阈值集总是“包裹”在第二类可兴奋神经元的剩余状态周围，任何扰动最终将使溶液更接近该集合，从而促进神经元对具有适当时间的其他脉冲的响应。

3. 鞍-结点分界线-回路分岔

现在考虑如图 17 所示的折叠（非极限环）分岔的情况。如果极限环离鞍点足够远，那么它的频率一般是非零的，因此这样的双稳系统具有第二类激发性。

然而，极限环经常在鞍结点附近，如图 21 所示。这通常发生在系统接近余维 2 分岔时，称为鞍结分离线环分岔 [Levi 等, 1978; Schechter, 1987; Hoppenstadt, 1997]，其完全展开如图 22 所示。鞍点分界线-回路分岔是二维系统中典型的零点相交情况，如图 22 所示。这样的系统包括 Morris-Lecar、Chay-Cook 和 Wilson-Cowan 模型。

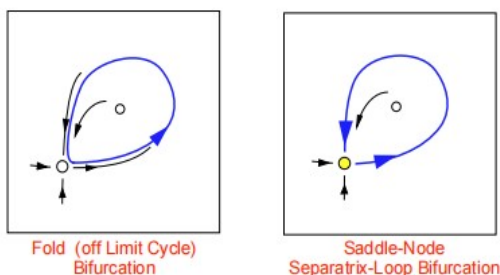


图 21. 如果系统靠近鞍结点分界线环分岔，则折叠分岔可以接近一个极限环。

正如我们将在下文 Sec. 4 中看到的，这种分岔

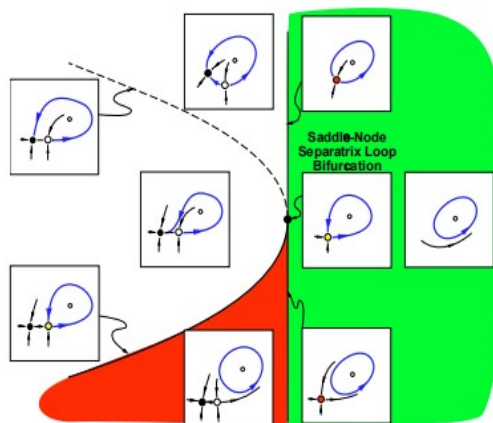


图 22. 余维 2 鞍点分界线环分岔的开折 (摘自 [Hoppenstat & Izhikevich, 1997])

在至少四种类型的簇发放中起着重要作用，包括“折叠/同宿”簇发放，也称为“方波”簇发放

3.1. 规范型模型

它源于正双曲紧致不变流形理论 [Fenichel, 1971; Hoppenstadt & Izhikevich, 1997, Chap.4]，即马鞍结点的一个小邻域可以不变地由稳定子流形组成，在振荡系统中，这些子流形通常被称为等时线；参见图 24。在同一子流形上开始的任意两个不同的解最终都会相互接近并具有相同的渐近行为。这个事实被用来证明 Ermentrout-Kopell 定理，以降低系统的维数。

现在考虑一个靠近鞍结分界环分岔的系统。所有解在鞍结点的一些小邻域 (图 24 中的阴影区域) 以指数方式逼近中心流形。中心流形上的一个解慢慢地偏离平衡，做一个偏移 (尖峰) 并返回到邻域 (阴影区域)。但是它沿着一个稳定子流形进入邻域。当 (2) 中的规范变量 ϑ 穿过 π 的一个很小的邻域时，尖峰发生，但

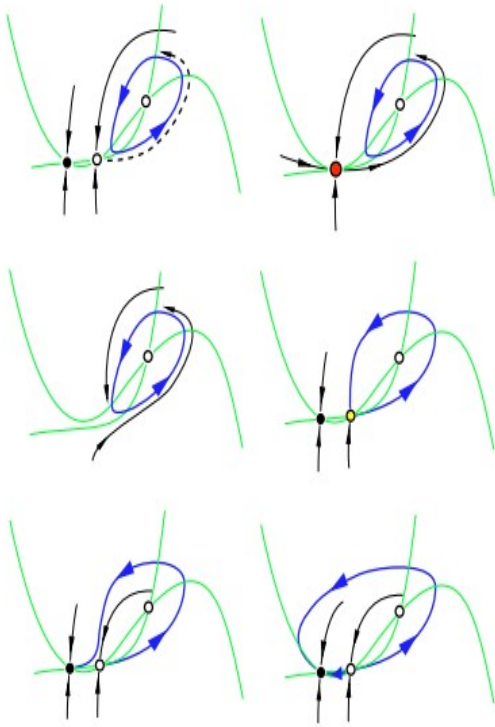


图 23. 如果系统靠近鞍结点分界线环分岔，则折叠分岔可以接近一个极限环。

是变量 ϑ 没有被重置为 $-\pi$ ，而是获得了一些新的值 $a \in \mathbb{S}^1$ ，这些新值是由被分界线环击中的稳定子流形的位置决定的；参见图??。

因此，在一定的自然条件下，我们可以证明鞍结点分界线环分岔的标准模型具有 (2) 形式，但是，除了鞍结点分界线环分支的正则模型具有 (2) 形式外，其它的正则模型都具有 (2) 形式

$$\vartheta(t) \leftarrow a \quad \vartheta(t) = \pi.$$

正则模型中的参数 r 是局部的，因为它依赖于平衡点附近的一些偏导数 [Hoppenstat & Izhikevich, 1997, Chap.8]。相反，参数 a 是全局的，因为它依赖于 Melnikov 沿着未扰动的分离线轨迹的积分。规范型模型在 $r = 0$ 时呈现折分岔，在 $r < 0$ 和 $\cos a = (1+r)/(1-r)$ 时呈现鞍同宿轨道分岔。其分支图与图 22 所示类似， a 轴指向下方。

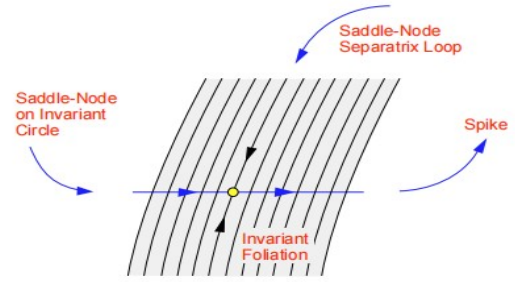


图 24. 鞍结点的一个小邻域可以不变地由稳定子流形构成。

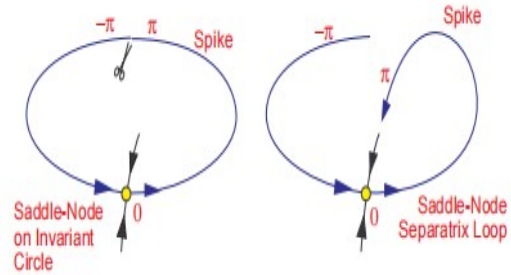


图 25. 鞍结点分界线环分岔可以用不变圆分岔上鞍结点的处理方法来处理，只是 (2) 中的变量 ϑ 在跨过 π 后被重置为某个值 a 。

4. 快亚阈值振荡

到目前为止，我们已经考虑了神经元动力学在一个平衡相应的休息（静止）状态。接下来假设膜电位有一个与静止状态相对应的快速稳定的小振幅“阈下”振荡，如图 26 所示。这样的神经元已经被记录，例如在豚鼠额叶皮层的第 4 层 [Llinas 等, 1991]。在基于电导的模型中可以看到快的亚阈值振荡 [Shorten & Wall, 2000; Wang, 1993]。

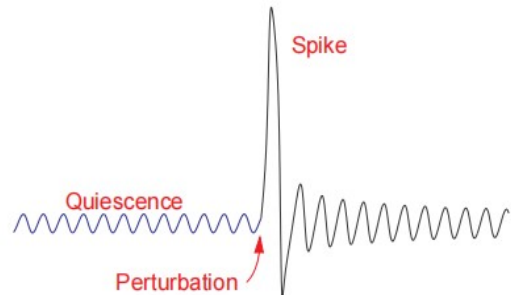


图 26. 与静止状态相对应的小振幅阈下振荡（蓝色）的一个例子。

最简单也可能是最无趣的情况是，神经元的活动总是在一定的参数范围内振荡，振幅与外部输入成正比，如图 27 所示。在这种情况下，亚阈振荡和超阈振荡之间的区别可能是由突触释放机制造成的；也就是说，如果振荡的幅度大到足以触发突触前末端的神经递质的释放，那么它就被称为超阈振荡。

请注意，小振幅亚阈值振荡不排除系统是兴奋性的，因为它仍然可以有一个大振幅周期性伪轨道；见图 28。

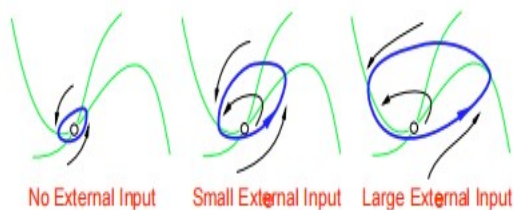


图 27. 振荡的振幅可能取决于外部输入。

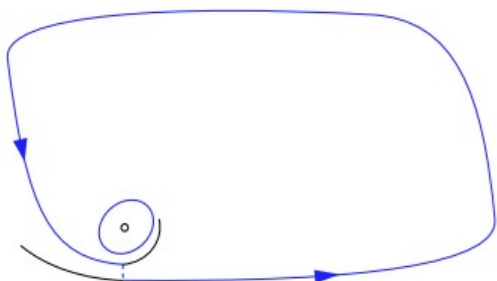


图 28. 在小振幅“阈下”极限环附近存在大振幅周期性伪轨使得动力学兴奋性。

4.1. 可能的分岔

在更有趣的情况下，小的振幅限制环可能会分岔，以便与周期性峰值相对应的一些大的振幅限制环是全局稳定的。

显然，不变圆上的鞍结和超临界 Andronov-Hopf 分岔应该被排除为可能的分岔，因为它们导致稳定的平衡，而不是在一个大幅极限环中。类似地，超临界翻转（倍周期）和超临界 Neimark-Sacker 分岔 [Kuznetsov, 1995] 应该被抛弃，因为新生吸引子位于旧吸引子的一小附近，这通常被称为稳定性的软损失。

我们考虑下一个导致稳定性急剧丧失的分岔。这

些是平面情况下的折叠极限环和鞍型同宿轨道分岔（见图 29），以及三维情况下的鞍焦同宿轨道、亚临界翻转、亚临界 Neimark-Sacker、同宿环面上的折叠极限环和“蓝天”分岔；见图 30。剩下的唯一的分岔是焦-焦同宿轨道，我们没有对其进行解释，因为它发生在 4 维及以上的系统中；见 [Kuznetsov, 1995]。

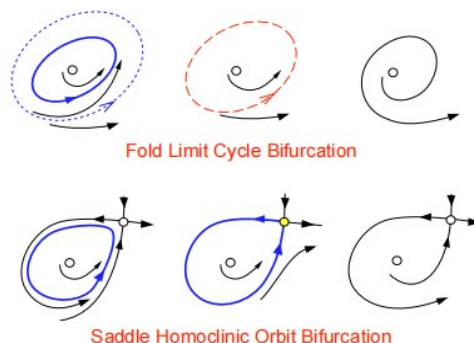


图 29. 平面系统中稳定极限环的余维 1 分岔，导致稳定性的急剧损失（另见图 30）。折极限环：由一个不稳定极限环接近稳定极限环，它们合并，然后消失。鞍同宿轨道：极限环发展成鞍形。鞍点的不稳定流形形成一个回路，并通过稳定流形（分界线）返回。

平面分岔在图 31 所示的零斜线相交的二维系统中普遍存在。注意鞍同宿轨道分岔的慢零斜的形状。人们可以很容易地修改现有的模型，如 van der Pol 或 FitzHugh-Nagumo 振荡器，以得到这样的动力学。例如，为了制作图 34，我们使用了一个

$$\begin{aligned} \dot{v} &= v - v^3/3 - w \\ \dot{w} &= \varepsilon(a + v - S(w)) \end{aligned} \quad (15)$$

其中

$$S(w) = \frac{b}{1 + e^{(c-w)/d}},$$

是一个 S-型函数。这样的系统通常会阻止图 32 所示的大鞍型同宿轨道分岔。

当系统接近分岔状态时，小极限环的行为发生了剧烈的变化。对于同宿环岔上的折叠极限环、翻转、Neimark-Sacker、蓝天和折叠极限环，它的频率非零；对于同宿轨道岔，它的频率为零，因为环变成了一个达到平衡的同宿轨道。这就提供了一个实验上区分分岔的判据。Llinas 等 [1991] 在体外记录了这两种情况，

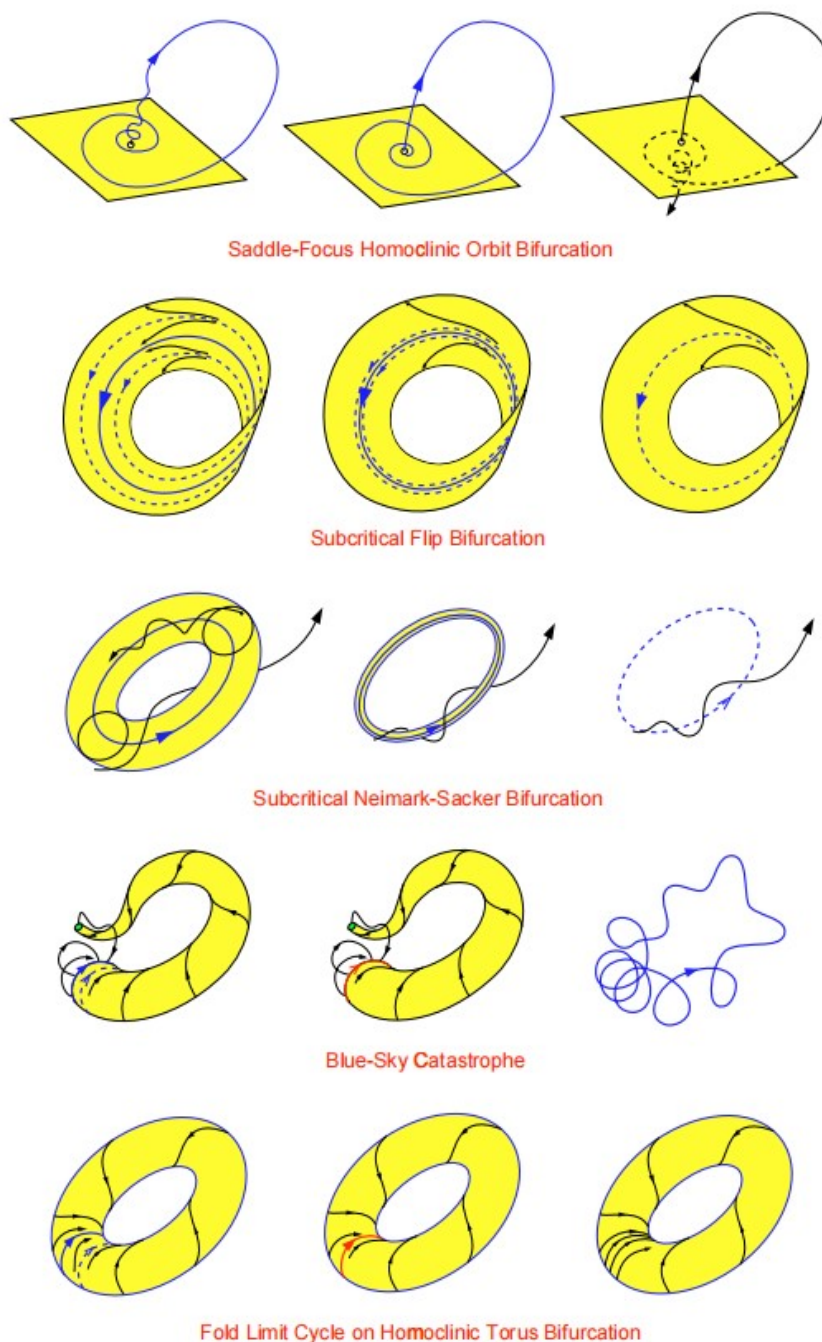


图 30. 三维系统中稳定极限环的第 1 维分岔，导致稳定性的急剧丧失（也见图 29）。鞍-焦同宿轨道：一个极限环成长为一个鞍-焦点，成为一个同宿轨道。亚临界翻转：稳定的极限环被一个周期为两倍的不稳定极限环所接近，它们凝聚在一起，前者失去了稳定性。亚临界 Neimark-Sacker：一个不稳定的不变环缩小到一个稳定的极限环。同宿环面上的折叠极限环：一个非双曲极限循环的不稳定流形回到循环中，形成一个同宿环面。蓝天灾难：一个非双曲极限环的不稳定流形成为一个管道，并返回到形成“French horn”的环；详细定义见 [Kuznetsov, 1995; Iliashenko & Li, 1999]。

即零频率和非零频率。

下面我们将讨论具有阈下振荡的神经元的神经计算性。我们的结果汇总在表 1 的下半部分。

4.2. 兴奋性的类别

回顾一下，兴奋性的类别不是由亚阈值振荡的频率决定的，而是由新出现的尖峰的频率决定的；也就

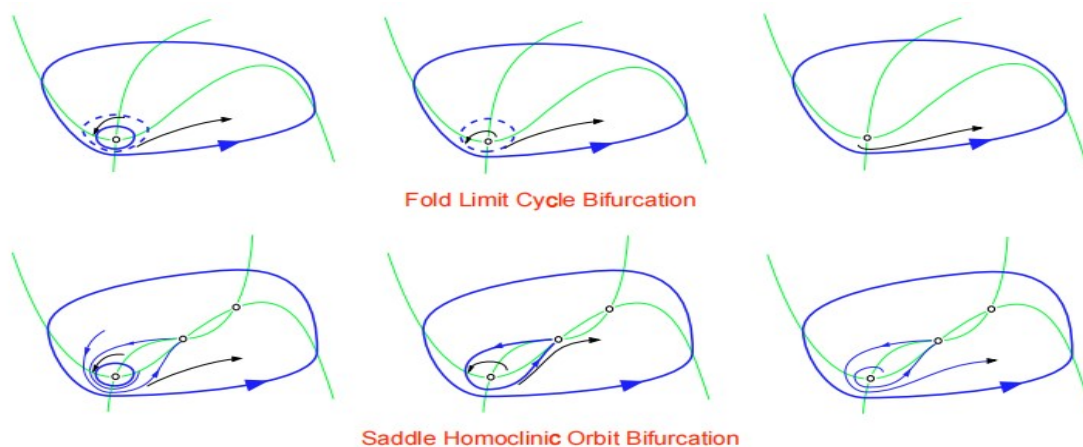


图 31. 折叠极限环的零斜线和鞍同宿轨道分岔的典型交点。

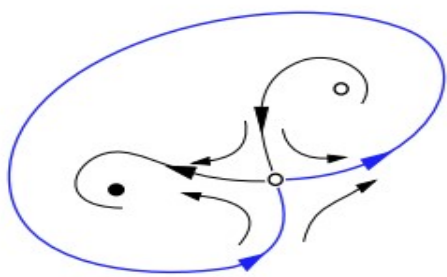


图 32. 大鞍同宿轨道 (来自 [Hoppensteadt & Izhikevich, 1997])。

是说，由大振幅极限环的频率决定的，如图 31 中的那个。该图表明，在这两种平面情况下，频率可能是非零的，从而导致第二类兴奋性。同样地，除非系统接近某些二维分岔，否则鞍-焦同宿轨道、亚临界翻转和亚临界 Neimark-Sacker 分岔会导致第二类兴奋性。

相反，蓝天灾难和同宿环面分岔上的折叠极限环导致了第一类兴奋性。事实上，在这两种情况下，解大部分时间都是围绕最近消失的小振幅折叠极限环旋转，从而产生长周期的尖峰。

4.3. 阈值和兴奋性

图 31 说明了具有折叠极限环分岔的平面系统的双稳态动力学。有一个定义明确的阈值流形：中间的、不稳定的极限环。

相反，当折叠极限环具有同宿结构时，例如同宿轨道或环面，则系统具有周期性的伪轨道（见图 33），因

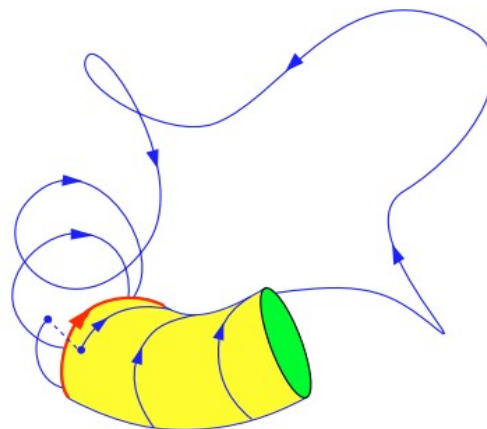


图 33. 在小振幅“亚阈值”折叠极限环附近存在大振幅周期性伪轨道，使动力学具有兴奋性。

此只是兴奋性的。这种折叠环附近的局部行为类似于不变圆上的鞍-结点附近的行为，其中稳定极限环、不稳定极限环和折叠极限环分别对应于结点、鞍点和鞍-结平衡。系统有一个定义良好的阈值流形-不稳定极限环及其稳定子流形的合集（图 35 中的黄色区域）。这样的振荡系统起着积分器的作用。

鞍点、鞍-焦点和焦-焦同宿轨道分支具有定性相似的性质：它们具有明确定义的阈值，即鞍点的稳定流形。系统可以是双稳的（图 31）或仅兴奋性的（图 34），这取决于封闭极限环的存在。

在亚临界翻转和 Neimark-Sacker 分支附近的稳定极限环也有定义良好的阈值流形，即不稳定双周期环的稳定子流形和不稳定环面。

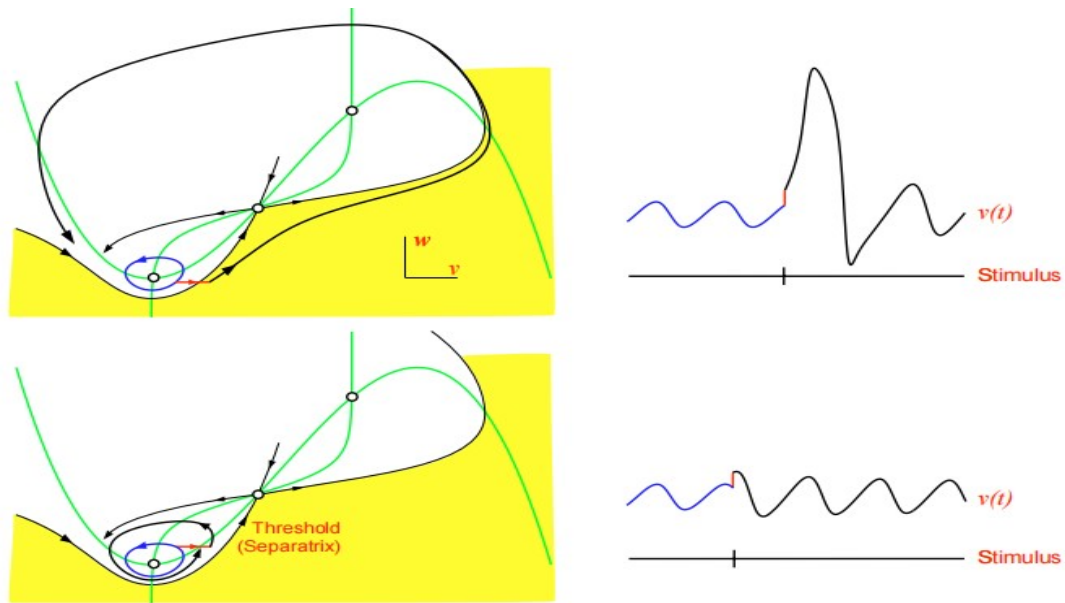


图 34. 具有小振幅振荡的系统的响应取决于传入尖峰相对于亚阈值振荡相位的时间。

4.4. 非线性谐振器

具有亚阈值振荡的神经系统可能有一个有趣的特性：它们对短暂的、相对较强的刺激的反应取决于刺激相对于振荡相位的时间。我们在图 34 中使用 (15) 鞍同宿轨道分岔的附近来说明这个问题。很容易看出，响应取决于摄动时解在极限环上的位置。

在图 18 和 34 中描述的机制之间有相似之处。两者都利用了这样一个事实，即神经元可能有自己的亚阈值时间动力学，影响其对扰动的反应。唯一不同的是，前者不能自行振荡；因此，它需要第一个尖峰来激发抑制的亚阈值振荡，其相位将增强对第二个尖峰的反应。我们也可以使用任何其他分岔（蓝天和同宿环面除外）来说明图 34 所示的机制。鞍同宿轨道分岔的一个显著特征是，在图 34 中的周期上方有一个开放区域，因此如果扰动指向这个区域，那么无论它们的时间和强度如何，它们都不会引起尖峰。

最后，注意亚阈值振荡的存在并不一定意味着系统是一个谐振器，特别是当它的维度大于 2 时。例如，图 35 中描绘的折叠极限环分岔附近的系统充当积分器。虽然适当的定时扰动可以改变振荡的幅度，但这种改变不会显著减少到阈值流形的距离，因此不会促进尖峰，另见图 122。

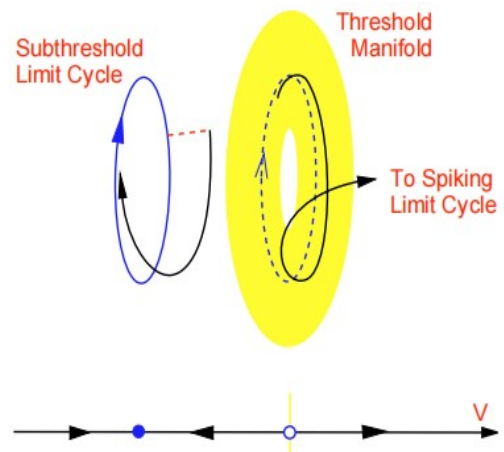


图 35. 接近倍数极限周期分岔的系统仍然可以充当积分器：扰动的影响不依赖于亚阈值振荡相位。此外，增加亚阈值振荡幅度不会减少到阈值流形的距离。

参考文献

- Abarbanel, H. D. I., Huerta, R., Rabinovich, M. I., Rulkov, N. F., Rowat, P. F. & Selverston, A. I. [1996] "Synchronized action of synaptically coupled chaotic model neurons," *Neural Comput.* 8, 1567-1602.
- Alexander, J. C. & Cai, D. [1991] "On the dynamics of bursting systems," *J. Math. Biol.* 29, 405-423.
- Alexander, J. C., Doedel, E. J. & Othmer, H. G. [1990] "On the resonance structure in a forced excitable system," *SIAM J. Appl. Math.* 50, 1373-1418.
- Arnold, V. I. [1982] *Geometrical Methods in the Theory of Ordinary Differential Equations* (Springer-Verlag, NY); Russian original [1977] *Additional Chapters of the Theory of Ordinary Differential Equations*, Moscow.
- Arnold, V. I., Afrajmovich, V. S., Il'yashenko, Yu. S. & Shil'nikov, L. P. [1994] "Bifurcation theory," in *Dynamical Systems V. Bifurcation Theory and Catastrophe Theory*, ed. Arnold, V. I. (Springer-Verlag, NY).
- Aronson, D. G., Ermentrout, G. B. & Kopell, N. [1990] "Amplitude response of coupled oscillators," *Physica D* 41, 403-449.
- Baer, S. M., Erneux, T. & Rinzel, J. [1989] "The slow passage through a Hopf bifurcation: Delay, memory effects, and resonances," *SIAM J. Appl. Math.* 49, 55-71.
- Baer, S. M., Rinzel, J. & Carrillo, H. [1995] "Analysis of an autonomous phase model for neuronal parabolic bursting," *J. Math. Biol.* 33, 309-333.
- Bedrov, Y. A., Akoev, G. N. & Dick, O. E. [1992] "Partition of the Hodgkin-Huxley type model parameter space into regions of qualitatively different solutions," *Biol. Cybern.* 66, 413-418.
- Belair, J. & Holmes, P. [1984] "On linearly coupled relaxation oscillations," *Quarterly of Appl. Math.* 42, 193-219.
- Bertram, R. [1993] "A computational study of the effects of serotonin on a molluscan burster neuron," *Biol. Cybern.* 69, 257-267.
- Bertram, R., Butte, M. J., Kiemel, T. & Sherman, A. [1995] "Topological and phenomenological classification of bursting oscillations," *Bull. Math. Biol.* 57, 413-439.
- Booth, V., Carr, T. W. & Erneux, T. [1997] "Nearthreshold bursting is delayed by a slow passage near a limit point," *SIAM J. Appl. Math.* 57, 1406-1420.
- Butera Jr., R. J., Clark Jr., J. W. & Byrne, J. H. [1996] "Dissection and reduction of a modeled bursting neuron," *J. Comput. Neurosci.* 3, 199-223.
- Butera Jr., R. J., Clark Jr., J. W. & Byrne, J. H. [1997] "Transient responses of a modeled bursting neuron: Analysis with equilibrium and averaged nullclines," *Biol. Cybern.* 77, 307-322.
- Canavier, C. C., Clark, J. W. & Byrne, J. H. [1991] "Simulation of the bursting activity of neuron-R15 in aplysia —role of ionic currents, calcium balance, and modulatory transmitters," *J. Neurophysiol.* 66, 2107-2124.
- Carpenter, G. A. [1979] "Bursting phenomena in excitable membranes," *SIAM J. Appl. Math.* 36, 334-372.
- Chay, T. R. & Keizer, J. [1983] "Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic β -cell," *Biophys. J.* 42, 181-190.
- Connor, J. A. & Stevens, C. F. [1971] "Prediction of repetitive firing behavior from voltage-clamped data on an isolated neurone soma," *J. Physiol. Lond.*

214, 31-53.

Del Negro, C. A., Hsiao, C.-F., Chandler, S. H. & Garfinkel, A. [1998] "Evidence for novel bursting mechanism in rodent trigeminal neurons," *Biophys. J.* 75, 174-182.

de Vries, G. [1998] "Multiple bifurcations in a polynomial model of bursting oscillations," *J. Nonlin. Sci.* 8, 281-316.

Ermentrout, G. B. [1996] "Type I membranes, phase resetting curves, and synchrony," *Neural Comput.* 8, 979-1001.

Ermentrout, G. B. [1998] "Linearization of F-I curves by adaptation," *Neural Comput.* 10, 1721 - 1729.

Ermentrout, G. B. & Kopell, N. [1986a] "Parabolic bursting in an excitable system coupled with a slow oscillation," *SIAM J. Appl. Math.* 46, 233-253.

Ermentrout, G. B. & Kopell, N. [1986b] "Subcellular oscillations and bursting," *Math. Biosci.* 78, 265-291.

Evans, J., Fenichel, N. & Feroe, J. [1982] "Double impulse solutions in nerve axon equations," *SIAM J. Appl. Math.* 42, 219-234.

Fenichel, N. [1971] "Persistence and smoothness of invariant manifolds for flows," *Ind. Univ. Math. J.* 21, 193-225.

Feroe, J. A. [1982] "Existence and stability of multiple impulse solutions of a nerve equation," *SIAM J. Appl. Math.* 42, 235-246.

FitzHugh, R. [1955] "Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane," *Bull. Math. Biophys.* 17, 257-278.

Frankel, P. & Kiemel, T. [1993] "Relative phase behavior of two slowly coupled oscillators," *SIAM J. Appl. Math.* 53, 1436-1446.

Grasman, J. [1987] *Asymptotic Methods for Relaxation Oscillations and Applications* (Springer-Verlag, NY).

Guckenheimer, J., Harris-Warrick, R., Peck, J. & Willms, A. [1997] "Bifurcations, bursting and spike frequency adaptation," *J. Comput. Neurosci.* 4, 257-277.

Gutfreund, Y., Yarom, Y. & Segev, I. [1995] "Subthreshold oscillations and resonant frequency in guinea-pig cortical neurons: Physiology and modeling," *J. Physiol. London* 483, 621-640.

Gutkin, B. S. & Ermentrout, G. B. [1998] "Dynamics of membrane excitability determine interspike interval variability: A link between spike generation mechanisms and cortical spike train statistics," *Neural Comput.* 10, 1047-1065.

Hansel, D., Mato, G. & Meunier, C. [1995] "Synchrony in excitatory neural networks," *Neural Comput.* 7, 307-335.

Hassard, B. D. [1978] "Bifurcation of periodic solutions of the Hodgkin-Huxley model for the squid giant axon," *J. Theoret. Biol.* 71, 401-420.

Hassard, B. D., Kazarinoff, N. D. & Wan, Y. H. [1981] *Theory and Applications of Hopf Bifurcation* (Cambridge University Press, Cambridge).

Hastings, S. [1976] "On the existence of homoclinic and periodic orbits for FitzHugh-Nagumo equations," *Quart. J. Math. (Oxford)* 27, 123-134.

Hindmarsh, J. L. & Rose, R. M. [1984] "A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations," *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. B* 221 87-102.

Hodgkin, A. L. [1948] "The local electric changes associated with repetitive action in a non-medulated axon," *J. Physiol.* 107, 165-181.

Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. [1952] "A quan-

titative description of membrane current and application to conduction and excitation in nerve,” *J. Physiol.* 117, 500-544.

Holden, L. & Erneux, T. [1993a] “Slow passage through a Hopf bifurcation: From oscillatory to steady state solutions,” *SIAM J. Appl. Math.* 53, 1045-1058.

Holden, L. & Erneux, T. [1993b] “Understanding bursting oscillations as periodic slow passages through bifurcation and limit points,” *J. Math. Biol.* 31, 351-365.

Holden, A. V., Hyde, J. & Muhamad, M. [1991] “Equilibria. Periodicity, bursting and chaos in neural activity,” *Proc. 9th Summer Workshop on Mathematical Physics*, Vol. 1, pp. 96-128.

Hoppensteadt, F. C. [1997] *An Introduction to the Mathematics of Neurons. Modeling in the Frequency Domain* (Cambridge University Press).

Hoppensteadt, F. C. [1993] *Analysis and Simulations of Chaotic Systems* (Springer-Verlag, NY).

Hoppensteadt, F. C. & Izhikevich, E. M. [1996] “Synaptic organizations and dynamical properties of weakly connected neural oscillators: I. Analysis of canonical model,” *Biol. Cybern.* 75, 117-127.

Hoppensteadt, F. C. & Izhikevich, E. M. [1997] *Weakly Connected Neural Networks* (Springer-Verlag, NY).

Hoppensteadt, F. C. & Izhikevich, E. M. [1998] “Thalamo-Cortical interactions modeled by weakly connected oscillators: Could brain use FM radio principles?” *BioSyst.* 48, 85-94.

Hutcheon, B., Miura, R. M. & Puil, E. [1996] “Models of subthreshold membrane resonance in neocortical neurons,” *J. Neurophysiol.* 76, 698-714.

Hutcheon, B., Miura, R. M., Yarom, Y. & Puil, E. [1994] Low-threshold calcium current and resonance in thalamic neurons: A model of frequency preference,”

J. Neurophysiol. 71, 583-594.

Il’ iashenko, Iu. S. & Li, W. [1999] *Nonlocal Bifurcations Mathematical Surveys and Monographs* (American Mathematical Society), Vol. 66.

Izhikevich, E. M. [2001] “Resonate-and-fire neurons,” *Neural Networks*, submitted.

Izhikevich, E. M. [2000a] “Subcritical elliptic bursting of Bautin type,” *SIAM J. Appl. Math.* 60, 503-535.

Izhikevich, E. M. [2000b] “Phase equations for relaxation oscillators,” *SIAM J. Appl. Math.*, in press.

Izhikevich, E. M. [1999a] “Weakly connected quasiperiodic oscillators, FM interactions, and multiplexing in the brain,” *SIAM J. Appl. Math.* 59, 2193-2223.

Izhikevich, E. M. [1999b] “Class 1 neural excitability, conventional synapses, weakly connected networks, and mathematical foundations of pulse-coupled models,” *IEEE Trans. Neural Networks* 10, 499-507.

Izhikevich, E. M. [1999c] “Weakly pulse-coupled oscillators, FM interactions, synchronization, and oscillatory associative memory,” *IEEE Trans. Neural Networks* 10, 508-526.

Izhikevich, E. M. [1998] “Supercritical elliptic bursting, slow passage effect, and assistance of noise,” preprint.

Jansen, H. & Karnup, S. [1994] “A spectral analysis of the integration of artificial synaptic potentials in mammalian central neurons,” *Brain Res.* 666, 9-20. Johnston, D. & Wu, S. M. [1995] *Foundations of Cellular Neurophysiology* (The MIT Press).

Kopell, N. [1995] “Chains of coupled oscillators,” in *Brain Theory and Neural Networks*, ed. Arbib, M. A. (The MIT press, Cambridge, MA).

Kopell, N. & Somers, D. [1995] “Anti-phase solutions in relaxation oscillators coupled through excita-

tory interactions,” *J. Math. Biol.* 33, 261–280.

Kowalski, J. M., Albert, G. L., Rhoades, B. K. & Gross, G. W. [1992] “Neuronal networks with spontaneous, correlated bursting activity: Theory and simulations,” *Neural Networks* 5, 805–822.

Kuznetsov, Yu. [1995] *Elements of Applied Bifurcation Theory* 2nd edition (Springer-Verlag, NY).

Levi, M., Hoppensteadt, F. C. & Miranker, W. L. [1978] “Dynamics of the Josephson junction,” *Quart. J. Appl. Math.* July, 167–190.

Llinas, R. R. [1988] “The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: Insights into central nervous system function,” *Science* 242, 1654–1664.

Llinas, R. R., Grace, A. A. & Yarom, Y. [1991] “In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50-Hz frequency range,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 897–901.

Mishchenko, E. F., Kolesov, Yu. S., Kolesov, A. Yu. & Rozov, N. K. [1994] *Asymptotic Methods in Singularly Perturbed Systems* (Plenum Press, NY).

Morris, C. & Lecar, H. [1981] “Voltage oscillations in the Barnacle giant muscle fiber,” *Biophys. J.* 35, 193–213.

Nejshtadt, A. [1985] “Asymptotic investigation of the loss of stability by an equilibrium as a pair of eigenvalues slowly cross the imaginary axis,” *Usp. Mat. Nauk* 40, 190–191.

Pernarowski, M. [1994] “Fast subsystem bifurcations in a slowly varied Li’nard system exhibiting bursting,” *SIAM J. Appl. Math.* 54, 814–832.

Pernarowski, M., Miura, R. M. & Kevorkian, J. [1992] “Perturbation techniques for models of bursting electrical activity in pancreatic β -cells,” *SIAM J. Appl. Math.* 52, 1627–1650.

Plant, R. E. [1981] “Bifurcation and resonance in a model for bursting nerve cells,” *J. Math. Biol.* 11, 15–32.

Puil, E., Meiri, H., Yarom, Y. [1994] “Resonant behavior and frequency preference of thalamic neurons,” *J. Neurophysiol.* 71, 575–582.

Rinzel, J. [1987] “A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems,” *Mathematical Topics in Population Biology, Morphogenesis, and Neurosciences*, eds. Teramoto, E. & Yamaguti, M., Vol. 71 of *Lecture Notes in Biomathematics* (Springer-Verlag, Berlin).

Rinzel, J. & Ermentrout, G. B. [1989] “Analysis of neural excitability and oscillations,” eds. Koch, C. & Segev, I. *Methods in Neuronal Modeling* (The MIT Press, Cambridge).

Rinzel, J. & Lee, Y. S. [1986] “On different mechanisms for membrane potential bursting,” *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry*, ed. Othmer, H. G., *Lecture Notes in Biomathematics* (Springer-Verlag).

Rinzel, J. & Lee, Y. S. [1987] “Dissection of a model for neuronal parabolic bursting,” *J. Math. Biol.* 25, 653–675.

Rinzel, J. & Miller, R. N. [1980] “Numerical calculation of stable and unstable periodic solution to the Hodgkin-Huxley equations,” *Math. Biosci.* 49, 27–59.

Rush, M. E. & Rinzel, J. [1995] “The potassium AC current, low firing rates and rebound excitation in Hodgkin-Huxley models,” *Bull. Math. Biol.* 57, 899–929.

Rush, M. E. & Rinzel, J. [1994] “Analysis of bursting in a thalamic neuron model,” *Biol. Cybern.* 71, 281–291.

Samoilenko, A. M. [1991] “Elements of the mathematical theory of multi-frequency oscillations,” *Math-*

ematics and Its Applications (Soviet Series), Vol. 71 (Kluwer Academic, Dordrecht).

Schechter, S. [1987] “The saddle-node separatrix-loop bifurcation,” *SIAM J. Math. Anal.* 18, 1142–1156.

Sharp, A. A., O’neil, M. B., Abbott, L. F. & Marder, E.

[1993] “Dynamic clamp: Computer-generated conductances in real neurons,” *J. Neurophysiol.* 69, 992–995.

Shepherd, G. M. [1981] “Introduction: The nerve impulse and the nature of nervous function,” *Neurons Without Impulses*, eds. Roberts & Bush (Cambridge University Press).

Shepherd, G. M. [1983] *Neurobiology* (Oxford University Press, NY).

Shorten, P. R. & Wall, D. J. N. [2000] “A Hodgkin - Huxley model exhibiting bursting oscillations,” *Bull.Math. Biol.*, accepted.

Sivan, E., Segel, L. & Parnas, H. [1995] “Modulated excitability: A new way to obtain bursting neurons,” *Biol. Cybern.* 72, 455–461.

Smolen, P., Terman, D. & Rinzel, J. [1993] “Properties of a bursting model with two slow inhibitory variables,” *SIAM J. Appl. Math.* 53, 861–892.

Softky, W. R. & Koch, C. [1993] “The highly irregular firing of cortical-cells is inconsistent with temporal integration of random EPSPs,” *J. Neurosci.* 13, 334–350.

Somers, D. & Kopell, N. [1993] “Rapid synchronization through fast threshold modulation,” *Biol. Cybern.* 68, 393–407.

Somers, D. & Kopell, N. [1995] “Waves and synchrony in networks of oscillators or relaxation and nonrelaxation type,” *Physica D89*, 169–183.

Soto-Trevino, C., Kopell, N. & Watson, D. [1996] “Parabolic bursting revisited,” *J. Math. Biol.* 35, 114–128.

Storti, D. W. & Rand, R. H. [1986] “Dynamics of two strongly coupled relaxation oscillators,” *SIAM J. Appl. Math.* 46, 56–67.

Taylor, D. & Holmes, P. [1998] “Simple models for excitable and oscillatory neural networks,” *J. Math.Biol.* 37, 419–446.

Terman, D. [1991] “Chaotic spikes arising from a model of bursting in excitable membranes,” *SIAM J. Appl.Math.* 51, 1418–1450.

Terman, D. [1992] “The transition from bursting to continuous spiking in excitable membrane models,” *J.Nonlinear Sci.* 2, 133–182.

Terman, D. & Lee, E. [1997] “Partial synchronization in a network of neural oscillators,” *SIAM J. Appl. Math.*57, 252–293.

Terman, D. & Wang, D. [1995] “Global competition and local cooperation in a network of neural oscillators,” *Physica D81*, 148–176.

Traub, R. D. & Miles, R. [1991] *Neuronal Networks of the Hippocampus* (Cambridge University Press, Cambridge).

Troy, W. [1978] “The bifurcation of periodic solutions in the Hodgkin-Huxley equations,” *Quart. Appl. Math.*36, 73–83.

Wang, X.-J. [1993] “Ionic basis for intrinsic 40 Hz neuronal oscillations,” *NeuroReport* 5, 221–224.

Wang, X.-J. [1993] “Genesis of bursting oscillations in the Hindmarsh-Rose model and homoclinicity to a chaotic saddle,” *Physica D62*, 263–274.

Wang, X.-J. [1998] “Calcium coding and adaptive temporal computation in cortical pyramidal neurons,” *J.Neurophysiol.* 79, 1549–1566.

Wang, X. J. & Rinzel, J. [1995] "Oscillatory and bursting properties of neurons," *Brain Theory and Neural Networks*, ed. Arbib, M. A. (The MIT press, Cambridge, MA).

Williams, T. L. & Sigvardt, K. A. [1995] "Spinal cord of lamprey: Generation of locomotor patterns," *Brain Theory and Neural Networks*, ed. Arbib, M.A. (The MIT press, Cambridge, MA).

Wilson, C. J. [1993] "The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons," *Progress in Brain Research*, eds. Arbuthnott, G. W. & Emson, P. C. 99, pp. 277-297.

Wilson, C. J. & Kawaguchi, Y. [1996] "The origins

of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons," *J. Neurosci.* 16, 2397-2410.

Wilson, H. R. & Cowan, J. D. [1972] "Excitatory and inhibitory interaction in localized populations of model neurons," *Biophys J.* 12, 1-24.

Wilson, M. A. & Bower, J. M. [1989] "The simulation of large scale neural networks," *Methods in Neuronal Modeling*, eds. Koch, C. & Segev, I. (The MIT Press, Cambridge, MA).

Wu, H.-Y. & Baer, S. M. [1998] "Analysis of an excitable dendritic spine with an activity-dependent stem conductance," *J. Math. Biol.* 36, 569-592.