

多时间尺度和快慢分析

Richard Bertram¹ and Jonathan E. Rubin²

¹Department of Mathematics and Programs in Neuroscience and Molecular Biophysics Florida State University, Florida State University, Tallahassee, FL, United States

²Department of Mathematics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, United States

Available online: 15 July 2016

Abstract

生物系统的数学模型通常在不同时间尺度上有不同特性。这种多时间尺度的特征在进行计算机模拟时会导致问题，可能需要大量的计算机时间来处理在最快时间尺度上变化的特征。这些多时间尺度系统的数学分析可以被简化为在不同时间尺度上演化的子系统。然后使用一种称为快-慢分析的方法对子系统进行半独立分析。在这篇综述中，我们描述了快-慢分析技术，并将其应用于弛豫振荡、神经元簇放电、鸭解振荡和混合模式振荡。虽然这些例子都涉及到神经系统，但这项技术可以并且已经应用于其他生物、化学和物理系统。这是一个强大的分析方法，随着新的实验技术推动生物模型的复杂性，它在未来将变得更加有用。

关键词: 弛豫振荡; 簇放电; 鸭解; 混合模式振荡; 多时间尺度; 快-慢分析;

1 引言

生物系统通常以在不同的时间尺度上发生不同的相互作用为特征。例如，细胞环境的变化通过一系列蛋白质-蛋白质相互作用触发蛋白质水平的变化，导致基因转录的变化，然后是转译，通常是转译后修饰。这一过程可能随后是蛋白质的易位，如离子通道或激素受体，进入细胞的质膜，这使细胞能够对其环境作出适当的反应。这个整个过程可能需要几个小时，即使最快的成分（如蛋白质-蛋白质相互作用）发生在秒的时间尺度上。在神经元电活动等快速的细胞事件和通过下丘脑交叉上核协调的涉及基因表达的更慢的昼夜节律并律之间存在着更大的差距。

这样的例子对于数学模型的计算机模拟是有问题的，为了解决最快的时间尺度上的变化，数学模型在计算上的代价是昂贵的。幸运的是，有一些专门的数学技术可以用于分析那些时间尺度分离足够大的系统的行为。有大量的文献关于具有时间尺度分离的系统的尺度渐近分析（如 [48]）。或者，我们可以使用几何方法，通常表示为快-慢分析，通过将系统分解为两个或多个比完整模型更容易处理的简化子系统来简化原系统的研究。本文有两个主要目标。首先是提供一些快-慢的分析技术的概述。第二个是说明在多时间尺度系统中出现的一些行为，最好从快-慢分析的角度来理解。我们使用的例子涉及电兴奋细胞的动力学，但其他多尺度动力学的研究及其分析集中在化学反应系统、细胞内钙动力学、生态、气候动力学和其他应用领域（如 [45,55,67,74,75,77]）。

一个在两个时间尺度上演化的常微分方程组通常可以写成

$$\begin{aligned}\frac{d\vec{x}}{dt} &= F(\vec{x}, \vec{y}) \\ \frac{d\vec{y}}{dt} &= \epsilon G(\vec{x}, \vec{y})\end{aligned}$$

其中 $\epsilon > 0$ 很小。快变量 \vec{x} 演化的时间尺度比慢变量 \vec{y} 快得多，我们可以定义一个快子系统 $d\vec{x}/dt = F(\vec{x}, \vec{y})$ ，其中 \vec{y} 作为参数，慢子系统 $d\vec{y}/d\tau = G(\vec{x}_F(\vec{y}), \vec{y})$ ，其中 \vec{x}_F 来自于 $F(\vec{x}, \vec{y}) = 0$ 和 $\tau = \epsilon t$ 是一个慢时间尺度。这两个子系统的维度因

应用而不同，但快-慢分析的一般方法是分别处理这些子系统。这种分解为子系统的基本思想是，从一般的初始条件开始，系统将由快速子系统控制，并将定格在快速子系统吸引子的邻域，其中 $F = 0$ ，由 y 参数化。在这个邻域内，系统将缓慢地演化，由缓慢的子系统控制，除非达到吸引子的边界，然后快速子系统再次接管。快-慢分析常用于研究弛豫振荡，例如在具有强阻尼 [96,102] 的 van der Pol 振荡器中发生的弛豫振荡。在这里，原始的二阶非线性微分方程可以转换为两个一阶微分方程，得到一个快速变量和一个慢变量。该系统已被用于描述心跳 [103]，类似的平面系统已被用于描述神经元 [40,41,68] 的电脉冲、神经元 [34] 的细胞内钙动力学和每小时激素脉冲 [105]。

在 Richard FitzHugh 使用快-慢分析来分析现在所谓的 FitzHugh-Nagumo 20 多年后，John Rinzel 采用了快-慢分析技术来理解神经元和胰腺 β 细胞 [4,78,79,82,83] 簇放电的动力学。簇放电的特征是快速的电振荡（也称为脉冲、峰或动作电位），由静息或静止相位分离，周期性地重复。它普遍存在于神经元和内分泌细胞 [24,95] 中，并已被证明在唤起神经递质和激素分泌方面比连续的动作电位序列 [61,104] 更有效。Rinzel 开发的技术解释等簇放电振荡的存在，峰值间隔时间的模式，占空比（系统峰放电的比例），簇放电和峰放电之间的过渡，和各种离子电流在簇放电模式中扮演的角色模式。此外，快子系统的分岔对于分类簇是有用的；负责从静息到活动模式过渡的分岔以及与从活动到静息过渡相关的分岔决定了簇放电振荡 [7,51,80] 的类型。快慢分析现在经常用于簇放电振荡的分析，在本文的第一部分中，我们描述了该方法并给出了一些应用。

除了弛豫振荡和簇放电振荡之外，在快-慢系统中出现的另一类振荡被称为混合模式振荡（MMOs）。这些振荡由小振幅振荡和大振幅振荡混合组成，周期性地重复。MMOs 已经被证实和使用数学模型分析在化学反应系统 [55,75]，神经元的电压动力学 [10, 30, 33, 44, 50, 62, 65, 65-85-87] 和电兴奋垂体细胞 [107,108]，细胞内钙动力学 [45]，和其他 [67] 的动力学。小振幅振荡通常是由鸭解引起的，它是沿着一条曲线或吸引平衡片的轨道，以及快速子系统的排斥曲线/平衡片的一部分。虽然最初研究的是在一个快变量和一个慢变量 [31,37] 的系统中，但鸭解在有两个或多个慢变量的系统中是通用的，因此在后一种情况下，它们出现在更大的参数空间区域内（参见 [29] 对鸭解和 MMO 的回顾）。在神经元中，小振荡是阈下电压振荡，而大振荡是动作电位。因此，鸭解轨道具有增加峰之间的时间的效果，从而降低了峰频率 [87]。在电可兴奋的垂体细胞中，鸭解轨道本身是“峰”，通常是非常小的，大的振荡是发生在 [106] 脉冲之间的再极化。在本文的第二部分，我们将说明鸭轨道是如何在 MMOs 的背景下产生的，并讨论 MMOs 在电可兴奋神经元和垂体细胞中的一些应用。

我们注意到，当 1967 年第一期《数学生物科学》出版时，我们在本文中讨论的内容很少被发现。弛豫振荡已经存在了半个世纪，但簇放电振荡、鸭解和混合模式振荡都将出现在未来。现在就是未来！

2 平面快慢系统中的弛豫振荡和鸭解

平面系统允许我们说明快和慢变量之间的基本相互作用如何产生一种特征形式的振荡。此外，他们提供了一个清晰的观点，一个参数变化时转换现象出现，这样一个分岔从稳态到振荡行为发生。我们将用一个单一的模型系统来说明这些点，并注意到在其他具有类似数学结构的系统中也会出现类似的定性现象。

如上所述，具有强阻尼的 van der Pol 振荡器是具有单个快变量和单个慢变量的典型快慢系统。为了与后面的部分保持连续性，我们从一个快-慢系统开始，该系统描述了电活动单元中的膜电位振荡，并捕获了 van der Pol 振荡器的动态特征。这是基于胰腺 β 细胞 [91] 的“s-模型”。该模型有一个膜电位或电压 (V) 的变量，激活延迟整流 K^+ 通道的激活变量 (n)，激活 K^+ 通道的另一个激活变量 (s)。例如，后者的 K^+ 通道可以是 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道。这些变量的动力学用以下微分方程来描述：

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= -(I_{Ca} + I_{Kdr} + I_{KATP} + I_{Ks} + I_L) / C_m \\ \frac{ds}{dt} &= \frac{s_\infty(V) - s}{\tau_s}.\end{aligned}$$

电压的变化取决于离子通过不同的离子通道反映离子通量的几种离子电流。依赖于 V 的 Ca^{2+} 电流， I_{Ca} ，是一种向内的电流，负责一个峰值的上升行程。它与神经元中的 Na^+ 电流相似，尽管它的失活速度要慢得多，并且不包括在 s-模型中。（ ANa^+ 电流也不包括在内，因为在小鼠 β 细胞中 Na^+ 通道失活。）与 Na^+ 电流一样， Ca^{2+} 电流激活非常迅速，

在 s 模型中，它被假设为瞬间调整到 v 的变化。这被称为准平衡或准稳态近似，经常用于多时间尺度模型 [42]。使用这个假设， Ca^{2+} 电流是 $I_{Ca} = g_{Ca}m_{\infty}(V)(V - V_{Ca})$ ， g_{Ca} 是最大电导（当所有通道都激活的电导）， $V - V_{Ca}$ 是驱动动力离子通量通过开放通道的动力，和 $m_{\infty}(V)$ 时平衡激活函数，由递增 sigmoid 型函数给出

$$m_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + e^{\frac{v_m - V}{s_m}}}$$

该函数的范围为 0 到 1，在 $V = v_m$ 处为半最大值，曲线的陡度由 s_m 决定（当 s_m 较小时，曲线更陡）。另一种向内或去极化电流是 I_L ，它是一种常数电导泄漏电流，将各种离子特定流动的影响聚集在一起，形成 $I_L = g_L(V - V_L)$ 的形式。

Table 1: 快慢系统平面的参数，基于 [91]。

$g_{Ca} = 280\text{pS}$	$g_L = 25\text{pS}$	$g_{Kdr} = 1300\text{pS}$
$g_s = 35\text{pS}$	$g_{KATP} = 13\text{pS}$	$C_m = 4524\text{fF}$
$V_K = -80\text{mV}$	$V_{Ca} = 100\text{mV}$	$V_L = -40\text{mV}$
$v_m = -22\text{mV}$	$v_n = -9\text{mV}$	v_s varies
$s_m = 7.5\text{mV}$	$s_n = 10\text{mV}$	$s_s = 0.5\text{mV}$

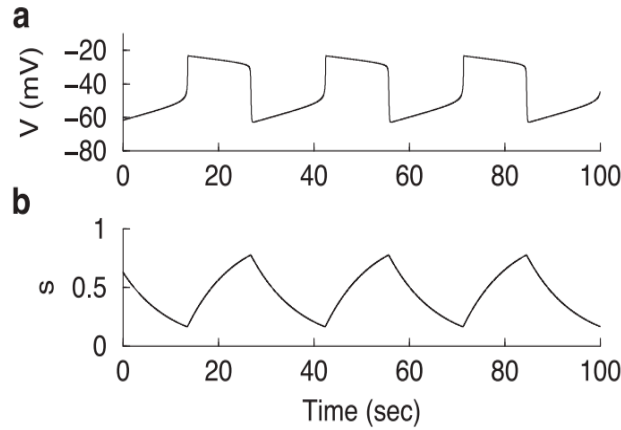


Figure 1: 由平面快-慢系统产生的弛豫振荡。(A) 快变量 V 有一个方波时间过程。(B) 慢变量 s 有一个锯齿状的时间过程。这里， $v_s = -40\text{mV}$ 。

模型 (3) 和 (4) 包括三种向外或超极化电流，均由 K^+ 携带。第一个 I_{Kdr} ，是标准的延迟整流器，负责一个动作电位的下冲程。这个电流的激活比 Ca^{2+} 电流的激活要慢得多（否则就不会有峰值），所以准平衡近似通常不常用。然而，我们在这里应用这个近似来维持一个平面系统。这有消除峰放电的效果，但正如我们将看到的，它仍然允许弛豫振荡。在准平衡近似下，延迟整流电流为 $I_{Kdr} = g_{Kdr}n_{\infty}(V)(V - V_K)$ 。然后 n 的平衡函数由

$$n_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + e^{\frac{v_n - V}{s_n}}}$$

第二个 K^+ 电流 I_{KS} ，通过一组单独的离子通道在缓慢的时间尺度上的激活体现了 K^+ 通量。这个时间尺度由参数 τ_s 设置，我们选择它，使它的变化比 V 慢得多。电流由 $I_s = g_s s(V - V_K)$ 给出， s 的动力学由等式描述 (4)，其中 s_{∞} 的函数为

$$s_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + e^{\frac{v_s - V}{s_s}}}$$

第三个超极化电流 I_{KATP} ，通过 ATP-敏感的 K^+ 通道反映 K^+ 通量。这些通道对葡萄糖代谢产生的三磷酸腺苷 (ATP) 作出反应， β 细胞中通道的表达使它们对血糖水平 [1,23] 作出反应。为简单起见，在 s -模型中假设 ATP，因此 $\text{K}(\text{ATP})$

电导是恒定的，尽管现在很清楚，ATP 振荡发生在 β 细胞 [64,66] 中。K (ATP) 电流为 $I_{KATP} = g_{KATP} (V - V_K)$ 。s-模型的所有参数值如表 1 所示。

2.1 弛豫振荡

在 s-模型中，快变量 V 和慢变量 s 之间在时间尺度上的分离导致了弛豫振荡（如 [96,101]）。图 1A 显示了快变量的时间过程，它具有方波的形状。电压在振荡的最低点期间缓慢上升，我们称之为“下阶段”，在峰值期间缓慢下降，我们称之为“上阶段”。这些阶段之间的过渡非常迅速。相比之下，s 变量在上升阶段缓慢上升，在下降阶段缓慢下降，形成了一个锯齿状的模式（图 1B）。

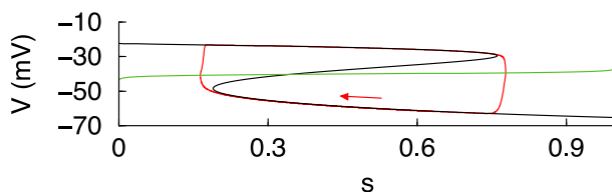


Figure 2: 在相位平面上的弛豫振荡（红色）的轨迹。还显示 V-零倾斜（黑色）和 s-零倾斜（绿色）。这里， $v_s = -40\text{mV}$ 。（在这个图例中，读者可以参考这篇文章的网络版本。）

弛豫振荡的动力学在相平面上得到了最好的理解（图 2）。这里我们绘制出零斜线，也就是 $dV/dt = 0$ 和 $ds/dt = 0$ 的曲线。分别与弛豫振荡的轨迹叠加。从 (3) 中，我们可以看到电压零斜线是离子电流之和为零的曲线。因为这在 V 中是非线性的，而在 s 中是线性的，所以我们可以用 V 来求解 s 来指定 V-零斜线：

$$s = \frac{-(I_{Ca} + I_{Kdr} + I_L + I_{KATP})}{g_s(V - V_K)}.$$

s-零斜线的方程如下：

$$s = s_\infty(V) = \frac{1}{1 + e^{\frac{v_y - V}{s_s}}}.$$

零斜线将 (s, V) 平面划分为均匀流动方向的区域；当 s-零斜线相交时，流动方向在左右之间切换，当 V-零斜线相交时，流动方向在上下之间切换。

请注意，在等式 (1) 给出的一般快子系统的符号中，V-零斜线对应于曲线 $\{F(\vec{x}, \vec{y}) = 0\}$ 。这个曲线也被称为临界流形，因为它是快速子系统的临界点的曲线，并且具有流形结构；这个术语在后面会很有用。临界流形是 Z-形的，由三个分支组成，其中一对在弯折或“膝盖”处相遇，它们对于 s 型模型的快子系统 (3) 的鞍结分岔。S-零斜是一个尖锐的 sigmoid 型曲线。这些 V-零斜线的中间分支的交叉，导致整个系统的一个平衡点的两个变量的导数都为 0。然而，这是一个不稳定的平衡态，它被一个稳定的极限环所包围，即弛豫振荡。

由于时间尺度的分离，一个典型的相位点沿 V 方向快速移动到 V-零斜线，由快速子系统控制。然后，它沿着这个零斜线缓慢移动，由缓慢的子系统控制。在弛豫振荡的向下阶段，相位点沿着 V-零斜的底部分支向左移动，直到该分支在左膝转换方向。然后它迅速向上移动到顶部分支，再次反映了快子系统的动态。现在在上阶段，相位点在慢子系统的驱动下，沿着 V-零斜的顶部分支缓慢地向右移动，直到零斜在右膝转弯。从这里开始，相位点快速地向下移动到 V-零斜的底部分支，然后循环重新启动。

2.2 鸭解

鸭解，以法语单词鸭子的部分命名，最初是在产生弛豫振荡 [6,35,58] 的平面系统中被发现和研究的，主要是 van der Pol 振荡器。在快-慢系统中，由单个参数的变化引起的 (andronov) -Hopf 分岔附近出现了一个小范围的参数值振荡。在

平面快-慢系统的情况下，它们是出现在稳定稳态和大振幅弛豫振荡之间的界面上的过渡现象。因为从平稳态或小振幅振荡到大振幅振荡的转变是对应一个指数小区间的参数值，这个现象被叫做鸭解爆炸 [13,58]。

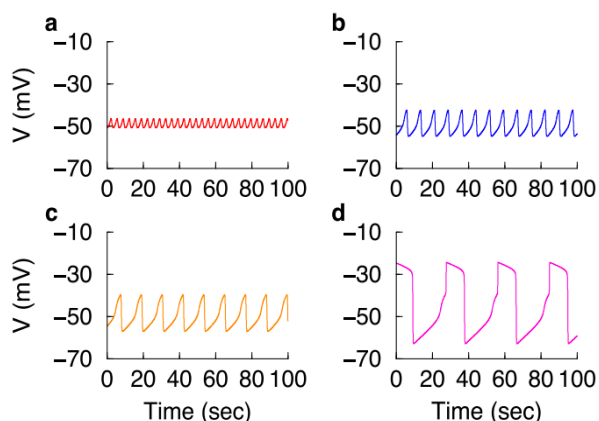


Figure 3: 鸭解爆炸中几个鸭解的时间过程。(A) $v_s = -47.2mV$ 。(B) $v_s = -46.8604mV$ 。(C) $v_s = -46.86031215575mV$ 。(D) $v_s = -46.86031215573mV$ 。

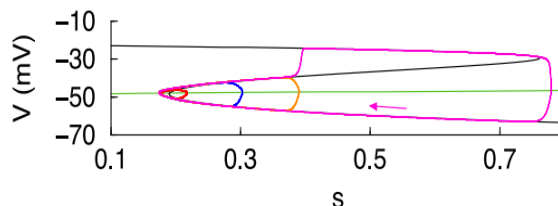


Figure 4: 图 3 中四个鸭解的轨迹，具有相同的颜色对应关系。显示的 s -零斜线是与 $v_s = -47.2mV$ 。

图 3 显示了 s -模型从稳定的超极化平衡到全局弛豫振荡的过渡过程中的几个例子。这些都发生在参数范围内，从 $v_s = -47.2$ 到 -46.86031215573 mV。第一次振荡，如图 A 所示，发生在非常接近超临界 Hopf 分岔处，并有很小的振幅与锯齿形形状。随着 v_s 的增加，进一步越过 Hopf 分岔，振荡增长并变得更慢。图 D 显示了一个例子，其中鸭解振荡已经转变为一个大幅度的弛豫振荡，但有一个明显的肩膀。图中发生的振荡形状的变化是在奇异 Hopf 分支附近的，它引起了弛豫振荡 [2,3]。

鸭解爆炸的解释同样基于相平面分析（图 4）。这里，再次展示了 V 和 S 零斜线，但现在 v_s 已经被调整，使得交集发生在非常接近左膝，刚好高于 Hopf 分岔发生的 v_s 值。叠加的是图 3 中的四条鸭解轨迹。在每一种情况下，轨迹沿着 V 零斜线的底部分支移动，然后沿着中间的分支移动一段距离，然后跳回较低分支（三个较小的轨道）或跳到上面的分支（洋红色的轨道）。事实上，沿着中间分支的运动是鸭解轨道的一个标志。这里显示的不同鸭解是使用不同的参数 v_s 值获得的；当 v_s 稍大时，鸭解的振幅增加，这意味着 s -零斜线向上（四个不同的 s -零斜线几乎无法区分，我们只显示其中一个）。

图 3C 和 D 中的两个鸭解的对比值仅在小数位第 11 位不同，并且在这些额外的鸭解之间存在。事实上，“最大鸭解”，发生在这两个之间的值，一直到 V -零斜线的中间分支，然后跳回底部分支。“canard”这个名字可能也被选择来标记这些振荡，因为这个词的含义是法语俚语中的戏剧的意思，这与表面上令人难以置信的观察相对应，即如此小的参数变化可能会产生如此显著不同的轨道。

Table 2: 3 维 s -模型 (3), (4), (10) 的参数, 基于 [91]。

$g_{Ca} = 280pS$	$g_L = 25pS$	$g_{Kdr} = 1300pS$
$g_s = 20pS$	$g_{KATP} = 13pS$	$C_m = 4524fF$
$V_K = -80mV$	$V_{Ca} = 100mV$	$V_L = -40mV$
$v_m = -22mV$	$v_n = -9mV$	$v_s = -40mV$
$s_m = 7.5mV$	$s_n = 10mV$	$s_S = 0.5mV$
$\bar{\tau}_n = 8msec$		

虽然鸭解最初是在平面快慢系统中发现和研究的，但由于它们存在的参数空间区域较小，它们在环境中很少出现。虽

然它们在数学上很有趣和重要，但在生物或化学系统中却不重要。然而，在具有两个或多个慢变量的系统中，行为是通用的，因此鸭解在这类系统中的重要性更大。我们稍后会讨论这些问题，但首先我们考虑另一种类型的行为，它可以在具有一个慢变量的系统中产生，只要模型中总共至少有三个变量。

3 维数 ≥ 3 的系统中的簇放电振荡

对于 3 维或更多维的快-慢模型，可能会发生类似于平面情况下的弛豫振荡。然而，在这种情况下，更丰富的快和慢子系统动力学的可能性也出现了。对解释平面快-慢系统中弛豫振荡的思想的扩展可以用来理解广泛的簇发放电动力学。簇放电的一个复杂问题是，对于 $m \geq 2$ 的快变量 $\vec{x} \in \mathbb{R}^m$ ，快子系统吸引子可能不是 $F(\vec{x}, \vec{y}) = 0$ 的集合。这个问题对于许多形式的簇放电活动都是至关重要的，但它需要在快-慢分析中使用一些额外的数学工具。

3.1 s-模型的簇放电

簇放电由快速振荡组成，通常称为峰放电，由静息分离。峰放电阶段称为活动阶段，静止状态称为静息阶段。为了说明簇放电，我们修改了最后一节中使用的 s 模型，去除延迟整流激活变量 n 的准平衡近似。然后，延迟修正的 K^+ 电流变成 $I_{Kdr} = g_{Kdr}n(V - V_K)$ ，其中 n 动力学被描述为

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)}.$$

n 的时间常数函数如下所示

$$\tau_n(V) = \frac{\bar{\tau}_n}{1 + e^{\frac{V - V_n}{s_n}}}.$$

s-模型由三个微分方程 (3), (4), (10) 组成，由于 n 不再处于准平衡，由于 Ca^{2+} 电流的快速（瞬时）激活和延迟整流电流的较慢激活，系统产生峰放电。参数值见表 2。

图 5 显示了由该模型产生的簇放电的一个例子。在每个周期的一部分时间里， V 和 n 变量在时间尺度上的变化比 s 的时间尺度要快得多。事实上， s 在电压峰值期间缓慢上升（在此期间平均电压升高）期间缓慢上升，在电压较低时的静息阶段缓慢下降。时间尺度的明显分离使我们能够绕过在其他系统中有帮助的正规维度分析。在这种情况下，很明显， V 和 n 可以归类为快变量， s 可以归类为慢变量。

3.2 快子系统的分析

虽然它只涉及一个时间尺度，但平面快子系统 (3) 和 (10) 的动力学可以用相平面分析来最好地理解，就像对弛豫振荡器的分析一样。电压零斜线在 V 中是非线性的，但在 n 中是线性的，所以我们用 V 来求解 n ：

$$n = \frac{-(I_{Ca} + I_s + I_L + I_{KATP})}{g_K(V - V_K)}.$$

n -零斜线的方程在 n 中也是线性的，在 V 中也是非线性的，公式为：

$$n = n_\infty(V).$$

图 6 为零斜线示例。重要的是，从等式 (12)，由此可见 V 零斜线依赖于慢变量 s ，慢变量 s 作为快子系统的参数。在簇放电过程中， s 的范围从 0.25 到 0.82（图 5C），所以我们绘制了这两个极端值 s 下的 v -零斜线。很明显，当 s 增加时，零斜线向左移动。虽然零斜线的变化似乎不是很大，但它导致了系统的平衡结构的变化。当 s 为 0.25，图 5 中 s 振荡的最低点，有一个零斜线的单一交点，因此有一个单一的快子系统平衡。当 s 为 0.82，有三个交点，因此有三个快速子系统平衡点。另外两个平衡点通过快子系统在 V 和 n 零斜线的切点处的鞍结分岔产生，当 s 增加时，这种分岔在比原始平衡点更低的电压下产生平衡点。

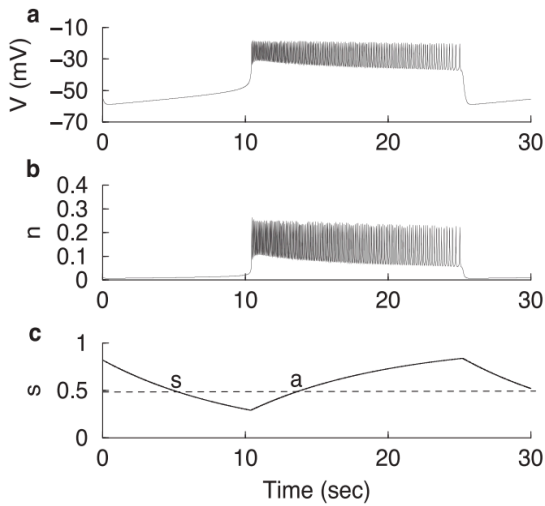


Figure 5: (A) 簇放电振荡由活动阶段和静息阶段的周期组成。一个活动阶段，如这里所示的阶段，由一系列的快脉冲或尖峰组成；它们发生得非常快。(B) 延迟整流器 K^+ 电流的激活变量 V 。(C) 慢激活 K^+ 电流对 v 的变化响应缓慢。对于相同的 s 值（例如， $s = 0.5$ ，虚线），系统可以在活动的“a”或静息的“s”阶段。

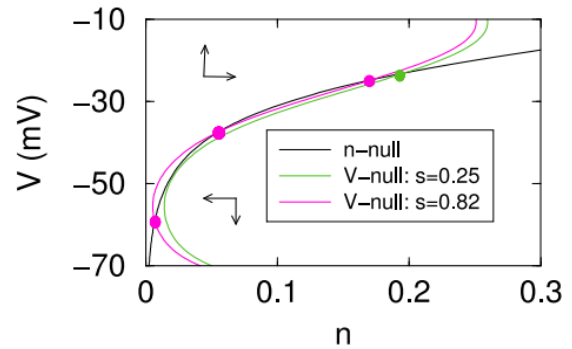


Figure 6: 快子系统的零斜线，对于 s 在峰值和最低点的值。位于零斜线交叉点的快子系统平衡是彩色圆圈。

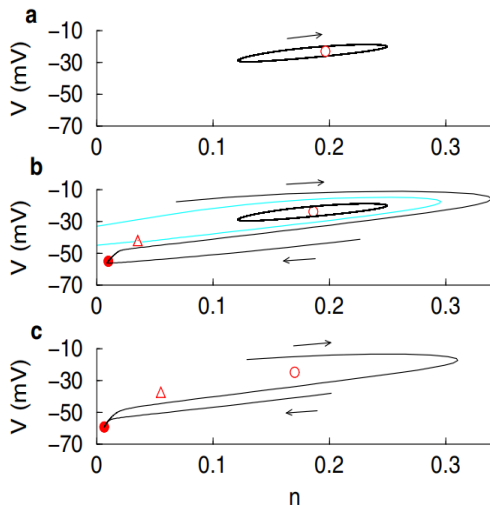


Figure 7: 快子系统的相位图显示了平衡点（填充的 = 稳定点，三角形的 = 鞍点）、极限环（封闭的轨迹）、一些轨迹和一个分隔线（连接到鞍点的青色曲线）。(A) $s = 0.25$, (B) $s = 0.5$, (C) $s = 0.82$.（为了解释本图例中对颜色的参考资料，读者可以参考本文的网络版本。）

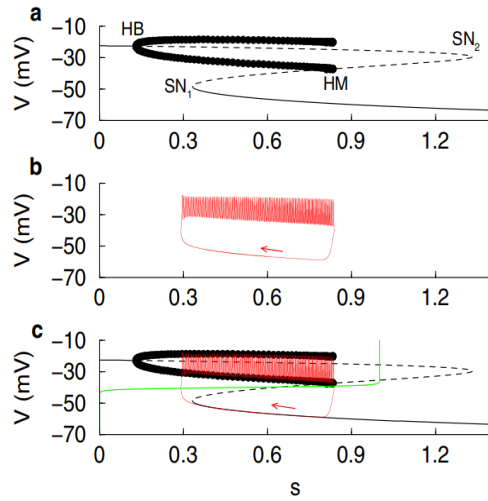


Figure 8: 簇放电的快-慢分析。(A) 以 s 作为分岔参数的快子系统的分岔图。实心曲线表示稳定的平稳解，虚线曲线表示不稳定的驻点。这两条粗曲线代表了周期分支的 V 的最小值和最大值。HB 是超临界 Hopf 分岔，SN 是鞍结点分岔，HM 是同宿分岔。(B) 簇放电轨迹投射到 s - V 平面。(C) 快子系统分岔图（黑色）、 s -零斜（绿色）和簇放电图的叠加（红色）。（为了解释本图例中对颜色的参考资料，读者可以参考本文的网络版本。）

对于三个不同的 s 值的快速子系统动力学的更多细节如图 7 所示。当 $s=0.25$ (图 a), 对应于其在一个簇放电期间的最低点, 单平衡点是不稳定的, 并被一个稳定的极限环包围。这反映了当 s 被冻结在这个低值时发生的连续峰值。当 $s=0.82$ (图 c), 对应于其在簇放电期间的峰值, 不稳定平衡仍然存在, 但极限环现在消失了。现在有一个低电压值全局稳定平衡和一个中电压值鞍点。因此, 如果 $s = 0.82$, 快子系统将在低电压下收敛到稳状态。在这两个极端之间的 s 值, $s = 0.5$ 时, 系统有两个稳定的结构: 一个反映连续的尖峰的稳定的极限环和一个反映在低电压或超极化状态下的静止状态的稳定的平衡 (图 b)。分离两个稳定结构的吸引子的曲线, 称为分隔线, 由鞍点的稳定流形 (青色曲线) 提供, 它与鞍点的稳定特征向量局部相切。极限环的吸引子位于这个分隔线内部, 而稳定平衡的吸引子位于分隔线之外。

簇放电可以用快子系统相平面和慢子系统动力学之间的相互作用来理解。在活动阶段开始时, 慢变量 s 很小, 因此在快子系统中存在一个单一的稳定结构, 即一个极限环 (如图 7a 所示)。由此产生的 (V, n) 的持续峰值增加了 V 的平均值, 进而导致 s 的增加, 由慢子系统控制 (4)。对于 s 值的范围, 系统是双稳态的 (如图 7b 所示), 但由于轨迹对每个 s 处于极限环的吸引子, 系统保持峰放电。随着 s 的不断增加, 极限环不断扩大, 最终通过临界值 s 处的快子系统同宿分岔而被湮灭, 此时极限环与鞍点相连。对于超过这个值的 s , 轨迹被吸引到快速子系统的唯一吸引子, 即稳定平衡。一旦它到达这个吸引子的邻域, 缓慢的子系统动力学就像在松弛振荡的情况下, 静息相位开始。由于 V 现在是超极化的, 缓慢的子系统动力学导致 s 下降, 使快速子系统返回双稳区间 (如图 7b 所示)。然而, 与活动阶段不同的是, 轨迹现在在平衡点的吸引子中, 所以运动轨迹保持在超极化电压下。最终, 随着 s 的持续下降, 稳定结点和鞍点在快子系统鞍结分岔处合并, 现在轨迹被吸引到稳定极限环 (如图 7a 所示), 重新启动活动阶段。由于快子系统的双稳定性, 快子系统可以达到相同的峰值或静息, 这反映在图 5 所示的簇放电中; 在 s 的上升阶段, 系统是峰放电的, 而在下降阶段, 它是静息的。

3.3 通过分岔分析观察簇放电

快速子系统分析可以用分岔图来总结, 其中 s 作为分岔参数, 如图 8a 所示的 (s, V) 平面的投影所示。对于接近 0 的 s , 在较高的电压值下有一个稳定平衡的分支。超临界 Hopf 分岔 (HB) 发生在 $s = 0.15$ 附近; 在那里, 平衡分支不稳定, 一个稳定的周期峰放电的解的分支出现。不稳定平衡分支继续超过 $s=1.2$ (s 平衡函数的范围从 0 到 1, 但当将 s 作为参数时, 我们可以自由地使其尽可能小或大), 并在鞍结分岔处左转 (SN_2)。这与前面讨论的鞍结分岔不一样, 因为它涉及到不稳定平衡点的高电压分支与鞍点的中间分支的合并。中间平衡分支跨越一个 s 值区间, 从 SN_2 下来到碰到另一个鞍结分岔的地方 SN_1 , 这是前面讨论的分岔。下平衡分支对于它存在的所有 s 值都是稳定的。这些快速的子系统平衡分支一起形成了一个 z 形曲线, 或 z 形曲线; 回想一下, 这也被称为临界流形。现在转向周期解, 从 HB 发出的周期分支向右打开, 并显示了振荡的最小和最大电压值。这类周期轨道一直持续下去, 直到它在一个同宿分岔 (HM) 处终止, 在那里, 周期曲线的下一个分支与静止曲线的中间分支相连。这个分岔图的一个重点是双稳态的区间从 SN_1 到 HM。

图 8 的中间图显示了整个系统投射到 (s, V) 平面上的簇放电轨迹。由于簇放电是周期性的, 因此轨迹是一个封闭的曲线, 而轨迹顶部的峰值反映了快速时间尺度上的振荡。当该轨迹叠加到快子系统分岔图 (图 8c) 上, 连同 s -零斜线, 可以推导出多尺度振荡的基础。在活动阶段, 系统在缓慢的时间尺度上沿着右侧的 z 曲线的周期分支前进, 直到该分支在 HM 分岔处结束。从这里开始, 轨迹几乎垂直地向下移动, 反映了快子系统动力学。轨迹现在被吸引到底部的静止分支, 在一个慢子系统动力学接管的邻域内。由于轨迹已经越过 s -零斜线, 慢运动现在是向左。这种漂移一直持续到底部平衡分支的 SN_1 分岔, 之后轨迹几乎垂直向上移动到周期峰放电分支, 由快子系统控制, 该子系统重新启动循环。一个重要的注意是, 在活动阶段, 快子系统吸引子是稳定周期轨道族。这些轨道不满足 $\frac{dV}{dt} = \frac{dn}{dt} = 0$, 因此, 根据我们目前所介绍的, 慢子系统还没有很好的定义。从数学上讲, 这个问题是通过平均来处理的, 这样就不是 V 本身, 而是它在周期轨道上的平均值, 出现在慢子系统的 s 方程中。例如, 我们请读者参考 [4,16,38,81,94]。

我们从快慢速分析中学到什么? 实际上, 有几个重要的观察结果, 如果没有这样的分析, 就不容易推断出来。首先, 由于快子系统周期轨道的分支终止于一个同宿分岔, 此时周期趋于无穷大, 我们预计脉冲频率将在簇放电的活跃阶段结束时下降。虽然从图 5a 所示的电压时间过程中不明显, 但这实际上是发生的。来自快-慢分析的另一个观察结果是, 通过短暂的扰动, 应该可以将簇放电从活动重置为静息, 或静息为活动。这是因为快速子系统是双稳态的, 所以一个适当的扰动可以将系统从一个吸引域移动到另一个吸引域。此外, 如果系统从静息阶段重置为活动阶段, 那么产生的活动阶段应该比其正常持续时间短 (对于活动到静息的重置, 导致一个短的静息阶段)

虽然这些观测涉及到快子系统分岔图的结构，其他观测也涉及到 s 零斜线。这个零斜与快子系统的平衡分支的任何交点都是整个系统的平衡。如果交点发生在 Z 曲线的下分支上，那么平衡将是稳定的，所以整个系统不会簇放电，而是处于超极化平衡。如果交点发生在 Z 曲线上分支的稳定部分，那么平衡将再次是稳定的，但现在系统将处于去极化平衡。这被称为去极化块，是许多具有过度刺激输入的可兴奋系统的典型特征。如果交集发生在 SN_1 和 HM 之间的中间分支上，如图 8c 所示，则全系统平衡不稳定，就会发生簇放电。最后，如果零斜线与 HM 上方的 z 曲线中间分支相交，穿过周期分支，那么在极限 $\tau \rightarrow \infty$ 中，整个系统将连续峰放电。远离这个限制，系统可以连续地达到峰放电或簇放电，这取决于 τ 的值以及交点与 HM [7] 的距离。 s -零斜线可以通过改变 v_s 或 s_s 来调整零斜线，而增加 s_s 则改变零斜线的斜率，使它不像阶跃函数。调整任何一个参数都可以将簇放电转换为连续的峰放电或稳定状态。

3.4 phantom 簇放电：两个慢变量的优点

到目前为止所描述的簇放电依赖于两件事：快子系统的双稳定性和慢零斜线与 z 曲线的适当交集。这两个限制了发生簇放电的参数空间的区域，这都是由于存在一个单一的慢变量。如果在系统中引入第二个慢变量，这两个限制都被消除，簇放电可以变得更加健壮。这种效应首次在海兔 [63]R15 神经元的簇放电中得到证明。这里产生的簇在活动阶段的开始和结束时都有较低的尖峰频率，所以频率轮廓形状像抛物线。Rinzel 使用快-慢分析 [83] 解释了这种抛物线簇，即 plant 模型，该模型包含两个慢变量 [76]；它也可以发生在一个更简单的模型中，只有一个快速变量在一个圆上演化，只要有两个慢变量存在于 [4]。如果使用一个慢变量，如 s_1 作为分岔参数构造一个快子系统分岔图，那么就不存在双稳区域。相反，周期分支终止于 SN_1 ，在不变圆（或 SNIC 分岔）上被称为鞍结点，如果只有一个慢变量，就不可能发生簇放电。然而，如果像在 plant 模型中一样，有第二个慢变量 s_2 随着快子系统分支的变化而缓慢地来回移动，那么簇放电是可能的。事实上，在 (s_1, s_2) 参数空间中，沿着整个曲线存在着快子系统 SNIC 分岔。此外，由于簇放电轨迹现在与这条曲线相交，因此在一个快系统同宿轨道附近通过，在活动阶段的开始和结束时，簇放电都将是抛物线式的。

我们现在关注的是一个例子，其中存在快子系统双稳定性，但慢零斜线与 z 曲线相交使得如果没有第二个慢变量 [8]，就不会发生簇放电。我们使用的四维系统，我们称之为“phantom 簇放电模型”：

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= -(I_{Ca} + I_{Kdr} + I_{Ks1} + I_{Ks2} + I_L) / C_m \\ \frac{dn}{dt} &= \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)} \\ \frac{ds_1}{dt} &= \frac{s_{1\infty}(V) - s_1}{\tau_{s1}} \\ \frac{ds_2}{dt} &= \frac{s_{2\infty}(V) - s_2}{\tau_{s2}}\end{aligned}$$

这个系统与 s -模型非常相似，但也有一些变化。慢变量 s 被重新命名为 s_1 ，时间常数 τ_{s1} 减少以使其更快。此外，斜率参数 s_{s1} 已从 0.5 mV（见表 1）增加到 10 mV。引入了第二个慢速变量 s_2 ，其时间常数远远大于 τ_{s1} 。这是 K^+ 电流的激活变量，称为 I_{s2} ，它取代了 s -模型中使用的恒定电导率 K^+ 电流 (I_{KATP})。参数值见表 3。

图 9A 显示了该模型产生的簇放电情况。当第二个慢速变量 s_2 被固定在 $t = 50$ s 的平均值时，簇放电突然终止，系统变得静息。如果 s_2 在簇放电活动阶段被夹紧，那么系统就会进入一个连续的峰放电状态。在任何一种情况下，当 s_2 不允许振荡时，都禁止了簇放电。如图 9B 所示，尽管 s_2 的振荡相当小，但仍然缺乏簇放电。事实上， s_1 的振荡更大，因为 s_1 的变化比 s_2 快得多。利用该模型的快-慢视角，我们通过将其投影到 $s_1 - V$ 平面来观察簇放电轨迹（图 9C）。虽然与 s 模型的簇放电轨迹有相似之处，但也有主要的区别。最重要的是， s_1 在活动阶段并不是单调增加的，而是随着 s_1 的下降，轨迹在活动阶段结束时旋转，导致投影的重叠。这可以通过再次查看快子系统分岔图（图 10）来理解，它实际上是一个在 $s_2 = 0.45$ 处的快照，具有叠加的 s_1 零斜线。因为零斜线不比 s 模型那么陡，所以它现在在几个位置穿过 z 曲线。最重要的是，它与稳定平衡点的底部分支和稳定峰解的周期分支相交。因此，当 s_2 被夹紧时，整个系统将是双稳态的，具有稳定的超极化平衡和稳定的连续峰解，这解释了我们在图 9a 中当 s_2 被夹紧时观察到的情况。

然而，当 s_2 变化时，它的增加使快子系统分岔图向左移动，它的减少使得图向右移动。因此，在一个静息阶段当轨迹

Table 3: phantom 簇放电模型 (14)-(17) 的参数, 来自 [8]。

$g_{Ca} = 280\text{pS}$	$g_L = 25\text{pS}$	$g_{Kdr} = 1300\text{pS}$
$g_{s1} = 20\text{pS}$	$g_{s2} = 32\text{pS}$	$C_m = 4524\text{fF}$
$V_K = -80\text{mV}$	$V_{Ca} = 100\text{mV}$	$V_L = -40\text{mV}$
$v_m = -22\text{mV}$	$v_n = -9\text{mV}$	$v_{s1} = -40\text{mV}$
$v_{s2} = -42\text{mV}$	$s_m = 7.5\text{mV}$	$s_n = 10\text{mV}$
$s_{s1} = 10\text{mV}$	$s_{s2} = 0.4\text{mV}$	$\bar{\tau}_n = 8\text{ms}$

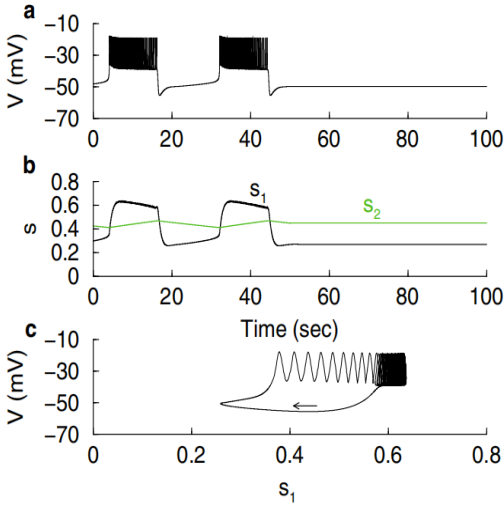


Figure 9: (A) 簇放电振荡由活动阶段和静息阶段的周期组成。一个活动阶段，如这里所示的阶段，由一系列的快脉冲或尖峰组成；它们发生得非常快。(B) 延迟整流器 K^+ 电流的激活变量 V 。(C) 慢激活 K^+ 电流对 v 的变化响应缓慢。对于相同的 s 值（例如， $s = 0.5$ ，虚线），系统可以在活动的“a”或静息的“s”阶段。

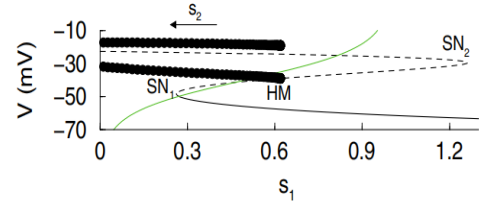


Figure 10: 由带有两个快变量和两个慢变量的模型产生的簇放电。(A) 簇放电终止在第二个慢变量在时间 $t = 50\text{s}$ 时被夹在其平均值 ($s_2 = 0.45$) 时，(B) 由于两个慢变量的时间常数不同，这两个慢变量的分布有很大的不同。变量 s_1 比 s_2 变化得更快。(C) 簇放电在 s_1-V 中的投影

在 z 曲线的下分支，它达到与零斜线的交点， $\frac{ds_1}{dt} = \frac{dV}{dt} \frac{dn}{dt} = 0$ ，并且必须等待 s_2 充分下降使得在快速跳到活动阶段前 SN_1 通过零斜线。在这个转变之后，轨迹沿着周期分支向右移动，直到它收敛到 s_1 零斜线与周期轨道族的交点对应的连续峰放电状态。然后它必须等待 s_2 充分增加，以便 HM 分岔越过交叉点。由于周期分支沿 z 曲线移动，且运动向左，在活动阶段的后期，峰放电轨迹会向左漂移，导致图 9c 中观察到的重叠。

上面描述的簇放电场景被称为 phantom 簇放电 [8]。名称源于观察簇放电时期可以完全不同于两个慢变量的时间常数，所以如果希望确定慢过程的相关簇放电期间驱动簇的时间常数的变量，识别将是不确定的。实际上，簇放电是由两个慢变量的组合驱动的，每个变量的贡献将取决于快和慢子系统参数 [112] 的变化。重要的是，由于 phantom 簇放电不要求慢零斜线以任何限制性的方式与快子系统分岔图相交，因此可以产生 phantom 簇放电的参数范围比由单个慢变量驱动的簇放电的参数范围要大得多。

3.5 生物学家能从快-慢分析中得到什么

虽然快-慢分析可能看起来相对抽象，但它实际上在理解生物系统方面非常有用，特别是当对模型的分析与实验研究一起进行时。一个例子是脊髓神经网络的研究，其中所有的突触耦合都是兴奋性的。考虑到神经元之间纯粹的积极互动，人们可能会认为这个网络非常活跃。相反，这个网络大多是静息的，偶尔会有活动 [71]。一项建模研究提出，网络簇放电

活动是由突触抑制引起的，所以当细胞一起峰放电时，它们之间的耦合强度由于抑制而缓慢减弱。一个可以在相平面上进行分析的平均场模型表现出了弛豫振荡。然后，我们就可以简单地证明，在网络簇放电的静息阶段施加的电扰动可以引起活动的过早发作，并且在静息阶段 [98] 的后期施加刺激时，过早发作的持续时间应该更长。这可以从图 2 中理解。当轨迹沿着底部分支移动时（“关”阶段），如果 V 在中间分支上被扰动，那么它就会被吸引到顶部分支（“开”阶段），并向右移动，直到到达上膝。这是一个过早的活动事件。这一预测在实验室中对胚胎脊髓进行了测试，并被证明是有效的。除了这一预测外，该模型还预测，在存在噪声的情况下，之前的持续时间与现在持续时间之间应该存在正相关，而之前持续时间与随后的持续时间之间不存在正相关。该模型也通过实验验证了 [98]。因此，这个例子说明了开发一个简单的模型和模型的快慢分析在解释实验数据和设计新的实验中是重要的。

生物学家对快-慢分析应用的另一个例子涉及到葡萄糖对胰腺 β 细胞簇放电模式的影响。在低葡萄糖浓度下， β 细胞是静息的。在较高的葡萄糖水平下，它们开始簇放电，随着葡萄糖水平的增加，占空比（活跃阶段持续时间除以总振荡周期）增加了 [70]，增加了胰岛素的分泌量。 β 细胞电活性的第一个模型能够解释这一点，假设内化葡萄糖代谢产生的 ATP 增加了细胞 [22] 质膜中 Ca^{2+} 泵的活性。额外的泵送活动减缓了在簇放电活跃期发生的 Ca^{2+} 的积累，并在静息期间加速了细胞内 Ca^{2+} 的清除。因此，在较高的葡萄糖水平下，活动阶段变长，静息阶段变短，增加了占空比。这后来通过对模型 [78] 的快-慢分析进行了解释，可以从图 8 中理解。葡萄糖可以被认为是图中 s -零斜线向上的转变。低糖时，它与 z 曲线的底部分支相交，使系统具有稳定的低电压平衡。随着葡萄糖的增加，交点就会上升，直到它发生在 z 曲线的中间分支上。在这种情况下，平衡是不稳定的，并开始簇放电。轨迹沿 z 曲线较低分支运动的速度取决于轨迹与 s 零斜线的水平距离；较短的距离通常意味着轨迹移动得更慢。当零斜线和 Z 曲线在下膝附近相交时，轨迹通常沿着较低的分支缓慢移动（长静息阶段），而沿着峰放电分支（短活动阶段）移动更快，产生一个低占空比。在较高的葡萄糖条件下，零斜线向上移动，使轨迹沿较低的分支（较短的静息阶段）移动更快，沿顶部分支移动更慢（较长的活动阶段）移动，因此占空比更大。在足够高的葡萄糖水平下，零斜与峰放电分支相交，模型细胞不断将那些峰放电，就像 β 细胞一样。

4 非平面系统中的鲁棒鸭解现象

我们已经看到，在平面快速系统，从静止，稳态行为弛豫振荡通过 Hopf 分岔涉及一个突变，即在指数小区间的参数值，经过快子系统排斥结构的一个鸭解族。由于三维快-慢系统也可以通过 Hopf 分岔表现出从静止到弛豫振荡的转变，因此在这种情况下很自然会出现类似的现象。有趣的是，高维相空间引入了平面情况下不存在的额外的旋转，产生了新的称为混合模式振荡和环面鸭解的情况，也显著提高了鸭解相关现象的鲁棒性。

4.1 混合模式振荡

我们首先给出了混合模式振荡背后的结构和可用于研究它们的系统的一般描述。我们的目标是引入足够的符号来精确，并使读者开始在感兴趣的模型中研究这些现象，同时避免技术性。在下一节中，我们将继续用一个特定的示例系统来说明这些想法。为了理解最小设置下的混合模式振荡现象，我们考虑以下三维系统，由神经科学模型驱动的符号编写：

$$\begin{aligned}\dot{v} &= F(v, n, h), \\ \dot{n} &= \epsilon N(v, n), \\ \dot{h} &= \epsilon H(v, h),\end{aligned}\tag{1}$$

当参数 ϵ 非常小时， $0 < \epsilon \ll 1$ ，我们抑制所有其他参数值的引用。对于系统 (18) - (20)，快子系统和慢子系统分别为 1 维和 2 维。临界流形由下式给出

$$S = \{(v, n, h) : F(v, n, h) = 0\}.$$

它通常是一个二维曲面，由慢变量 n 和 h 参数化。

在平面情形考虑的例子和许多生物模型表现出从兴奋到弛豫振荡的典型情况下，让我们假设 S 是一个立方 2 维表面，包含 3 个层， $S = S^- \cup S^0 \cup S^+$ ，成对连接曲线， L^- 和 L^+ 。让我们还假设 S 可以表示为一个函数 $n = n(v, h)$ 的图，其中 $F(v, n(v, h), h) = 0$ 。我们可以在任意点 $\mathbf{p} \in S$ 线性化快子系统，以确定其相对于快动力学的稳定性；由于快子系统是 1 维的，线性化相当于计算 $F_v(\mathbf{p})$ 。假设外片 s^\pm 具有 $F_v < 0$ ，因此包含稳定的快子系统平衡，而 S^0 具有 $F_v > 0$ 对应的不稳定性。当 $F_v = 0$ 时，这个简单的稳定性分析变得不确定，这是快子系统的折分岔的条件，我们已经在平面情况下看到，并且沿 L^\pm 保持。

为了继续从平面情况下进行推广，假设当一个特定的系统参数发生变化时，整个系统 (18) - (20) 的一个临界点 \mathbf{p}^* 从它稳定的 s^- 移动到 s^0 ，在那里，离 L^- 足够远，它是不稳定的。当 \mathbf{p}^* 在稳定的 S^- 上，我们所描述的结构和一些额外的标准假设以确保全局返回机制，系统 (18) - (20) 具有可兴奋的动力学，不稳定的中间片 S_0 作为阈值：一个足够大的扰动，将 \mathbf{p}^* 的轨迹从 S_0 推到 S^+ ，将在相空间中产生瞬态偏移，然后返回到临界点 \mathbf{p}^* 。但是当 \mathbf{p}^* 穿过折叠 L^- 进入 S^0 时会发生什么呢？在平面情况下，发生了鸭解爆炸，所以我们可以期待系统 (18) - (20) 中也有一些有趣的东西。然而，对于三个变量，我们需要一些额外的处理和符号，我们将简要介绍这些来描述这种情况。

在我们到目前为止所介绍的快-慢分析中，我们将尝试通过考虑慢子系统 (19) 和 (20) 的要求 $F = 0$ ，即 v 驱动 (n, h) 来理解临界流形 S 的流动。不幸的是，正如我们之前看到的，这种驱动可以在折点 L^\pm 处分解，而我们感兴趣的是延伸到折点上的动力学。然而，由于 n 是沿 S 的 (v, h) 的函数，我们可以考虑 (v, h) 在 S 上的动力学，而不是 (n, h) 的动力学，其优点是，如果轨迹穿过一个折点，它不需要在不同的片之间切换。为了以一种表示 S 上的动态的方式采用这种方法，我们首先隐式地区分 $F(v, n, h) = 0$ ，并继续使用 \dot{x} 来表示 dx/dt 来获得

$$F_v \dot{v} + F_n \dot{n} + F_h \dot{h} = 0.$$

在等式 (21) 中，根据方程 (19) 和 (20)， n 和 h 都是 $O(\epsilon)$ 的。因此，在我们的第二步中，我们引入了一个慢时间 $t = \epsilon t$ ，使用 x' 表示 $dx/d\tau$ ，并将 (21) 与等式 (20) 结合得到

$$\begin{aligned} -F_v \dot{v} &= F_n N + F_h H, \\ h' &= H. \end{aligned}$$

系统 (22) 是奇异的，因为在折点 $F_v = 0$ 处，对应于可能的快动力学的转换，这意味着在 v 方程中没有导数项。为了让我们能够研究那些在接近折点不会就表现出快速跳跃的轨迹，我们采取第三步也是最后一步，将 τ 除以 $-\kappa_r$ ，称为去奇异。将此步骤应用于 (22) 然后回到 \hat{x} 由时间变量表示微分，得到去奇异简化系统

$$\begin{aligned} \dot{v} &= F_n N + F_h H, \\ h &= -F_n H. \end{aligned}$$

值得注意的是， F_v 在折点 L^* 上为 0，它在 S 的外片 S^\pm 上的符号与在中间片 s^0 上的符号相反。我们继续假设，不失一般性，在 S^\pm 上的 $F_v < 0$ 和在 S^0 上的 $F_v > 0$ 。那么 (22) 和 (23) 的轨迹在 S^* 上具有相同的方向，但 (23) 在 S^0 上相对于 (22) 上的方向是相反的。

系统 (23) 具有以下关键点：

$$\begin{aligned} F_n N + F_h H &= 0 \\ F_v H &= 0 \end{aligned}$$

同时满足。如果 $F_1 \neq 0 \neq F_b$ ，那么这些条件可以满足两种不同的方式，我们表示如下：

- (CP) $H = N = 0$ ，或
- (PS) $F_v = F_n N + F_h H = 0$ 。

如果 (CP) 成立, 那么由于我们只考虑 S 上的点, 这是由 $F = 0$ 定义的, 解对应于原始完整系统 (18) - (20) 以及简化系统 (22) 的临界点。如果 (FS) 成立但 (CP) 不成立, 那么折点条件 $F_\gamma = 0$ 被满足, 这限制了到 L^* , 但没有 $H = N = 0$, 因此我们没有一个真正的临界点。满足 (FS) 而不满足 (CP) 的点称为折奇异点, 而当 (FS) 和 (CP) 都满足时, 真临界点达到折点 L^\pm 。

现在, 我们可以回到沿着 S 运动的轨迹, 并在 $p^* \in S^0$ 参数值时点 $x \in L^-$ 到达折点 L^- 的参数值。如果正规转换条件下

$$(F_v N + F_h N)|_{x \in L^-} \neq 0$$

被满足, 然后 x 被称为一个跳跃点, 这个轨迹将经历一个远离 L^- 的快速跳跃。在跳跃点上同时达到 L^- 和 L^* 的周期轨迹将是一个标准的弛豫振荡。另一方面, 如果正规转换条件不满足, 则 (FS) 保持不变, 轨迹在折奇异点处达到折叠。

这种描述导致了 (至少) 两个问题: (1) 当轨迹遇到折奇异点时, 会产生什么类型的动力学? (2) 这种情况如何在三维中稳健, 其中折奇异点通常是一维折曲线上的孤立点? 为了解决第一个问题, 请注意, 就系统 (23) 而言, 一个折奇异点 x 是一个临界点。因此, 我们可以将关于 x 的系统 (23) 线性化, 并将其分类为结点、鞍点或螺旋, 就像任何其他临界点一样; 我们分别称这些点为折结点、折鞍点和折螺旋。假设 x 是一个具有实特征值 $\lambda_s < \lambda_w < 0$ 和对应的强和弱特征向量 v_s 和 v_w 的折结点。然后在 (23) 的 S^- 中有一个唯一的轨迹 $\gamma_s(t)$, 它收敛于 v_s 的 x 切线。除了 $\gamma_s(t)$ 外, 沿着 S^- 渐近接近 x 的轨迹也与 v_w 相切。因此, 在我们一直在讨论的场景中, 如果有一个折结点 $x \in L^-$, 那么在 S^- 上存在一个奇异漏斗, 一边是 $\gamma_s(t)$, 另一侧是折点本身, 它包含弱特征向量 v_w 的一个分支。顾名思义, 从奇异漏斗开始的轨迹被流入折结点。

在 (23) 的去奇异约化流下, 在 S^- 和 S^0 区域的轨迹被吸引到 L^- 的折结点上。如前所述, 约化系统 (22) 的流, 代表了原系统的动力学, 在 S^0 上相对 (23) 的流是相反的, 但如前所述, 简化系统的 (22) 流, 它代表了原始系统的动力学, 在 S^0 上相对于 (23) 的流是相反的。因此, 在 (22) 下, 轨迹从 S^- 上是接近 x , 但在 S^0 上与 x 相排斥。这个切换允许轨迹在接近 x 的 $\epsilon > 0$ 足够小时从 S^- 到 S^0 ; 也就是说, 折结点允许鸭解动力学发生! 根据这一观察结果, $\gamma_s(t)$ 被称为奇异强鸭解。进一步, 它表明, 在我们所描述的设置, $0 < \epsilon \ll 1$, 奇异漏斗扰动到一个开放的初始条件相应的轨迹, 通过附近的 S^0 表现出大振幅快速偏移远离折点, 只要 (23) 相关的轨迹达到横向折点 [14,113]。考虑到快子系统沿临界流形 S^-, S^0 而不在 L^- 的线性化产生非零特征值 (如我们假设), 这些片扰动到附近的不变流形 [39], 也就是 $S^{-,\epsilon}, S^{0,\epsilon}$, 在 $0 < \epsilon \ll 1$ 时。有趣的是, 详细的分析显示 $S^{-,\epsilon}, S^{0,\epsilon}$ 在 L^- 附近发生旋转; 真正的鸭解发生在 $S^{-,\epsilon}, S^{0,\epsilon}$ 的交点, 它们和附近的轨迹不仅沿 $S^{0,\epsilon}$ 运动, 而且从 $S^{-,\epsilon}$ 和 $S^{0,\epsilon}$ [113] 的旋转结构中继承了 L^- 附近的小振幅振荡。

混合模式振荡 (MMOs) 是由小振幅振荡和大振幅振荡的交替阶段组成的解。我们所描述的鸭解动力学可以自然地产生 MMOs, 只要全局动力学将离开漏斗的轨迹带回漏斗, 就会在折点附近发生小的振荡。在其他的全局条件下, 可能会发生周期性的 MMOs。注意, 漏斗过程有利于这类解的存在和稳定性; 只要有一个全局机制, 将离开 x 的轨迹返回到奇异漏斗区域, 那么它们最终会回到 x , 稳定的周期轨道将会得到 $0 < \epsilon \ll 1$ [14]。漏斗结构也提供了一个问题 (2) 的答案, 关于鲁棒性, 因为它产生了, 对于固定的参数值, 产生鸭解动力学的整个初始条件区域, 如果满足相关条件, 则产生 MMOs; 此外, 折结点和漏斗代表了一种在显著的参数值区域内自然持续存在的结构。最后, 就这种形式的动力学的普遍性而言, 还需要注意的是, 同样的情况也适用于包含多个快变量 [114] 的系统。在这种情况下, 折点附近的动力学核心仍然由一个具有一个快变量和两个慢变量的三维系统来表示。

4.2 Hodgkin-Huxley 方程的混合模式振荡

混合模型振荡通常与 Hodgkin-Huxley 对鱿鱼巨大轴突放电的经典探索无关, 这个方程提供了基本的数学框架并构建了整个神经元模型宇宙 [47]。令人惊讶的是, 在模型最初的公式计算多年后, Hodgkin-Huxley 报告了一种混合模式振荡方程, 与慢离子时间常数对应, 例如, 低温动力学 [32]。随后证实, 这些 MMO 真正适合两慢变量押解引起的 MMO 框架, 并更完整的描述了特定时间常数对这些解的影响 [87,88]。而一系列其他的 HH 型神经元模型也支持 MMOs (见 [29], 表 5), 我们利用了 HH 方程的彻底探索和相对低维性来说明 MMO。

对模型中最快的激活变量进行准稳态近似, 得到一个中心流形降维 [87], 并进行无量纲化, 得到以下三维 HH 系统:

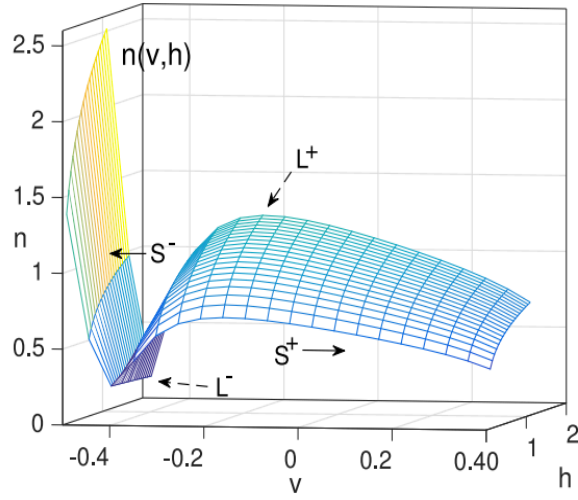


Figure 11: 对于 $I=9.6$ 的 HH 系统 (26) 的表面 $v = 0$, 强调 n 可以作为一个函数 $n(v, h)$, 如 (27) 给出。

$$\begin{aligned}\epsilon v' &= [I - m_\infty^3(v)h(v - E_{Na}) - g_K n^4(v - E_K) - g_L(v - E_L)] \\ h' &= (h_\infty(v) - h) / (\tau_h t_h(v)) \\ n' &= (n_\infty(v) - n) / (\tau_n t_n(v))\end{aligned}$$

其中 $\epsilon = C_m/120 \ll 1$ 为膜常数 C_m , 其中 $\tau_h = \tau_n = 1$ 在经典情况下 (这里省略单位, 简单地假设选择了适当的单位来渲染系统 (26)), 其中模型中的函数为

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

其中 $x_\infty(v) = \alpha_x(v)/(\alpha_x(v) + \beta_x(v))$ 对于 $x \in \{m, h, n\}$. $t_h(v) = 1/(\alpha_h(v) + \beta_h(v))$, $t_n(v) = 1/(\alpha_n(v) + \beta_n(v))$, 这里 $g_K = 0.3, g_L = 0.0025, E_{Na} = 0.5, E_K = -0.77, E_L = -0.544$ 其中 I, C_m 在下图标题中指定。

系统 (26) 中的快子系统仅由 v 方程组成, 而 h, n 方程由慢子系统组成。因此, 如果 MMO 存在, 它们应该遵循关键领域流形 $\{v' = 0\}$ 的一个吸引分支, 到一个包含折结点奇异点的折叠。我们可以将 $v' = 0$ 表示为

$$n = \left[\frac{I - m_\infty^3(v)h(v - E_{Na}) - g_L(v - E_L)}{g_K(v - E_K)} \right]^{1/4},$$

它确实是一个立方形的表面, 内部和外部的分支是吸引的, 中间分支是排斥的, 将排斥的分支连接到每个吸引的分支 (图 11)。当然的, 对于适当的 $I, \epsilon, \tau_h, \tau_n$ 选择, 至少有一个 $\tau_h, \tau_n > 1$, 一个折结奇异点和 MMOs 存在。MMOs 由重复的循环组成, 包括一个沿着低电压的慢通道 (超极化) $\{v' = 0\}$ 吸引分支, 在折结点附近的小振幅振荡, 从折结点处快速跳转, 然后是一个或多个全局振荡, 由沿着 $\{v' = 0\}$ 的高压吸引分支的缓慢通道和快速跳回低压分支组成。每一次这样的过程都可能落在折结点的漏斗中, 完成一个 MMO 周期, 或可能错过漏斗, 在这种情况下, 至少需要再进行一次全局偏移;

为了持续的 MMOs 发生，全局偏移最终会在轨迹进入漏斗而到达最大。MMO 的时间过程见图 12。有些涉及周期的一次全局偏移，有些则包括更多。对于其中的一些例子，在 (v, h, n) 相空间中的小振荡如图 13 所示。

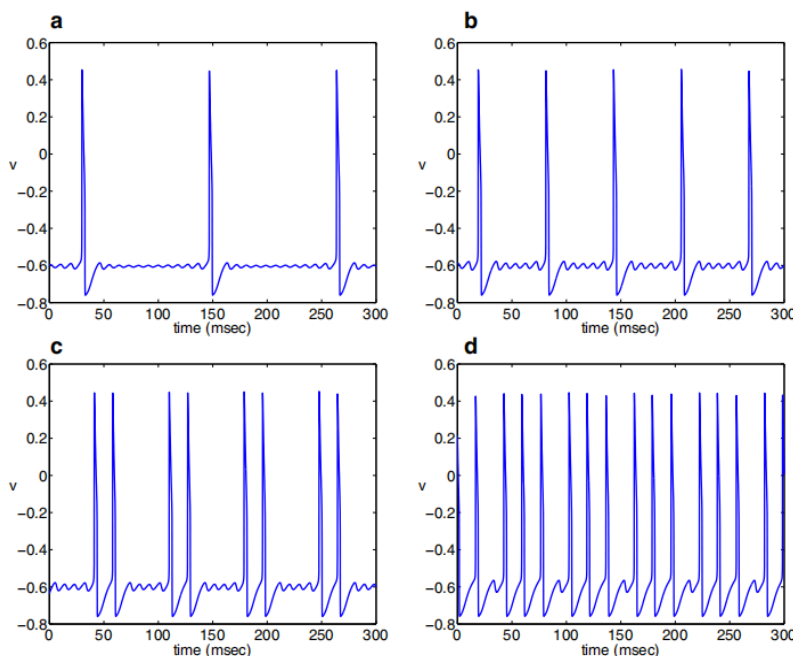


Figure 12: HH 等式 (26) 的 MMOs 的时间过程 $\tau_h = 3, \tau_n = 1, C = 0.84$ 。不同参数值的 MMO 模式包括不同数量的小振荡和每个周期的全局偏移。(A) $I = 7.9$ 的 MMOs，每个周期有一个全局偏移。(B) $I = 8.4$ 的 MMOs，每个周期有一个全局偏移。(C) $I = 8.9$ 的 MMOs，每个周期有两次全局移动。(D) $I = 9.3$ 的 MMOs，参加每个周期的全球局部移动。

4.3 环面鸭解

作为多尺度系统中出现的动力学现象的最后一个例子，我们考虑一种更复杂的形式，称为环面鸭解。回想一下我们的所考虑的簇放电的解可以表示为一个静息状态，沿着临界流形 (z 曲线) 的一个较低分支缓慢移动，从该分支快速跳跃，在快子系统折岔中，活动阶段结合在快时间尺度上的振荡和在缓时间尺度上的缓慢移动，并在快振荡结束时的同宿分岔上在快子系统上跳回较低的分支。这种形式的动力学在一个有 2 个快变量和 1 个慢变量的系统中得以实现，因为慢变量的零斜线在其中间分支适当点与 Z 曲线相交。另一方面，如果该交点发生在 Z 曲线的下分支上，那么该交点是整个系统的稳定静止或静止平衡状态，而如果交点在分支上更高的地方，则会产生稳定的周期振荡。

正如我们在平面系统中从下分支平衡到中分支平衡的过渡中遇到的鸭解，以及在非平面情况下的平衡从 S^- 到 S^0 的过渡中遇到的鸭解一样，我们可以期待从稳定静息到簇放电过渡的鸭解。在这些情况下，这种鸭解的特征应该是从快子系统的吸引附近的通道到排斥结构，它将出现在参数值附近的慢零斜线和 Z 曲线在折点的交叉处。这些将是标准的鸭解，产生在指数小参数区间上，类似于在平面情况下观察到的情况；第二个快变量不会定性地改变鸭解爆炸。

另一方面，环面鸭解，在适当的情况下，可能发生在簇放电和峰放电之间的转换。环面鸭解的新特征是折点结构，它们通过的不是快子系统的简单折点或鞍结点分岔，而是周期轨道 (SNPO) 分岔的鞍结点。也就是说，假设在簇放电中快子系统周期轨道族在 SNPO 而不是同宿轨终止，就像在一些生物模型 [9,15,28,54] 中发生的那样。在 SNPO 中，一个稳定的快子系统周期轨道族，称 P ，与一个不稳定族在一起，反过来，在簇放电的情况下，它在 Z 曲线的中间分支上的同宿分岔中终止。跟随 P 的簇放电轨迹通常会从 SNPO 的附近跳到静息阶段。在向峰放电的过渡附近，然而，一个鸭解机制可能允许轨迹超越 SNPO，并在跳跃之前跟踪不稳定的周期轨道。也就是说，在 SNPO 附近的通道在标准折点附近发挥作用，而由此产生的沿周期轨的不稳定族与沿着排斥结构的移动类似。

尽管环面鸭解在一些 3 维神经元模型 [15,28] 中被发现，我们呈现了一个 5 维浦肯野神经元模型的例子，我们给出模

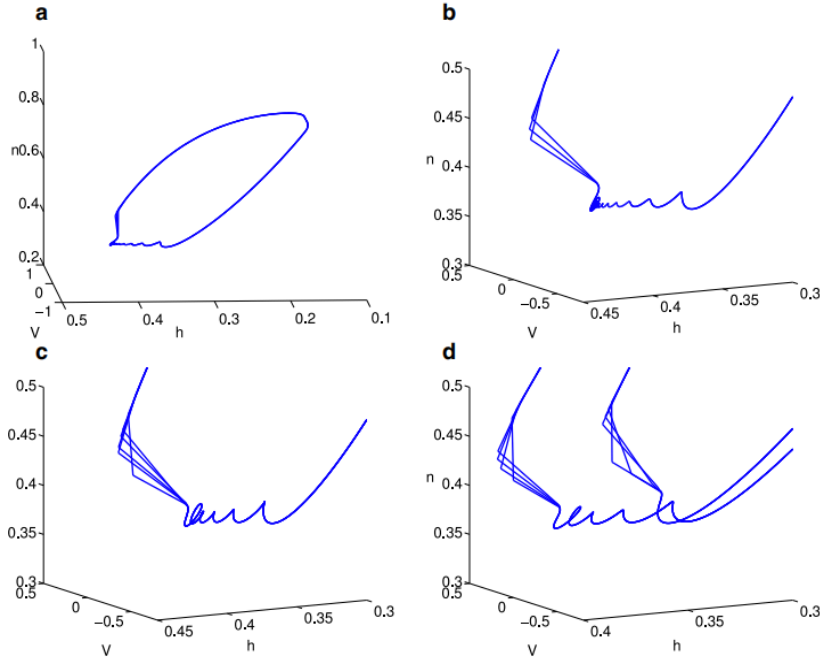


Figure 13: HH 等式 (26) 的 MMOs 的相空间, $\tau_h = 3, \tau_n = 1, C = 0.84$ 。(A) $I = 7.9$ 的完整 MMOs 的解 (B) 放大视图显示对于 $I = 7.9$ 进入折点附近之前, 进入奇异漏斗的轨迹和小振幅振荡。(图 12A)。(C) $I = 8.4$ 时的放大视图 (图 12B)。(D) $I = 8.9$ 时放大后的视图。请注意, 一些轨迹从右边进入, 然后再次离开, 没有参与任何小振幅的振荡。这些轨道不是在单一的漏斗中, 而是在一对连续的全局偏移中, 这发生在这个 I 值的小振幅真的的周期。(图 12C)。

型的形式,

$$C\dot{V} = -J - I_L - I_{CaH} - I_{NaF} - I_{KDR} - I_M,$$

$$\dot{m}_i = \alpha_i (1 - m_i) - \beta_i m_i,$$

$$\dot{h}_{NaF} = \alpha_{NaF} (1 - h_{NaF}) - \beta_{NaF} h_{NaF}$$

每个 $i \in \{CaH, KDR, KM\}$. 在系统 (28) 中, V 表示电压, 电压方程右边中的项表示外界刺激电流 J , 漏电流 $I_L = g_L (V - V_L)$, 高阈值非刺激钙电流 $I_{CaH} = g_{CaH} m_{CaH}^2 (V - V_{CaH})$, 快失活钠电流 $I_{NaF} = g_{NaF} m_{NaF, \infty}^3 h_{NaF} (V - V_{NaF})$, 延迟整合钾电流 $I_{KDR} = g_{KDR} m_{KDR}^4 (V - V_{KDR})$, 和一个 M-型钾电流 $I_M = g_{KM} m_{KM} (V - V_{KM})$. 我们遵循之前的内容并将 m_{KM} 作为模型中唯一的慢变量 [15].

比例函数有以下的形式

$$\alpha_{CaH} = 1.6 / (1 + e^{-0.0072(V-5.0)}),$$

$$\beta_{CaH} = 0.02(V + 8.9) / (-1 + e^{0.2(V+8.9)}),$$

$$\alpha_{NaF} = \alpha_{n,NaF} / \alpha_{d,NaF}, \quad \alpha_{n,NaF} = 1.0 / (1 + e^{(V+59.4)/10.7}),$$

$$\alpha_{d,NaF} = 0.15 + 1.15 / (1 + e^{(V+33.5)/15}),$$

$$\beta_{NaF} = (1 - \alpha_{n,NaF}) / \alpha_{d,NaF},$$

$$\alpha_{KDR} = \alpha_{n,KDR} / \alpha_{d,KDR}, \quad \alpha_{n,KDR} = 1.0 / (1 + e^{-(V+29.5)/10}),$$

$$\alpha_{d,KDR} = 0.25 + 4.35e^{-|V+10.0|/10.0},$$

$$\beta_{KDR} = (1 - \alpha_{n,KDR}) / \alpha_{d,KDR},$$

$$\alpha_{KM} = 0.02 / (1 + e^{-0.2(V+20.0)}),$$

$$\beta_{KM} = 0.01e^{-(V+43.0)/18.0}.$$

函数 $m_{NaF,\infty}$ 由下式给出

$$m_{NaF,\infty} = 1.0 / (1 + e^{-0.1(V+34.5)}),$$

剩下的参数值有表 4 给出 [15]。

模型 (28) 和 (29) 当 $J = -34.0nA$ 时产生了峰放电。就像我们前面对簇放电的讨论一样，对应稳定周期轨的单峰解，和快子系统分岔图的小部分稳定周期轨。

Table 4: 浦肯野细胞模型 (28) and (29) 的参数 [91]。

channel	reversal potential (mV)	conductance (μmho)
leak (L)	$V_L = 70$	$g_L = 2$
high-threshold calcium (CaH)	$V_{CaH} = 125$	$g_{CaH} = 1$
fast sodium (NaF)	$V_{NaF} = 50$	$g_{NaF} = 125$
delayed rectifier potassium (KDR)	$V_{KDR} = -95$	$g_{KDR} = 10$
M-current (KM)	$V_{KM} = -95$	$g_{KM} = 0.75$

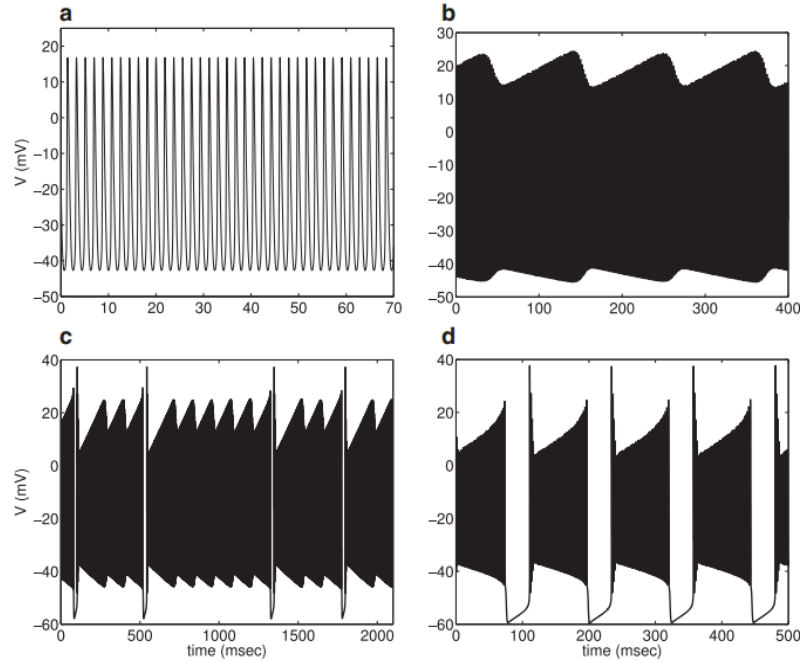


Figure 14: 模型 (28) 和 (29) 从环面鸭解到簇放电的时间过程。注意不同面板中不同的水平时间尺度。(A) $J = -34.0nA$ 时的周期峰放电。(B) $J = -32.94nA$ 的无头鸭解对应的周期振幅调制峰放电。(C) $J = -32.93828nA$ 的振幅调制簇放电对应有头环面鸭。(D) $J = -30.0nA$ 的周期性簇放电。

随着 J 的增加，例如 $-32.94nA$ ，模型表现出调幅尖峰（图 14B）。在这种情况下，没有静息的阶段，而是在快子系统分岔图的轨迹投影到 (m_{KM}, V) 空间中的系统分岔图表明，这个解是一个环面轨道，沿着一个稳定周期轨道族，穿过一个 SNPO，然后沿着一个不稳定轨道族，在每个周期中跳回稳定的周期分支之前的轨道（图 15B）。这种类型的鸭解，只在立方结构的两个分支之间交替，有时参考无头鸭，或者在这种情况下，参考无头环面鸭解。

带头环面鸭解进一步增加。这些解还包括至少一个从快子系统周期轨道的稳定分支到不稳定分支的通道，但在这种情况下，是一个子轨道，随后的快速跳跃将轨迹带回临界流形上的快子系统平衡下支的一个小邻域。因此，每一个都有一个真正的静息阶段，并符合一个簇放电解。图 14C 显示了一个看似非周期的环面鸭解模式，在每个活动阶段都有明显的调幅峰值，在快速跳跃到慢分支之前每个周期对应多个通道。找到这样的解需要非常精确地调整 J ；我们使用了 $J = -32.93828nA$ ，

而之前的 $J = -32.93825nA$ [54] 也显示了类似的模式。对于一个更广泛的参数范围，我们发现周期环面鸭解，其头部在活动相位中缺乏明显的尖峰幅度调制，但仍包括沿不稳定周期轨道族的移动（图 15C）。

有头环面鸭解持续到大约 $J = -31.2nA$ ，在这上面定期簇发放，在 SNPO 跳跃 (图. 14D,15 D). 当然，这是比直接刺激更复杂的方法，需要对完整模型的模拟，从分岔研究开始，精确定位型之间发生转换的确切 J 值，还需要做更多的工作来解释所涉及的动态机制的数学细节。

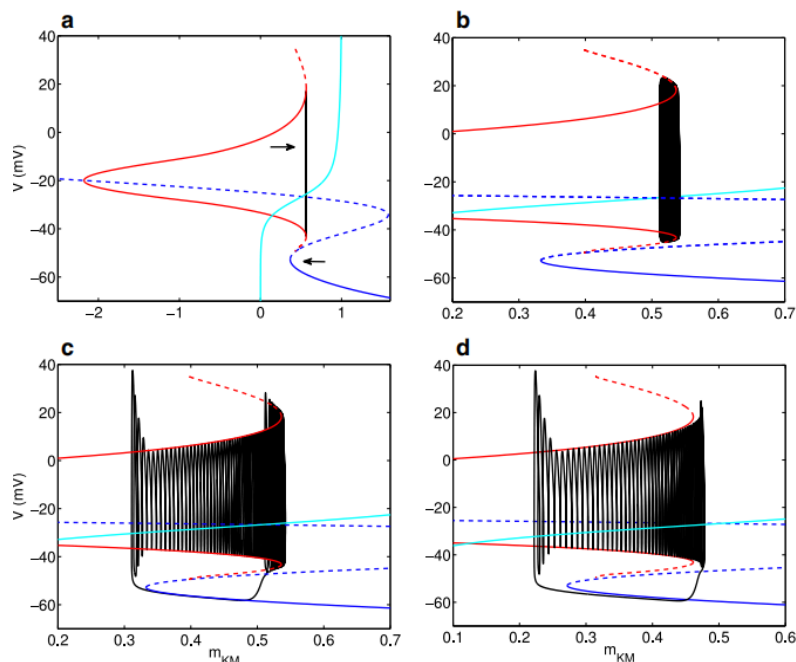


Figure 15: 模型 (28) 和 (29) 的解轨迹在快子系统分岔图上的投影。在所有的图表中，实心（虚线）的蓝色曲线是稳定（不稳定）的临界流形 (z 曲线)，实（虚线）红色曲线是在 SNPO 分岔相遇的稳定（不稳定）快子系统周期轨道族的最大和最小电压，黑色曲线是一个吸引轨迹，青色曲线是慢零斜线。注意不同面板的轴尺度的差异；在 (B)-(D) 中，我们放大了，但具有相同的右膝关节和 Hopf 分岔结构。(A) $J = -34.0nA$ 的单峰放电。箭头表示每个区域内 m_{KM} 的变化方向，在其他面板上；峰值轨迹通过 m_{KM} 零斜的上方和下方。(B) $J = -32.94nA$ 对应无头环面的周期性调幅峰值。当轨迹到达 SNPO，它的漂移从右到左切换，遵循不稳定周期轨的分支。(C) 周期性簇放电对应于 $J = -32.92nA$ （请注意，该值与图 14C 不同）。这个解的特点与漂移到无头鸭的变化类似，但在它折点之后一直跳到 z 曲线的下分支，显示出不稳定的周期性。(D) $J = -30.0nA$ 的周期性簇放电，它缺乏沿不稳定周期性分支的偏移。(为了解释在这个图中对颜色的引用，读者可以参阅本文的网络版本。)

然而，就目前的情况而言，严格确定环面鸭解性质的数学理论还远未完成。似乎在环面鸭解的情况下，由峰放电机制开始的分岔参数变化，整个系统经历了一个环面分岔，这产生了峰值解，显示出振幅调制的连续峰值。这种调制最初很小，但随后很快 (关于参数变化) 在环面鸭解爆炸中生长，最终产生向爆炸的过渡。在环面爆炸内，有环面鸭解，它通过快速子系统周期轨道流形的吸引分支到排斥分支，跨越 SNPO。现有的关于环面鸭解的理论工作是通过平均快子系统动力学，并将环面鸭解理论的各种原理应用于所得到的平均系统 [5,84]；这些工作还开发了某些简化或规范模型，这些模型似乎捕捉了数值观察到的关键转换。平均系统中的鸭解理论与环面的严格联系在相应的完整系统的模拟中看到的动力学尚未建立，尽管相关的结果可能即将出现在 [109]。

5 讨论

在本文中，我们说明了一些动力系统的方法，通过它，人们可以利用分离良好的时间尺度来分析多时间尺度系统，从而阐明他们生成的解的动态机制。就像我们所呈现的，一旦建立了动态演化的时间尺度的分类，就存在各种这样的方法。

这些方法通常是通过专注于快子系统来进行的，首先识别快子系统吸引子，然后评估慢动力学如何沿着或在这些吸引子之间扫描系统。对慢动力学的考虑，通过某种快速收敛到平衡的快变量转向慢变量，类似于通常的准稳态方法，应用于生化反应和其他生物系统的分析 [11,12,43,90]。我们也看到了一些例子，如鸭解和混合模式振荡，当时间尺度分离可以沿着轨迹分解，即使动力系统中的快和慢的时间尺度被很好地分离出来，也会导致意想不到的解行为。

当然，还有一系列其他类型的多时间尺度动态分析已经出现在文献中或需要未来的关注。例如，在一般簇放电区域内，一整本书出版了大约 10 年前，它的主题超越了基本分岔的簇放电分类 [24]，并且从那时起出现了许多其他的例子。一些相关的领域，包括簇放电动力学，它包括了多于两个快子系统的分岔，随机系统中的动力学，分析了簇放电系统如何对反应的相位依赖性（例如，[18,27,92]），以及基于映射的簇放电动力学表示（在 [49] 中回顾）。我们所提出的快慢分析已经被用来分析固定参数值 [17,19,20] 的簇放电的多稳定性，而其他作者已经考虑过，簇放电和峰放电动力学之间的双稳定性是如何产生的（例如 [93]）。

虽然快慢分析的方法在各种各样的分析中都被证明是非常有用的，但现实是，当在实践中建模一个生物系统时，可能需要捕获观察到的动态需要多少时间并不明显。类似地，一旦建立了一个模型，根据生物学原理或参数估计方法确定参数值，但是可能一些模型变量的时间尺度并没有很好地分离出来，在某些情况下，可能不清楚如何将变量划分为时间尺度的类。在处理这样的问题时认识到无量纲化 [60] 的重要性是很有用的。自然地，相同的时间尺度参数可能会显得更大或更小，这取决于它所表达的单位。无量纲化消除了这种任意性，提供了无单位的参数分组和存在的有效时间尺度。尽管如此，即使在这一步之后，也需要判断时间常数的差异何时真正代表不同的时间尺度。作为一个起点，数值实验可以用来检查模型动力学是否随着某些变量的时间常数被推开而定性地变化，在这种情况下，这些变量也许应该被认为是在相同的时间尺度上进化的。不幸的是，这个过程可能没有人们所期望的那么精确；然而，如果它可以补充一个分析（例如，使用我们已经调查的快-慢技术）动态机制所产生的行为，并改变它的参数变化，然后一个更明确的时间评估可以进行比例分离（例如，[69]）。

一个有趣的例子出现在当某些变量在中间时间尺度上演化时，相对于系统中更极端的快和慢的时间尺度。我们如何将这些变量划分为子系统，通常会确定可以从分析中提取的信息的类型。例如，在 [107] 中，我们分析了垂体细胞电活动的 4 个变量模型，这些变量的几个不同的分区。传统的方法是将最慢的变量视为“慢”，而将其余三个变量视为“快”，正如我们的讨论中所提出的那样。有了这种区分，人们就能够研究簇放电的活动阶段和静息阶段之间的过渡，但在簇放电期间发生的峰值的机制还没有得到解决，峰解和簇解之间的参数空间的边界也没有解决。在相反的极端，一个最快的变量为“快”，其余三个为“慢”。现在在全系统用折临界流形和鸭解轨道来解释，这是垂体细胞表现出的所谓伪平台爆发的小峰值的基础。T 现在的局限性是三维慢子系统很难处理，并且将 4 个变量中的 3 个当作慢变量，并没有利用可能存在三个变量间的时间尺度差异。如 [107] 所示，最好的方法是将变量划分为 3 个不同的时间尺度；一个变量是“快”，两个变量是“中间”，最慢的变量是“慢”。现在，1 快/3 慢簇放电的三维临界流形变成了一个二维临界。这可以更简单地来处理。此外，鸭解被保留，并形成在伪高原簇放电期间发生的小峰值的基础。最重要的是，1 快/2 中间/1 慢的分解提供了在轨道的所有阶段的峰或簇的分析。我们预计，3 个时间尺度的分解将是一个焦点，我们在不久的将来进行了理论和应用的多时间尺度分析，扩展了迄今为止所做的 [25,52,56,57,69,107]。

如果 3 时间尺度分离比 2 时间尺度分离提供了更多的信息，为什么不划分为 4 个不同的类呢？事实上，这是必要的或有用的时间尺度的数量来理解系统行为取决于系统和所讨论的行为的特征。直接检查从一个生物系统或该系统的模型中收集到的时间过程数据，在这方面可能会产生误导。例如，哺乳动物呼吸中枢模式发生器的输出可以包括一种类型的簇放电序列和一种不同类型的簇，其中一系列通常的爆发被一个长时间的叹息簇所打断。这些模式似乎应该涉及 3 个时间尺度的动力学，包括快和慢的成分，产生基本的簇放电，以及一个超低的成分，逐渐允许系统发展到它改变输出。虽然 3 时间尺度模型可以产生两种模式 [36,53,72,99,100]，但仔细分析涉及无维初始化、时间尺度分解、分岔分析和直接模拟表明，某些这种类型的混合簇放电模式可以在两个时间尺度内产生，而叹息簇放电确实需要 3 个时间尺度，至少在这些模型中 [110,111] 中。在 2 个时间尺度的情况下，通过划分为 3 个时间尺度，不会获得重要的额外信息。好消息是，我们调查的方法和相关的扩展，使我们具备利用这些工具进行这些类型的评估，从而阐明多时间尺度生物动力学的机制，解释不同条件下不同解行为之间的过渡，以确定系统参数，并为后续的生物测试做出明智的预测。

参考文献

- [1] F.M. Ashcroft, D.E. Harrison, S.J.H. Ashcroft, Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic β -cells, *Nature* 312 (1984) 446-448.
- [2] S.M. Baer, T. Erneux, Singular hopf bifurcation to relaxation oscillations, *SIAM J. Appl. Math.* 46 (1986) 721-739.
- [3] S.M. Baer, T. Erneux, Singular hopf bifurcation to relaxation oscillations II, *SIAM J. Appl. Math.* 52 (1992) 1651-1664.
- [4] S.M. Baer, J. Rinzel, H. Carrillo, Analysis of an autonomous phase model for neuronal parabolic bursting, *J. Math. Biol.* 33 (1995) 309-333.
- [5] G. Benes, A. Barry, T. Kaper, M. Kramer, J. Burke, An elementary model of torus canards, *Chaos* 21 (2) (2011) 023131.
- [6] E. Benoit, Syst'emes lents-rapids dans r^3 et leur canards, *Asterique* 109-110 (1983) 159-191.
- [7] R. Bertram, M.J. Butte, T. Kiemel, A. Sherman, Topological and phenomenological classification of bursting oscillations, *Bull. Math. Biol.* 57 (1995) 413-439.
- [8] R. Bertram, J. Previte, A. Sherman, R.A. Kinard, L.S. Satin, The phantom burster model for pancreatic β -cells, *Biophys. J.* 79 (2001) 2880-2892.
- [9] J. Best, A. Borisyuk, J. Rubin, D. Terman, M. Wechselberger, The dynamic range of bursting in a model respiratory pacemaker network, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 4 (2005) 1107-1139.
- [10] G. Boehmer, W. Greffrath, E. Martin, S. Hermann, Subthreshold oscillation of the membrane potential in magnocellular neurones of the rat supraoptic nucleus, *J. Physiol.* 526 (2000) 115-128.
- [11] J. Borghans, R. DeBoer, L. Segel, Extending the quasi-steady state approximation by changing variables, *Bull. Math. Biol.* 58 (1996) 43-63.
- [12] G. Briggs, J. Haldane, A note on the kinetics of enzyme action, *Biochem. J.* 19 (1925) 338-339.
- [13] M. Brens, K. Bar-Eli, Canard explosion and exitation in a model of the Belousov-Zhabotinsky reaction, *J. Phys. Chem.* 95 (1991) 8706-8713.
- [14] M. Brens, M. Krupa, M. Wechselberger, Mixed mode oscillations due to the generalized canard phenomenon, *Fields inst. Commun.* 49 (2006) 39-63.
- [15] Burke, M. Desoches, A. Barry, I. Kaper, M. Kramer, A showtase of torus canards in neuronal bursters, *J. Math. Neurosci.* 2 (1) (2012) 1-30.
- [16] R. Butera Jr, J. Clark Jr, J.H. Byrne, Transient responses of a modeled bursting neuron: analysis with equilibrium and averaged nullclines, *Biol. Cybern.* 77 (5) (1997) 307 – 322.
- [17] R.J. Butera Jr, Multirhythmic bursting, *Chaos* 8 (1) (1998) 274-284.
- [18] C. Canavier, Analysis of circuits containing bursting neurons using phase resetting curves, in: S. Coombes, P. Bressloff (Eds.). *Bursting: the genesis of rlythm in the nervous system*, World Scientific, 2005. pp. 175200.
- [19] C. Canavier, D. Baxter, J. Clark, J. Byrne, Nonlinear dynamics in a model neuron provide a novel mechanism for transient synaptic inputs to produce long-term alterations of postsynaptic activity. *J. Neurophysiol.* 69 (6) (1993) 2252 – 2257.
- [20] C. Canavier, D. Baxter, J. Clark;], Byrne, Multiple modes of activity in a model neuron suggest a novel mechanism for the effects of neuromodulators, *J. Neurophysiol.* 72 (2) (1994) 872 – 882.
- [21] P. Channell, L. Fuwape, A.B. Neiman, A.L. Stiilnilcov, Variability of bursting patterns in a neuron model in the presence of noise, *J. Comput. Neurosci.* 27 (3) (2009) 527 – 542
- [22] T.R. Chay, J. Keizer, Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic β -cell, *Biophys. J.* 42 (1983) 181-190.
- [23] D.L. Cook, LS. Satin, M.J. Ashford, C.N.H. s, ATP-sensitive K^+ channels in pancreatic β -cells; spare-channel hypothesis, *Diabetes* 37 (1988) 495-498.
- [24] 5. Combes, P.C. Bressloff, *Bursting: The Genesis of Rhythm in the Nervous System*, World Scientific Press, Singapore, 2005.
- [25] P. De Maesschalck, E. Kutafina, N. Popovic, Thee time-scales in an extended Bonhoeffer-van der Pol oscillator, *J. Dyn. Differ. Equ.* 26 (4) (2014) 955 987.

- [26] G. De Vries, A. Sheman, Channel sharing in pancreatic β -cells revisited: enhancement of emergent bursting by noise, *J. Theor. Biol.* 207 (4) (2000) 513-530.
- [27] S. Demir, R. Butera Jr, A. DeFranceschi, J. Cark Jr. J. Byrne, Phase sensitivity and entrainment in a modeled bursting neuron, *Biophys. J* 72 (2 Pt 1) (1997) 579.
- [28] M. Desroches, J. Burke, T. Kaper, M. Kramer, Canards of mixed type in a neural burster, *Phys. Rev. E* 85 (2012) 021920.
- [29] M. Desroches, J. Guckenheimer, B. Krauskopf, C. Kuehn, H.M. Osinga, M. Wechselberger, Mixed-mode oscillations with multiple time scales, *SLAM Rev.* 54 (2012) 211-288.
- [30] C.T. Dickson, J. Magistretti, M. Shalinsky, B. Hamam, A. Alonso, Oscillatory activity in entorhinal neurons and circuits. Mechanisms and function, *Ann. N.Y Acad. Sci.* 911 (2000) 127-150.
- [31] M. Diener, The canard unchained of how fast/slow dynamical systems bifurcate, *Math. Intell.* 6 (1984) 38 – 48.
- [32] S. Doi, S. Nabetani, S. Kumagai, Complex nonlinear dynamics of the Hodgkin-Huxley equations, *BioL Cybern.* 85 (2001) 51 – 64.
- [33] I. Drover, J. Rubin, I. 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 (2004) 69-92.
- [34] W. Duan, K. Lee, A.E. Herbison, J. Sneyd, A mathematical model of adult GnRH neurons in mouse brain and its bifurcation analysis, *J. Theor. Biol.* 276 (2011) 22-34.
- [35] F. Dumortier, R. Roussarie, Canard cycles and center manifolds, *Mem. Am. Math. Soc.* 121 (1996) 1-100.
- [36] J.R. Dunmyr, C.A. Del Negro, J.E. Rubin, interactions of persistent sodium and calcium-activated nonspecific cationic currents yield dynamically distinct bursting regimes in a model of respiratory neurons, *I Comput. Neurosci.* 31 (2) (2011) 305 – 328.
- [37] W. Eckhaus, Relaxation oscillations including a standard chase on French ducks, in: F. Verhulst (Ed.), *Asymptotic analysis II*, *Lecture Notes in Mathematics*, vol. 985, Springer, Berlin, 1983, pp. 449-494.
- [38] G.B. Ermentrout, D.H. Terman, *Mathematical Foundations of Neuroscience*, vol. 35, Springer Science & Business Media, 2010.
- [39] N. Fenichel, Geometric singular perturbation theory for ordinary differential equations, *J. Differ. Equ.* 31 (1) (1979) 53-98.
- [40] R. FitzHugh, Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane, *Biophys. J.* 1 (1961) 445 – 466.
- [41] R. FitzHugh, An active pulse transmission line simulating nerve axon, *Proc IRE* 50 (1962) 2061 – 2070.
- [42] J. Grasman, *Asymptotic methods for relaxation oscillations and applications*, Springer, New York, NY, 1987.
- [43] I. Gunawardena, Time-scale separation-Michaelis and Menten’s old idea, still bearing fruit, *FEBS J* 281 (2) (2014) 473-488.
- [44] Y. Gutfreund, Y. Yarom, I. Segev, Subthreshold oscillations and resonant frequency in guinea-pig cortical neurons: physiology and modelling. *J. Physiol* 483 (1995) 621 – 640.
- [45] E. Harvey, V. Kirk, M. Wechselberger, J. Sneyd, Multiple timescales, mixed mode oscillations and canards in models of intracellular calcium dynamics, *J. Nonlinear Sci.* 21 (2011) 639-683.
- [46] P. Hitczenko, G.S. Medvedev, Bursting oscillations induced by small noise, *SIAM J. Appl. Math.* 69 (5) (2009) 1359-1392.
- [47] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.* 117 (4) (1952) 500.
- [48] M.H. Holmes, *Introduction to perturbation methods*, Springer, New York, NY, 2013.
- [49] B. Ibarz, J.M. Casado, M.A. Sanjuán, Map-based models in neuronal dynamics, *Phys. Rep.* 501 (1) (2011) 1-74.
- [50] C. Iglesias, C. Meunier, M. Manuel, Y. Timofeeva, N. Delestrée, D. Zytnicki, Mixed mode oscillations in mouse spinal motoneurons arise from a low excitability state, *J. Neurosci.* 31 (2011) 5829-5840.
- [51] E.M. Izhikevich, Neural excitability, spiking, and bursting, *Int. J. Bifur. Chaos* 10 (2000) 1171-1266.
- [52] J. Jalics, M. Krupa, H.G. Rotstein, Mixed-mode oscillations in a three time-scale system of ODEs motivated by a neuronal model, *Dyn. Syst.* 25 (2010) 445 – 482.
- [53] P. Jasinski, Y. Molkov, N. Shevtsova, J. Smith, I. Rybak, Sodium and calcium mechanisms of rhythmic bursting in excitatory neural networks of the pre-Böttinger complex: a computational modelling study, *Eur. J. Neurosci.* 37 (2) (2013) 212-230.
- [54] M.A. Kramer, R.D. Traub, N.J. Kopell, New dynamics in cerebellar purkinje cells: torus canards, *Phys. Rev. Lett.* 101 (2008) 068103-1-068103-4.

- [55] K. Krischer, M. Eiswirth, G. Ertl, Oscillatory CO oxidation on Pt(110): modeling of temporal self-organization, *J. Chem. Phys.* 96 (1992), doi:10.1063/1.462226.
- [56] M. Krupa, N. Popović, N. Kopell, Mixed-mode oscillations in three time-scale systems: a prototypical example, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 7 (2008) 361–420.
- [57] M. Krupa, N. Popović, N. Kopell, H.G. Rotstein, Mixed-mode oscillations in a three time-scale model for the dopaminergic neuron, *Chaos* 18 (2008). 015106
- [58] M. Krupa, P. Szmolyan, Relaxation oscillation and canard explosion, *J. Differ. Equ.* 174 (2001) 312-368.
- [59] R. Kuske, S. Baer, Asymptotic analysis of noise sensitivity in a neuronal burster, *Bull. Math. Biol.* 64 (3) (2002) 447-481.
- [60] C. Lin, L. Segel, *Mathematics Applied to Deterministic Problems in the Natural Sciences*, SIAM, Philadelphia, PA, 1988.
- [61] J.E. Lisman, Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable, *Trends Neurosci.* 20 (1997) 38-43.
- [62] R.R. Llinás, A.A. Grace, Y. Yarom, 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 (1991) 897-901.
- [63] P.A. Mathieu, F.A. Roberge, Characteristics of pacemaker oscillations in Aplysia neurons, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 49 (1971) 787-795.
- [64] J.P. McKenna, J. Ha, M.J. Merrins, L.S. Satin, A. Sherman, R. Bertram, Ca^{2+} effects on ATP production and consumption have regulatory roles on oscillatory islet activity, *Biophys. J.* 110 (2016) 733-742.
- [65] G.S. Medvedev, J.E. Cisterna, Multimodal regimes in a compartmental model of the dopamine neuron, *Physica D* 194 (2004) 333-356.
- [66] M.J. Merrins, C. Poudel, J.P. McKenna, J. Ha, A. Sherman, R. Bertram, L.S. Satin, Phase analysis of metabolic oscillations and membrane potential in pancreatic β cells, *Biophys. J.* 110 (2016) 691-699.
- [67] M. Mikikian, M. Cavarroc, L. Couédel, Y. Tessier, L. Boufendi, Mixed-mode oscillations in complex-plasma instabilities, *Phys. Rev. Lett.* 100 (2008), doi:10.
- [68] C. Morris, H. Lecar, Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber, *Biophys. J.* 35 (1981) 193-213.
- [69] P. Nan, Y. Wang, V. Kirk, J.E. Rubin, Understanding and distinguishing threetime-scale oscillations: case study in a coupled Morris-Lecar system, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 14 (3) (2015) 1518-1557.
- [70] C.S. Nunemaker, R. Bertram, A. Sherman, K. Tsaneva-Atanasova, C.R. Daniel, L.S. Satin, Glucose modulates $[Ca^{2+}]_i$ oscillations in pancreatic islets via ionic and glycolytic mechanisms, *Biophys. J.* 91 (2003) 20822096.
- [71] M.J. O'Donovan, The origin of spontaneous activity in developing networks of the vertebrate nervous system, *Curr. Opin. Neurobiol.* 9 (1999) 94-104.
- [72] C. Park, J.E. Rubin, Cooperation of intrinsic bursting and calcium oscillations underlying activity patterns of model pre-Bötzinger complex neurons, *J. Comp. Neurosci.* 34 (2) (2013) 345-366.
- [73] M.G. Pedersen, M.P. Sørensen, The effect of noise on β -cell burst period, *SIAM J. Appl. Math.* 67 (2) (2007) 530-542.
- [74] C. Perryman, S. Wiczeorek, Adapting to a changing environment: non-obvious thresholds in multi-scale systems, *Proc. R. Soc. A* 470 (2170) (2014) 20140226.
- [75] V. Petrov, S.K. Scott, K. Showalter, Mixed-mode oscillations in chemical systems, *J. Chem. Phys.* 97 (1992) 6191-6198.
- [76] R.E. Plant, Bifurcation and resonance in a model for bursting nerve cells, *J. Math. Biol.* 11 (1981) 15-32.
- [77] S. Rinaldi, M. Scheffer, Geometric analysis of ecological models with slow and fast processes, *Ecosystems* 3 (6) (2000) 507-521.
- [78] J. Rinzel, Bursting oscillations in an excitable membrane model, in: B.D. Sleeman, R.J. Jarvis (Eds.), *Ordinary and Partial Differential Equations*, Lecture Notes in Mathematics, vol. 1151, Springer, Berlin, 1985, pp. 304-316.
- [79] J. Rinzel, A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems, in: E. Teramoto, M. Yamaguti (Eds.), *Mathematical topics in population biology, morphogenesis and neurosciences*, Lecture Notes in Biomathematics, vol. 71, Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp. 267-281.
- [80] J. Rinzel, G.B. Ermentrout, Analysis of neural excitability and oscillations, in: C. Koch, I. Segev (Eds.), *Methods in Neuronal Modeling: From Synapses to Networks* (2nd Edition), MIT Press, Cambridge, 1998, pp. 251-292.

- [81] J. Rinzel, Y. Lee, On different mechanisms for membrane potential bursting, in: H. Othmer (Ed.), *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry*, Lecture Notes in Biomathematics, vol. 66, Springer, New York, 1986, pp. 19-33.
- [82] J. Rinzel, Y.S. Lee, On different mechanisms for membrane potential bursting, in: H.G. Othmer (Ed.), *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry*, Lecture Notes in Biomathematics, vol. 66, Springer-Verlag, Berlin, 1985, pp. 19 – 33.
- [83] J. Rinzel, Y.S. Lee, Dissection of a model for neuronal parabolic bursting, *J. Math. Biol.* 25 (1987) 653-675.
- [84] K.-L Roberts, J. Rubin, M. Wechselberger, Averaging, folded singularities and torus canards: explaining transitions between bursting and spiking in a coupled neuron model, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 14 (4) (2015) 1808-1844.
- [85] H.G. Rotstein, T. Oppermann, J.A. White, N. Kopell, The dynamic structure underlying subthreshold activity and the onset of spikes in a model of medial entorhinal cortex stellate cells, *J. Comput. Neurosci.* 21 (2006) 271-292.
- [86] H.G. Rotstein, M. Wechselberger, N. Kopell, Canard induced mixed-mode oscillations in a medial entorhinal cortex layer II stellate cell model, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 7 (2008) 1582-1611.
- [87] J. Rubin, M. Wechselberger, Giant squid-hidden canard: the 3D geometry of the Hodgkin-Huxley model, *Biol. Cybern.* 97 (2007) 5-32.
- [88] J. Rubin, M. Wechselberger, The selection of mixed-mode oscillations in a Hodgkin-Huxley model with multiple timescales, *Chaos* 18 (1) (2008) 015105.
- [89] J.E. Rubin, J.A. Hayes, J.L. Mendenhall, C.A. Del Negro, Calcium-activated nonspecific cation current and synaptic depression promote network-dependent burst oscillations, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106 (8) (2009) 2939-2944.
- [90] L.A. Segel, M. Slemrod, The quasi-steady-state assumption: a case study in perturbation, *SIAM Rev.* 31 (3) (1989) 446-477.
- [91] A. Sherman, Contributions of modeling to understanding stimulus-secretion coupling in pancreatic β -cells, *Am. J. Physiol.* 271 (1996) E362-E372.
- [92] W.E. Sherwood, J. Guckenheimer, Dissecting the phase response of a model bursting neuron, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 9 (3) (2010) 659-703.
- [93] A. Shilnikov, R.L. Calabrese, G. Cymbalyuk, Mechanism of bistability: tonic spiking and bursting in a neuron model, *Phys. Rev. E* 71 (5) (2005) 056214.
- [94] P. Smolen, D. Terman, J. Rinzel, Properties of a bursting model with two slow inhibitory variables, *SIAM J. Appl. Math.* 53 (3) (1993) 861-892.
- [95] S.S. Stojilkovic, J. Tabak, R. Bertram, Ion channels and signaling in the pituitary gland, *Endocr. Rev.* 31 (2010) 845-915.
- [96] J.J. Stoker, *Nonlinear vibrations in mechanical and electrical systems*, Wiley-Interscience, New York, NY, 1992.
- [97] J. Su, J. Rubin, D. Terman, Effects of noise on elliptic bursters, *Nonlinearity* 17 (1) (2003) 133.
- [98] J. Tabak, J. Rinzel, M.J. O'Donovan, The role of activity-dependent network depression in the expression and self-regulation of spontaneous activity in the developing spinal cord, *J. Neurosci.* 21 (2001) 8966-8978.
- [99] N. Toporikova, R.J. Butera, Two types of independent bursting mechanisms in inspiratory neurons: an integrative model, *J. Comput. Neurosci.* 30 (3) (2011) 515-528.
- [100] N. Toporikova, M. Chevalier, M. Thoby-Brisson, Sigh and eupnea rhythmogenesis involve distinct interconnected subpopulations: a combined computational and experimental study, *eNeuro* 2 (2) (2015) ENEURO-0074.
- [101] B. Van der Pol, Lxxxviii, on relaxation-oscillations, *London Edinb. Dublin Philos. Mag. J. Sci.* 2 (11) (1926) 978-992.
- [102] B. van der Pol, On relaxation-oscillations, *Phil. Mag.* 7 (1926) 978-992.
- [103] B. van der Pol, J. van der Mark, The heartbeat considered as a relaxation oscillation, and an electrical model of the heart, *Phil. Mag.* 6 (1928) 763-775.
- [104] F. Van Goor, D. Zivadinovic, A.J. Martinez-Fuentes, S.S. Stojilkovic, Dependence of pituitary hormone secretion on the pattern of spontaneous voltage-gated calcium influx, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 33840-33846.
- [105] A. Vidal, F. Clément, A dynamical model for the control of the gonadotropin-releasing hormone neurosecretory system, *J. Neuroendocrinol.* 22 (2010) 1251-1266.

- [106] T. Vo, R. Bertram, J. Tabak, M. Wechselberger, Mixed mode oscillations as a mechanism for pseudo-plateau bursting, *J. Comput. Neurosci.* 28 (2010) 443-458.
- [107] T. Vo, R. Bertram, M. Wechselberger, Multiple geometric viewpoints of mixed mode dynamics associated with pseudo-plateau bursting, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 12 (2013) 789-830.
- [108] T. Vo, J. Tabak, R. Bertram, M. Wechselberger, A geometric understanding of how fast activating potassium channels promote bursting in pituitary cells, *J. Comput. Neurosci.* 36 (2014) 259-278.
- [109] T. Vo, M. Wechselberger, Canards of folded saddle-node type I, *SIAM J. Math. Anal.* 47 (4) (2015) 3235-3283.
- [110] Y. Wang, Analysis of complex bursting patterns in multiple time scale respiratory neuron models, Ph.D. dissertation, University of Pittsburgh (2016).
- [111] Y. Wang, Multiple timescale mixed bursting dynamics in a respiratory neuron model, *J. Comput. Neurosci.* (2016), doi:10.1007/s10827-016-0616-6.
- [112] M. Watts, J. Tabak, C. Zimlik, A. Sherman, R. Bertram, Slow variable dominance and phase resetting in phantom bursting, *J. Theor. Biol.* 276 (2011) 218 – 228.
- [113] M. Wechselberger, Existence and bifurcation of canards in \mathbb{R}^3 in the case of a folded node, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 4 (1) (2005) 101-139.
- [114] M. Wechselberger, A propos de canards (apropos canards), *Trans. Am. Math. Soc.* 364 (6) (2012) 3289-3309.