

动力系统的快-慢分解的自然扩展

Jonathan E. Rubin¹

¹Department of Mathematics, University of Pittsburgh, 301 Thackeray Hall, Pittsburgh, PA 15260, USA

Received: 19 January 2017, Revised: 26 October 2017, Published: 23 January 2018

Abstract

利用模型和参数估计来捕获物理系统的动力学通常是具有挑战性的，因为许多参数的范围可以超过很大的数量级，并且很难通过实验来测量。此外，选择一个合适的模型复杂度需要对模型的潜在用途有充分的理解，例如强调定性行为的基本机制或精确量化现实动力学。我们提出了一种方法，可以指导模型的开发和调优，以获得所需的定性和定量的解。它依赖于不同时间尺度的存在，并采用分离快和慢变量动力学的分离技术，这在定性解的特征分析中是众所周知的。我们在这些方法的基础上展示在分岔参数情形中如何通过指定慢变量二维路径的形式来施加动力学以获得定量解的特征。

1 引言

激光 [1] 中的脉冲、化学反应 [2,3] 中的混合模式振荡以及神经元 [4] 中的簇放电是在不同时间尺度上表现出演化特征的普遍模式中的几个例子。理解这种模式的一个经典方法是对底层数学模型的快-慢分解方法，其中模型中的每个变量被分为快或慢。然后，所有的慢变量都被固定下来，使得快变量定义了所谓的快子系统，其中慢变量被视为参数 [5-8]。慢动力学强加了一个特定的路径，使慢变量在快子系统的分岔中运动。整个系统动力学可以通过假设快变量沿着一系列吸引子移动来近似，在某些分岔情形中，不同吸引子之间偶尔出现快速过渡，而慢变量则追踪慢动力学施加的路径。特别是，当使用单一的慢变量时，经典的建模方法为该变量包含了一个常微分方程（ODE），并考虑零速度的轨迹，或慢变量相对于快变量的零斜线，以指定其运动方向 [7-11]；另一种方法是将慢动力学视为非自治的外力 [12-14]。

快-慢分解方法为两时间尺度系统的不同振荡模式的分类提供了一种简单而有效的方法。每一种类型的模式都被唯一地描述为当慢变量跟踪选定路径时遇到的分岔序列，以及快子系统的特定吸引子 [9,10,12]。更准确地说，如果慢变量追踪的相关路径利用相同的顺序经过快子系统的相同分岔，簇放电模式在定性上是相同的。

在本文中，我们提出了一个对快-慢分解应用的扩展。我们的方法的基本思想是，我们通过在慢变量空间中探索和描述对应于快变量的相似定性行为的更详细的区域，来获得关于快动力学的定量信息。在此背景下，相关的定量信息包括对吸引子收敛速率参数和周期轨道的依赖。在我们的研究中，我们将规定一种简单的慢动力学形式，导致一类特定的施加路径，可以通过改变一小组相关参数来探索。重要的是，我们考虑了两个慢变量，它们提供了一个参数化连续路径的访问，可用于调整振荡模式的定量特征。具体来说，我们将在下面的案例研究中考虑椭圆路径族。

强加的路径和容易获得的关于快子系统的定量信息的组合提供了一种资源，帮助引导快变量输出与期望目标的定量一致。由此产生的动力系统本身可以作为所研究的物理系统的部分现象学模型；此外，如果有的话，它可以为完整模型的后续参数估计提供指导；或者最后，它可以作为一个工具，以帮助开发一个模型系统的慢组件。

在接下来，我们考虑神经生理学的特定领域，并重点关注神经元产生的模式。神经元在各种环境下参与被称为簇放电的活动模式，包括睡眠、检测、重复行为的产生，激素的释放，和某些病理条件 [4,15]。一般来说，簇放电指的是特征为连续高频振荡交替的膜电位过程，其中间隔的振荡要小得多，可能更罕见或完全没有。然而，这个简单的描述包含了在不同的文章 [9,10,14] 中不同神经元的簇放电模式的多样性。

由 Rinzel [7,8] 开创的簇放电动力学的经典分析，利用了系统的快-慢性质，并基于奇点理论 [9,12,14]。其关键思想是研究簇放电模式，并通过分析底层的快子系统来设计最小的簇放电模型。虽然这种类型的分析已经被用于现实的快-慢模型，但它可能产生完全抽象的簇放电模式模型，这些模型只以定性的方式表现出特定的特征。特别是，具有单一慢变量的系统已经以这种方式进行了广泛的探索。对于这样的系统，与周期簇放电模式相关联的施加路径必然是一个线段，而慢变量在给定的值范围内来回振荡。为这类系统获得的簇放电模式完全由沿施加路径遇到的快子系统的分岔数量和顺序构成；例如，在 [10] 中尝试了簇放电模式的完整分类。

还有其他类型的簇放电涉及两个慢变量 [17]。例如，抛物线簇放电的定性模式已经用快子系统 [18] 的分岔曲线上的慢运动来解释，并通过非线性坐标变化 [16,19] 导出了与该分岔结构相关的典型基础模型。我们采用并扩展了这种慢-快分解的方法，目的是捕获簇放电模式的特定定量特征，这些特征不能单独用分岔序列来表示。因此，我们将专注于规范模型，还将纳入关于快变量动力学的相当精确的信息。整个慢模型是在可以认为的设计阶段开发的：定义遇到所需分岔序列的整个路径族，然后选择最能代表预先指定的定量特征的路径。

作为本文的一个主要例子和案例研究，我们考虑了一个具有 5 个快变量和 2 个慢变量的呼吸性脑干 [20] 神经元的七维模型。该模型表现了一种特殊形式的神经元簇放电，我们称之为去极化块或 DB 簇放电；相应电压时间过程的例子如图 1(b) 所示。这种类型的簇放电模式也在其他神经元模型 [21,22] 中观察到。DB 簇放电模式中的每个周期包括以下内容：

- (i) 静止中的静息状态
- (ii) 随着峰发放频率的逐渐增加，出现了持续的电压峰发放；
- (iii) 峰值频率显著增加，峰值振幅衰减；
- (iv) 一种接近稳定、高电压的去极化块状态的方法；
- (v) 峰发放的再次出现
- (vi) 回到静息状态

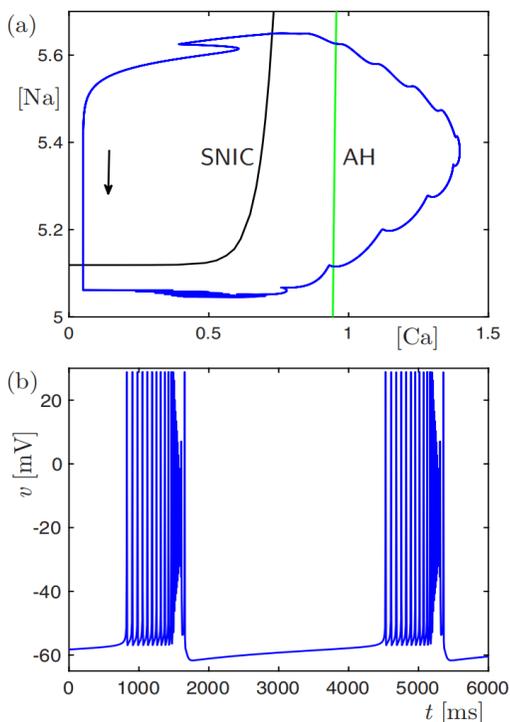


Figure 1: 七维系统 (1) 和 (2) 中的 DB 爆发。(a) 在该区域快子系统分岔集上的 $([Ca], [Na])$ 平面上投影的簇振荡，该平面由不变环上的鞍结点分岔和 Andronov-Hopf 分岔的位点给出，分别标记为 SNIC 和 AH。(b) 电压 v 对应的时间过程。

DB 簇放电的定量特征可能对神经元的生物学功能很重要；例如，簇内的峰发放阶段可能与激素等物质的释放或特定肌肉群的激活有关。此外，从快-慢分解的角度来看，两种定性相似的簇解确实具有生物学家认为是相同的特征，这可能并

不明显。例如，如果振荡变得足够小，它们将无法被检测到或被噪声淹没，而只有某些频率的振荡可能足以达到生物学的目的；因此，两种具有不同振幅和频率的解可能值得区别，这在快-慢分解的定性分析中是没有呈现出来的。

是什么决定了快-慢系统中簇模式的定量特征？我们提出了一个案例研究，说明了快-慢分解方法的自然扩展可以提供有用的信息，以定量地表示由生物实验产生的簇的数据。在这里，我们超越了对哪些分岔曲线是交叉的考虑，并考虑了由交叉中的两个慢变量动力学跟踪的平面上的路径的细节。以及关于沿着这条路径遇到的快子系统的吸引子的相应细节。

本文的组织结构如下。在下一节中，我们将介绍来自 [20] 的 DB 簇放电模型的相关分析，并将其与四维简化模型的动力学进行比较。七维模型的完整细节可以在 [20] 中找到，但方程组也在附录中给出。第三节说明了如何使用四维模型中两个慢变量的施加路径来获得完整七维模型所示的定量相似的簇发放模式。在这项工作中，我们使用椭圆路径来说明我们的方法，但很清楚，更多的涉及路径可以设计和用于特定的应用。我们在第 4 节中探索快子系统动力学的其他方面，与其分岔图的分析有关，并确定簇发放模式的定量特征。我们在第 5 节中以讨论结束。

2 DB 簇发放模型及其动力学

Rubin 等人 [20] 提出了呼吸脑干神经元簇发放的七维模型。该模型基于 Hodgkin-Huxley 形式，由以下 ODEs 系统给出，包括 5 个快变量和 2 个慢变量；所使用的各种函数和参数值的完整描述见附录：

$$\begin{aligned} v' &= -\frac{1}{c} \{I_L(v) + I_K(v, n) + I_{Na}(v, m, h) + I_{syn}(v, s) \\ &\quad + I_{CAN}(v, [Ca]) + I_{pump}([Na])\}, \\ n' &= \frac{1}{\tau_n(v)} [n_\infty(v) - n], \quad m' = \frac{1}{\tau_m(v)} [m_\infty(v) - m], \\ h' &= \frac{1}{\tau_h(v)} [h_\infty(v) - h], \quad s' = \frac{1}{\tau_s} [(1-s)s_\infty(v) - ks], \\ [Ca]' &= \varepsilon \{k_{IP3}s - k_{Ca}([Ca] - [Ca]_b)\}, \\ [Na]' &= \alpha \{-I_{CAN}(v, [Ca]) - I_{pump}([Na])\}. \end{aligned}$$

这里，系统 (1) 由五个快变量 v, n, m, h 和 s 的方程组成，系统 (2) 由两个慢变量 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 的方程组成，分别表示细胞内钙和钠浓度。因此，五维快子系统依赖于两个参数，这些参数沿着 $([Ca], [Na])$ 参数平面上发生的分岔曲线。这些曲线可以很容易地用标准的软件包计算出来，例如，使用 XPPAUT [23]。

Rubin 等人 [20] 使用快-慢分解来强调 (1) 的潜在分岔集，它决定了 DB 簇模式的定性形式。他们发现存在两种类型的分岔，即不变环上的鞍结点分岔，SNIC 和 Andronov-Hopf 分岔，AH；图 1(a) 为 $([Ca], [Na])$ 平面上的曲线 SNIC 和 AH。对于曲线 SNIC 和 AH 之间的值 $([Ca], [Na])$ ，(1) 的吸引周期轨和在 AH 分岔的单平衡点同时存在；平衡点在 AH 的右边也存在，是稳定的。

对于 SNIC 左侧的 $([Ca], [Na])$ 值，存在三个平衡点；其中一个是稳定的，对应于静息电位附近的超极化电压。在整个系统 (1) 和 (2) DB 簇模式的一个时期，慢变量 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 的路径使分岔曲线相交四次；如图 1(a) 所示，其中 DB 簇模式显示在 $([Ca], [Na])$ 平面的投影上。我们的假设是，由两个慢变量 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 所采取的这一特定路径的定量特征控制了图 1(b) 中所示的 v 的时间过程的具体模式。

在第 1 节中列出的 DB 簇模式的各个阶段，可以用在 $([Ca], [Na])$ 平面上的轨迹路径来解释。从位于 $([Ca], [Na])$ 平面左上角的周期轨上的一个点开始，轨迹位于超极化静止状态族附近，DB 簇模式处于静息阶段 (i)；在穿过曲线 SNIC 时，出现持续电压峰值 (ii)；一旦曲线跨越 AH，峰值频率显著增加，而在阶段 (iii) 和 (iv) 期间振幅下降；当路径再次穿过 AH(v) 时，峰值再次出现，第二次穿过 SNIC 后恢复静息 (vi)。因此，每个脉冲的活动解段，即在阶段 (ii) - (v) 的电压峰值和电压升高的时期，发生在包含 AH 的曲线 SNIC 的一侧；阶段 (iii) 和 (ii) 的去极化块的衰减发生在 AH 的两个交点之间；与 [20] 相比。Barreto 和 Cressman[21] 还关联了不变环上的鞍结点分岔和 Andronov Hopf 分岔曲线。

在本文中，我们将七维模型的输出看作是我们的数据集，或者是一个简化模型的目标输出。在实际应用中，它将被实验记录的数据所取代。

3 对 4 维简化模型施加路径

我们的模拟表明，将 Rubin 等人 [20] 的七维模型简化为四维版本，可以得到一个类似的 DB 型簇发放模式。这种简化是通过准稳态近似实现的，通过设置 $m = m_\infty(v)$ 和 $s = s_\infty(v)/(s_\infty(v) + k)$ ，并通过用 $1 - 1.08n$ [7,24][7,24] 的经典步骤替换 h 。然后将快子系统简化为以下二维模型：

$$\begin{aligned} v' &= -\frac{1}{c} \{ I_L(v) + I_K(v, n) + I_{Na}(v, m_\infty(v), 1 - 1.08n) \\ &\quad + I_{syn}(v, s_\infty(v)/(s_\infty(v) + k)) \\ &\quad + I_{CAN}(v, [Ca]) + I_{pump}([Na]) \}, \\ n' &= \frac{1}{\tau_n(v)} [n_\infty(v) - n]. \end{aligned}$$

图 2 显示了简化的系统 (3) 和 (2) 的 DB 簇发放。将 (3) 和 (2) 的 DB 簇模式再次投影到图 2(a) 中的 $([Ca], [Na])$ 平面上，以及二维快子系统 (3) 的分岔曲线 SNIC 和 AH 上， v 的时间过程如图 2(b) 所示。由于所用到的估计，为了实现目标系统 (1) 和 (2) 的簇发放特性，需要调整一些参数值，详见附录。一个关键的因素是，我们已经得到了一个与 (3) 与 (1) 相似的快子系统的分岔结构。另一个方法是实现了分岔曲线的适当的遍历序列。尽管系统之间的总体相似，与图 1 比较揭示了与七维模型簇发放的一些差异，我们发现尽管探索了广泛的参数空间，以下问题仍然存在：简化模型的 DB 簇发放中，阶段 (ii) 持续电压峰发放短暂，在去极化块阶段 (iv) 时，电压峰值较小，和在阶段 (v) 峰值的重新出现延长。这些效应在图 2(a) 中与慢变量 $[Ca]$ 的行为联系起来；四维系统的簇发放在 $([Ca], [Na])$ 平面上的投影表明，在尖峰阶段，轨迹在曲线 AH 上来回跳跃，没有完全穿过它。

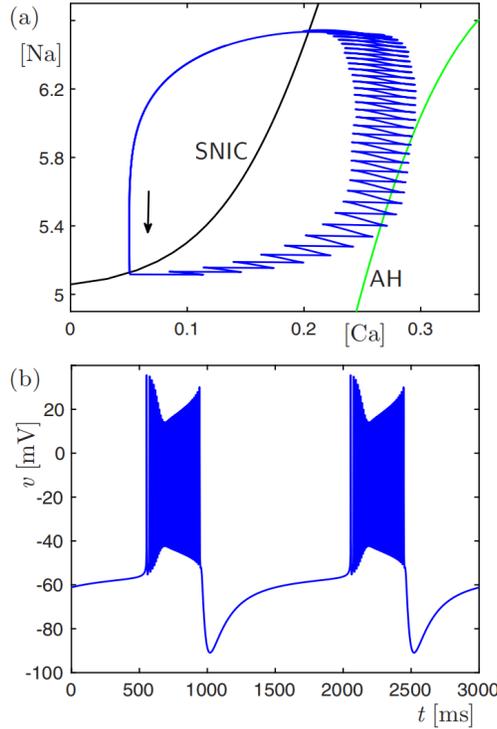


Figure 2: 简化四维系统 (3) 和 (2) 中的 DB 簇。(a) 叠加在 SNIC 和 AH 曲线上的 $([Ca], [Na])$ 平面上的投影的簇振荡。(b) 电压 v 对应的时间历程，与图 1 相比较。

图 1 和 2 之间的比较表明，模型从 7 维减少到 4 维，对慢变量 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 的行为产生了不必要的影响。然而，我们的方法不是试图符合慢变量的动力学，而是忽略它们的生物学相关性。也就是说，我们将证明，给定快子系统的一个特殊的分岔结构，我们可以通过对相关的慢变量强加一个路径来产生一个期望的定量模式。为此目的，只要存在分岔结构，在

特定参数调整中的不良影响是不相关的。为此，我们将生物 $([Ca], [Na])$ 平面上的路径替换为 $([Ca], [Na])$ 动力学，使组合系统具有七维模型给出的 DB 簇发的相关定性和定量特征；关于一维施加路径的类似想法，请参见 [12,14]。

更具体地说，我们考虑了一个参数化 $([Ca], [Na])$ 平面上的路径 \mathcal{P} ，其形式为主轴沿 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 轴的椭圆。这样的椭圆与图 1(a) 中所示的路径相当相似，但它仅由 5 个参数定义，这些参数仍然提供了足够的自由来调整动力学的定量特征。第六个参数是追踪椭圆的速度 ε 。因此， \mathcal{P} 被定义为

$$\mathcal{P} = \mathcal{P}([Ca]_c, [Na]_c, d, [Ca]_0, [Na]_0, \varepsilon)$$

$$:= \begin{cases} [Ca](t) = [Ca]_c + ([Ca]_0 - [Ca]_c) \cos(\varepsilon t) \\ \quad - d([Na]_0 - [Na]_c) \sin(\varepsilon t), \\ [Na](t) = [Na]_c + ([Na]_0 - [Na]_c) \cos(\varepsilon t) \\ \quad + \frac{1}{d}([Ca]_0 - [Ca]_c) \sin(\varepsilon t). \end{cases}$$

这里， $[Ca]_c$ 和 $[Na]_c$ 定义了椭圆的中心， d 是它的长宽比， $([Ca]_0, [Na]_0)$ 是在 $t = 0$ 时选择的初始点。 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 的范围是区间 $[Ca]_c - \delta, [Ca]_c + \delta]$ 和 $[Na]_c - \frac{1}{d}\delta, [Na]_c + \frac{1}{d}\delta]$ ，其中 $\delta = \sqrt{([Ca]_0 - [Ca]_c)^2 + d^2([Na]_0 - [Na]_c)^2}$ 。对于本文中使用的路径，我们固定了 $[Na]_0 = [Na]_c$ ，并使用 $[Ca]_0$ 来调整路径宽度，并使用 d 来控制其长径比。我们假设 $0 < \varepsilon \ll 1$ ，使 \mathcal{P} 沿逆时针方向追踪， $[Ca]$ 和 $[Na]$ 随时间演化缓慢。我们再次强调，椭圆路径并不代表模型的任何生物过程，而是被用作探索慢变量空间的工具，从而追寻快子系统动力学的特征。

沿椭圆 \mathcal{P} 的演化也可以看作是常微分方程组的解

$$\begin{aligned} [Ca]' &= -\varepsilon d([Na] - [Na]_c), \\ [Na]' &= \varepsilon \frac{1}{d}([Ca] - [Ca]_c), \end{aligned}$$

初始条件为 $[Ca]_0$ 和 $[Na]_0$ 。通过将系统 (4) 与简化的四维模型的快子系统 (3) 相结合，我们得到了四维驱动模型 (3) 和 (4)，这是本文的主要课题内容。请注意，公式 (4) 已经满足了我们这里的目的，即使它的周期轨道，即椭圆，并不是孤立的。在需要驱动系统 (3) 和 (4) 的整体周期轨道延续的情况下，可以从 Hopf 正规形式 [23] 的版本中得到一组孤立吸引椭圆周期轨道。

4 结果

对两个慢变量 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 施加路径 \mathcal{P} 的方法，使我们能够系统地控制和探索它们的定性和定量效应。我们的主要结果是，我们能够通过利用底层的慢子系统的行为来量化在 DB 簇模式的（快）电压变量中观察到的不同特征；这些发现超出了确定快子系统分岔图的标准方法。

4.1 施加 $([Ca], [Na])$ 椭圆的簇发放

我们预计，如果快速驱动系统的两个慢变量 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 演化由施加的椭圆路径决定，如果在由分支曲线 SNIC 和 AH 包围的 $([Ca], [Na])$ 平面上产生一个区域，则可以表现出 DB 簇发放。我们现在通过证明 DB 簇发放的定性特征是在特定序列 SNIC、AH、AH 和 SNIC 中选择一个跨越这些曲线的路径 \mathcal{P} 来证实这一说法。

我们首先探索七维模型版本，即通过将快子系统 (1) 与驱动系统 (4) 相结合。图 3 显示了系统 (1) 和 (4) 的三种不同的 DB 簇发放模式，对慢变量 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 使用了三种不同的施加路径。在 (Ca, Na) 平面上施加的路径如图 3(a) 所示，覆盖在快子系统 (1) 的 SNIC 和 AH 位点上； v 对应的三个时间过程如图 3(b) 所示。对于每条路径，我们使用 $[Ca]_c = 0.7$ $[Na]_c = 5.35$ ，初始条件为 $[Ca]_0 = 0$ （回想一下，我们总是设置 $[Na]_0 = [Na]_c$ ）和恒速 $\varepsilon = 0.009$ 。只有长宽比 d 发生了变化，即图 3(a) 中所示的最外层椭圆（蓝色）的 $d = \frac{1}{2}$ ，增加到 $d = 2$ （紫色，中心椭圆），然后增加到 $d = 20$ （红色，最内层椭圆）。所有三条路径都以 DB 簇发放所需的指定序列穿过曲线 SNIC 和 AH 曲线，如图 3(b) 所示，所有

的 DB 簇模式都表现出 (i)-(vi) 的定性特征；注意， $d = \frac{1}{2}$ 的路径在每个活动阶段开始时产生一些单峰，这在系统 (1) 和 (2) 的 DB 簇中也可以看到，这是其他路径没有看到的定量特征。

对于四维驱动系统 (3) 和 (4)，可以得到定性相似的 DB 簇模式。由于快子系统 (3) 的 SNIC 和 AH 位点在 (Ca, Na) 平面上略有移动，因此必须施加略有不同的路径。图 4 显示了三个不同的椭圆的效果，其中心分别在 $[Ca]_c = 0.15$ $[Na]_c = 5.85$ ，其中 $[Ca]_0 = 0, \epsilon = 0.004$ 。同样，只有长宽比 d 是变化的，我们选择了 $d = \frac{1}{5}$ （蓝色，最外层的椭圆）， $d = 1$ （紫色，中心椭圆）和 $d = 50$ （红色，最里面的椭圆）。如图 3 所示，相关路径覆盖在图 4 (a) 的 $([Ca], [Na])$ 平面上的 SNIC 和 AH 的位点上， v 对应的三个时间过程如图 4(b) 所示。需要注意的是，三条施加的椭圆路径中只有一小段位于 AH 的右侧区域，它调节了 DB 簇发放的阶段 (iv) 和 (v)。因此，接近和远离稳定的、高压的去极化块状态的方法相对较短；比较图 3(b) 和 4(b)。此外， $d = \frac{1}{5}$ 的路径（蓝色，最早开始簇发放）在簇之间产生很深的超极化，在簇发放期间产生大的峰值衰减，这也是图 3 中 $d = \frac{1}{2}$ 的路径（蓝色，在簇开始时显示孤立的单峰）的情况。图 3(b) 和 4(b) 中 t 轴范围的差异由 ϵ 的不同选择控制。

因此，正如预期的那样，完整的七维系统 (1) 和 (4) 和简化的四维系统 (3) 和 (4) 的 DB 簇模式的定性特征完全取决于分支的类型，表现出各自的快子系统和这些分岔的具体顺序。如图 3 和 4 所示，我们可以很容易地通过选择足够大的 $[Na]_c$ 和 $[Ca]_0$ 的适当值来控制这些性质。然而，我们也观察到，通过调整椭圆路径的纵横比 d ，以及沿着该路径的速度 ϵ ，可以获得簇路径的数量差异。例如，图 3 和 4 之间的比较表明， $[Ca]$ 和 $[Na]$ 穿过同一路径的速度导致了簇的数量差异。接下来，我们将继续与 (Ca, Na) 空间中施加的路径相关的模型参数与 DB 模式的定量特征联系起来。

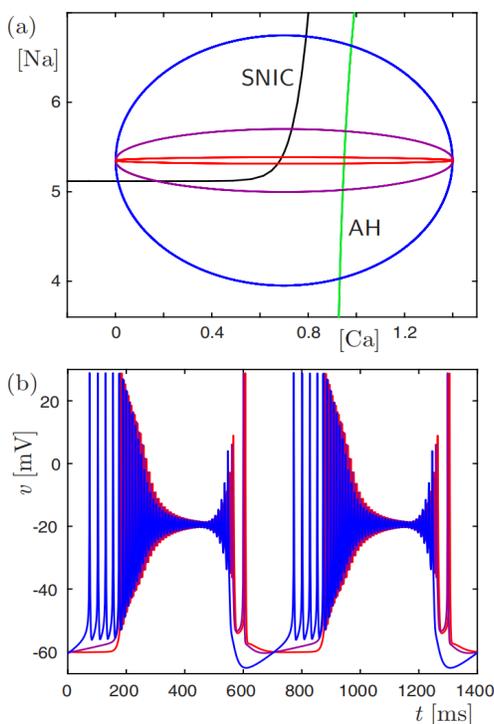


Figure 3: 在 $[Ca]_c = 0.7, [Na]_c = 5.35, [Ca]_0 = 0, \epsilon = 0.009$ 的情况下，7 维系统 (1) 和 (4) 的 DB 簇模式，以及 3 个不同的 d 值，即 $d = 0.5$ (蓝色，最外层椭圆)， $d = 2$ (紫色，中心椭圆) 和 $d = 20$ (红色，最内部椭圆)。(a) 覆盖 SNIC 和 AH 位点的 $([Ca], [Na])$ 平面上的三条路径，(b) v 对应的三条时间轨迹；注意，只有 $d=0.5$ 在每次簇开始时才显示出孤立的峰。

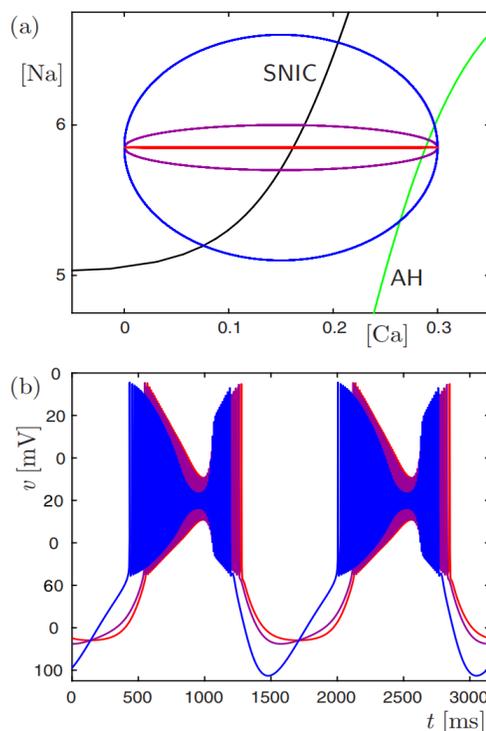


Figure 4: 在 $[Ca]_c = 0.15, [Na]_c = 5.85, [Ca]_0 = 0, \epsilon = 0.004$ 的情况下，四维系统 (3) 和 (4) 的 DB 簇模式，以及 d 的三个不同值，即 $d = 0.5$ (蓝色，最外层椭圆)， $d = 1$ (紫色，中心椭圆) 和 $d = 50$ (红色，最内层椭圆)。(a) 覆盖在 SNIC 和 AH 位点上的 $([Ca], [Na])$ 平面的三条路径，(b) v 对应的三条时间轨迹；注意，与 $d = 0.2$ 相比， $d = 1$ 和 $d = 50$ 的时间过程在时间上向前移动，并且在簇内显示出较少的峰值衰减。

4.2 超出基本分岔结构的定量特征

我们现在探讨如何分析快子系统的动力学，以确定整个系统的簇模型的定量特征。在这里，我们专门关注简化的四维系统 (3) 和 (4)。

我们首先回到对所施加的路径的遍历速率的考虑上。图 5 显示了四维系统的三个定量不同簇模式 v 的时间过程和 $\epsilon = 0.002$ 在图 5(a), $\epsilon = 0.006$, 在图 5(b), $\epsilon = 0.01$, 在图 5(c)。实施椭圆路径参数 $[Ca]_c = 0.15$ $[Na]_c = 5.85$ $[Ca]_0 = 0$, 和 $d = 0.1$ 。与前一小节一致，当 ϵ 很小时，簇的每个阶段由于较小的穿越率而被拉长；注意三个图中不同的 t 尺度。此外，随着 ϵ 的增加，在 $([Ca], [Na])$ 平面上穿越相同路径的速度越快，在每个簇周期的去极化块阶段，电压振荡的衰减就越小。如图 5(a) 中的那样，一个较慢的遍历加剧了这种衰减。

通过接下来考虑 DB 簇模式的 (ii) 阶段峰值之间的时间区间，我们将更深入地研究模式中数量差异的来源，在此期间，重复出现高振幅电压峰值。这些峰值来自于存在于分岔曲线 SNIC 和 AH 之间的 $([Ca], [Na])$ 区域的快子系统的稳定周期轨道族 Γ_0 。在一个簇的时间间隔中，峰值之间的时间间隔可以在连续的峰值对中发生显著变化，而在 SNIC 的第二次交叉后出现第一个峰值的时间可以在参数值和路径上发生显著差异。我们的假设是，在 DB 簇的第 (ii) 阶段观察到的这些数量特征是由 $([Ca], [Na])$ 依赖族 Γ_0 的特征控制的。

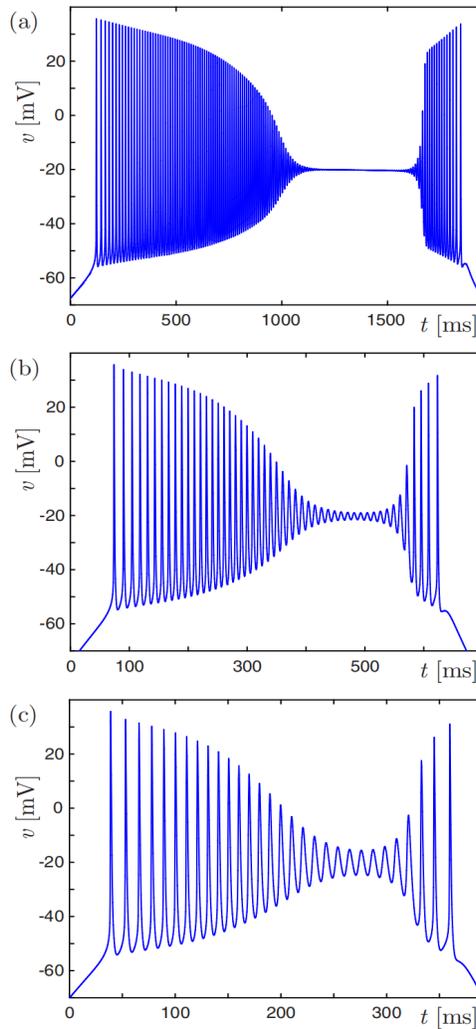


Figure 5: $([Ca], [Na])$ 平面上的相同路径可以产生簇特征的定量差异，这取决于其穿越的速度。所示为四维系统 (3) 和 (4) 由相同的椭圆路径 ($\epsilon = 0.002$ in (a), $\epsilon = 0.006$ in (b), $\epsilon = 0.01$ in (c)) 产生的 v 的时间过程。路径的其他参数为 $[Ca]_c = 0.15$, $[Na]_c = 5.85$, $[Ca]_0 = 0$, $d = 0.1$ 。

具体地说，我们注意到 Γ_0 中的每个周期轨都有一个定义明确的周期，这取决于 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 的选择。沿路径 \mathcal{P} 遇到的周期由该施加的路径在 SNIC 和 AH 所限定的区域中的位置决定。我们发现，沿着 \mathcal{P} 的周期进程在 (ii) 峰值之间的时间间隔中，强烈地塑造了由此产生的 DB 簇模式阶段。图 6(a) 显示了 $([Ca], [Na])$ 平面上的 SNIC 和 AH 曲线，以及 Γ_0 周期轨道族的等高线。当我们距离 SNIC 更远时，与轮廓相关的周期逐渐减小，从最接近 SNIC 的曲线的 40 开始，尽管接近 AH 的一些非单调集（例如，注意周期为 10.1 的标记轮廓的转折点）。该图还包括两条 $\epsilon = 0.009$ 的椭圆路径：垂直延伸路径（蓝色）由 $[Ca]_c = 0.15, [Na]_c = 5.2, d = 0.1$ 和 $[Ca]_0 = 0$ 给出，水平延伸路径（红色）由 $[Ca]_c = 0.1, [Na]_c = 5.1, d = 1$ 给出， $[Ca]_0 = -0.1$ 。v 在前半段时间段内的对应时间轨迹如图 6(b) 和 6(c) 所示。填充的黑色和绿色的圆圈分别表示解穿过 SNIC 和 AH 的时刻。

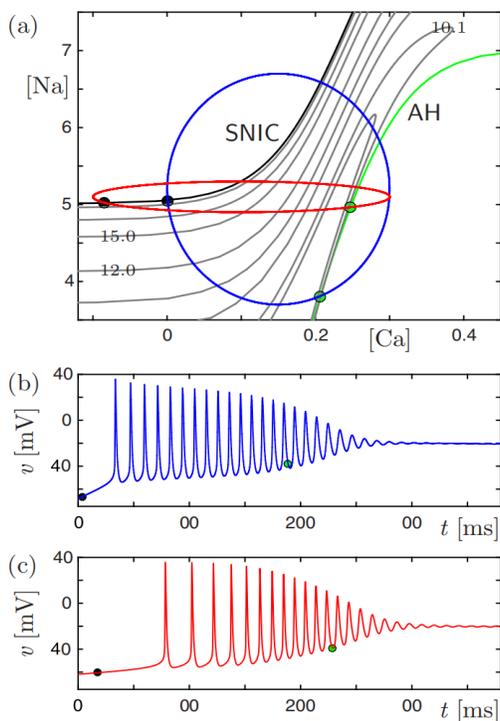


Figure 6: 在强加的路径上遇到的快子系统周期轨道的不同周期对 DB 簇模式的峰间间隔有显著影响。(a) 为 $([Ca], [Na])$ 平面上的 SNIC 和 AH，以及 Γ_0 中周期轨道的等周期轮廓（灰色）。覆盖的是一条垂直宽路径（蓝色），其中 $[Ca]_c = 0.15, [Na]_c = 5.2, d = 0.1, [Ca]_0 = 0$ ，以及一条水平长路径（红色），其中 $[Ca]_c = 0.1, [Na]_c = 5.1, d = 1, [Ca]_0 = -0.1$ 。(b) 和 (c) 分别显示了 v 在前半段的相应时间过程；曲线 SNIC 和 AH 的交叉点分别用黑色和绿色圆圈标记。

垂直延伸的路径（蓝色）穿过 SNIC 大致与周期等高线正交，因此快速发展到一个周期相对较短的区域。如图 6(b) 所示， v 对应的时间间隔相对较短，在簇发放周期内变化不大。相比之下，水平拉长的路径（红色）穿过 SNIC 的方向与靠近 SNIC 曲线的高周期轮廓对齐。相应地，从交叉点（黑色圆）到 v 轨迹第一个峰值有一个时间的延迟，如图 6(c) 所示，前几个峰值间隔比图 6(b) 中所示的任何一个都要长，在簇发放过程中，峰值时间逐渐压缩。注意。我们选择参数值使得整个活动阶段的时间从开始（黑圈）到结束（绿圈）都在 SNIC 和 AH 之间，与 DB 簇非常相似，所以图 6(c) 中的峰值间隔不仅仅是由于 DB 簇发放模式通过阶段 (ii) 的速度较慢。

接下来，我们转向 DB 簇模式的阶段 (iv) 和 (v)，并量化接近和远离稳定的、高压的去极化块状态的方法，这分别发生在 AH 的第一次和第二次交叉之后。观察到的收缩速率（膨胀率）与稳定的（不稳定的）特征值有关，该特征值是由快子系统的平衡点线性化得到的。在 Andronov-Hopf 分岔的 AH 曲线附近，这些平衡点都具有复共轭对的特征值。它们的实部在 AH 的右边是负的，在它的左边是正的。图 7(a) 显示了 $([Ca], [Na])$ 平面上这些实部 $Re(\lambda)$ 的 15 个等高线，从 -0.05 到 0.09 均匀分布；曲线 AH 对应于轮廓 $Re(\lambda) = 0$ 。我们选择了三条椭圆路径，它们都以 $[Ca]_c = 0.19$ 和 $[Na]_c = 5.75$ 为中心，且有 $[Ca]_0 = 0.04$ 和 $\epsilon = 0.004$ 。这些等高线的唯一区别在于它们的高宽比，即 $d = 0.1$ （蓝色，最

外层的椭圆), $d = 0.2$ (紫色, 中心椭圆) 和 $d = 0.4$ (红色, 最里面的椭圆)。它们与 AH 的交点用正方形和三角形标记, 分别表示第一次和第二次相交。 v 对应的时间过程如图 7(b) 所示, 其中时间发生了位移使得第一次相交发生在 $t=0$ 的时候 (用带有绿色方块的垂直线标记)。这里, $d = 0.2$ (紫色, 顶部) 的簇在实际坐标中绘制, 而 $d = 0.1$ (蓝色, 底部) 和 $d = 0.4$ (红色, 中间) 的簇分别向下移动了 200 和 100mV。

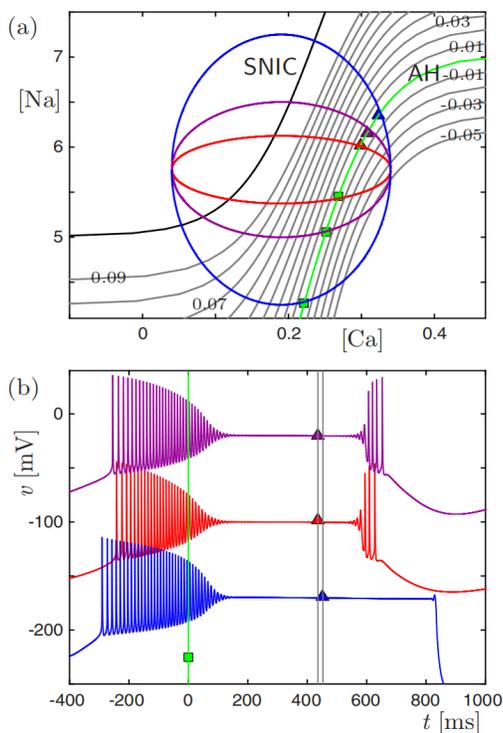


Figure 7: 从去极化块状态的收缩和膨胀取决于沿强加路径遇到的快子系统中相关平衡的特征值的实部 $Re(\lambda)$ 。(a) 为 $([Ca], [Na])$ 平面的 SNIC 和 AH, 以及 $Re(\lambda)$ 的轮廓 (灰色)。叠加的路径有 $[Ca]_c = 0.19, [Na]_c = 5.75, [Ca]_o = 0.04$ 和 $\varepsilon = 0.004$, 以及不同的 $d = 0.1$ (蓝色, 最外层的椭圆)、 $d = 0.2$ (紫色, 中心的椭圆) 和 $d = 0.4$ (红色, 最里面的椭圆)。(b) 中所示为 v 对应的时间过程, 在 $t = 0$ ($t = 0$ 垂直线上的绿色方块) 处出现第一次相交, 在 $d = 0.1$ (蓝色, 最下面的迹线) 和 $d = 0.4$ (红色, 中间的迹线) 时程电压分别下降 200 和 100mV; AH 的第二个交叉点用三角形标记。

如图 7(b) 所示, 尽管到 AH (三角形) 的第二次相交时间不同, 但 DB 簇模式的阶段 (iv) 是很相似的。观察到 $d = 0.2$ (紫色, 顶部) 和 $d = 0.4$ (红色, 中间) 的 AH 相交时间相似, 而 $d = 0.1$ (蓝色, 底部) 的簇表现出明显更长的阶段 (iv)。图 7(a) 说明了 $d = 0.4$ (红色, 最内层椭圆) 的簇没有穿过等高线 $Re(\lambda) = -0.05$, 这表明向去极化块状态的收缩不如其他两个簇强。因此, 尽管 $d = 0.2$ (紫色, 中心椭圆) 和 $d = 0.4$ (红色, 最内层椭圆) 在 AH 右边花费的时间相同。离开去极化块所需要的时间比 $d = 0.4$ 对应的簇更短, 导致了更短的时间, 直到阶段 (v) 开始, 见图 7 (b)。注意, 在当 $d = 0.1$ 时在 AH 右边花费的时间越长, 导致了向着去极化状态的一个更强的收缩, 以及随后离开他的缓慢膨胀。因此, 在阶段 (v) 的尾声, 电压下降初始化静息阶段之前, 没有额外的峰出现。

事实上, 在分岔曲线之间的时间与收缩和扩张的速率在这些时间相遇, 就像在图 7 (a) 中的等高线那样。在回到静息阶段之前, 这种结合的方式使得阶段 (v) 展现出额外的峰的总数, 非单调地依赖于施加的椭圆路径的长径比。图 7(b) 中的时间过程按序排列以强调这种非单调性; 它们显示, 在 $d=0.05$ 的椭圆路径 (紫色, 中心) 上出现了最大数量的峰。虽然这些峰在较大的 d 开始得较早, 如 $d=0.4$ (红色, 最里面的椭圆), 但从第二个 AH 到第二个 SNIC 的相对较短的时间限制了在阶段 (v) 内可以发生的峰值数量。对于较小的 d , 如 $d=0.1$ (蓝色, 最外层椭圆), 需要额外的扩张克服来自阶段 (iv) 的强烈收缩, 在 SNIC 相交和活跃阶段结束之前, 阶段 (v) 甚至一个完整的峰值都不能产生。

5 讨论

我们介绍并演示了一种快慢速动力学模型和分析的概念方法，它允许人们确定和提取与手头的应用相关的定量信息。我们的方法适用于至少有两个慢变量的快-慢系统，其方法如下：

(i) 第一步，采用标准的快-慢分解方法，通过确定快子系统的分岔结构，提取系统动力学可能的定性特征。从这个结构中，可以推断出在慢变量空间中封闭路径可能会遇到的吸引状态。

(ii) 利用各状态族的延拓得到快子系统吸引周期轨道的周期和与快动力学的不变对象相关的收缩率等额外的定量信息。在沿着慢变量空间中的路径遍历的区域中获得关于快子系统的信息，可以对整个系统解在遵循该路径时将表现出的特定定量特征进行表征。

(iii) 一旦获得了这些信息，就可以设计慢变量空间中的路径，以提供所需的一组解特征，这些特征可用于促进慢变量动力学模型的开发或指导数据拟合算法。

作为我们具体的测试案例，我们考虑了呼吸脑干神经元的去极化阻滞或 DB 簇，如 [20] 中的七维模型所示。在这里，神经元中钙的浓度 $[Ca]$ 和钠的浓度 $[Na]$ 的进化时间尺度比细胞膜上的电压电位 v 慢得多，这是在实验中观察到的。我们仅用两个快变量推导了该模型的四维简化模型，并考虑了其驱动版本，其中路径族被选择为 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 平面上的椭圆。DB 簇由不变环 (SNIC) 上的鞍结点分岔曲线和快子系统的 Andronov-Hopf 分岔曲线 ($mathmAH$) 定性组织，椭圆路径自然地捕获了生物模型中产生的交叉序列。簇模式追踪了快子系统的一系列吸引周期轨道，也表现出向平衡曲线收缩和随后远离平衡曲线的膨胀，而平衡曲线沿着 Andronov-Hopf 分岔发生。虽然在七维和四维生物模型中，活动阶段的动力学之间存在一些定量差异，关键是通过调整施加的路径，我们可以选择快子系统动力学的特定定量特征。

更具体地说，我们发现一个施加的路径在 $([Ca], [Na])$ 平面的不同区域花费的时间，对应于分岔曲线之间的通道，只是决定结果爆发模式的时间相关定量特征的一个因素。事实上，沿路径遇到的快速子系统的周期轨道的周期在形成脉冲内的峰值频率方面起着至关重要的作用；这种关系可以通过计算快速子系统存在（吸引）周期轨道区域的等周期轮廓来分析。

更具体地说，我们发现构成的路径在 $([Ca], [Na])$ 平面的不同区域（对应于分岔曲线之间的通道）所花费的时间量，只是决定最终簇模式与时间相关的定量特征的一个因素。事实上，沿路径遇到的快子系统的近周期轨道在形成簇内的峰频率方面起着至关重要的作用；这种关系可以通过计算快子系统（吸引）周期轨道所在区域的等周期轮廓来分析。此外，我们发现从慢峰（尖峰开始时）到快峰的突然转变可以用这种方式预测。同样，沿着路径遇到的快子系统平衡的特征值负责与 DB 簇的去极化块状态相关的观察到的收缩和膨胀率；通过在 $([Ca], [Na])$ 平面的相关区域中计算这些特征值的相等实部的轮廓，可以分析细节。这些轮廓解释了相对于 $([Ca], [Na])$ 平面上施加的椭圆路径的宽高比 d 而言，在 DB 阶段结束时，在静息阶段开始之前，出现的峰数量的明显且违反直觉的非单调性。我们发现与 [21,22] 中提出的模型相似的结果（此处未报道）。考虑到它们与快子系统的分岔结构和簇模式的定性特征之间建立的良好关系的联系，我们相信我们的想法将自然地扩展具有其相关快子系统的不同底层分岔图的模型；例如，我们的方法可以用于建模和分析鸣禽发出的声音模式 [25,26]。

我们在定量簇特征和穿越 $([Ca], [Na])$ 平面的路径之间建立的联系，为设计慢变量 $[Ca]$ 和 $[Na]$ 的路径打开了大门，以实现特定的定量结果。从模型开发的角度来看，这种控制解特征的能力非常有用，特别是在必须调整以捕获复杂动力学的较低维度模型缩减的有利情况下。路径的设计可以指导模型的开发，此外，它可能对慢动力学的参数估计和拟合有用，这可能特别有助于在神经模型中实验测量与慢变量相关的困难。

一旦选择了一族路径，就可以选择具有最合适定量特征的路径。我们在这里省略，但其他更复杂的路径通常会更自然地考虑；在我们的例子中，这样的路径可能会使简化的四维模型和目标七维模型的电压动力学更接近。重要的一点是，路径族是由相当少的参数指定的。有趣的是，在快动力学中给出类似定量特征的路径可能是非唯一的，对这种非唯一性的观察可能有助于指导实验设计，从而选择最合适的路径，或者证实模型具有动态鲁棒性，从而允许某些生物系统在可变条件下保持功能 [27-29]。除了从快变量特征的观察中探索慢动力学的可识别性之外，未来工作的另一个方向是考虑我们提出的方法的有效性，通过将其与优化技术相结合，用于快-慢簇模型的参数估计。一个挑战是定义合适的函数，以相关的定量特征来封装给定（周期）输出与所考虑的动力学之间的距离；在实际应用中，后者可以由实际实验产生，而不是由高维数学模型产生。

Table 1: 七维模型 (1) 和 (2) 中函数所使用的参数值。

| Conductances (nS) | Reversal potentials (mV) | Half activations |
|----------------------------------|--|--|
| $g_L = 3.0$ | $E_L = -60.0$ | $\theta_h = -30.0\text{mV}$ |
| $g_{\text{Na}} = 150.0$ | $E_{\text{Na}} = 85.0$ | $\theta_m = -36.0\text{mV}$ |
| $g_K = 30.0$ | $E_K = -75.0$ | $\theta_n = -30.0\text{mV}$ |
| $g_{\text{syn}} = 2.5$ | $E_{\text{syn}} = 0.0$ | $\theta_s = 15.0\text{mV}$ |
| $g_{\text{CAN}} = 4.0$ | $E_{\text{CAN}} = 0.0$ | $k_{\text{CAN}} = 0.9\mu\text{M}$ |
| Slopes (mV or μM) | Time constants (ms) | Scaling constants |
| $\sigma_h = 5.0$ | $t_h = 15.0$ | $k_{\text{Na}} = 10.0\text{mM}$ |
| $\sigma_m = -8.5$ | $t_m = 1.0$ | $[\text{Na}]_b = 5.0\text{mM}^{-1.0}$ |
| $\sigma_n = -5.0$ | $t_n = 30.0$ | $k_{\text{Ca}} = 22.5 \text{ms}^{-1}$ |
| $\sigma_s = -3.0$ | $\tau_s = 15.0$ | $[\text{Ca}]_b = 0.05\mu\text{M}$ |
| $\sigma_{\text{CAN}} = -0.05$ | | $k_{\text{IP}_3} = 1200\mu\text{Mms}^{-1}$ |
| $C = 45.0\text{pF}$ | $k = 1.0$ | $r_{\text{pump}} = 200.0\text{pA}$ |
| $\varepsilon = 7 \times 10^{-4}$ | $\alpha = 6.6 \times 10^{-5}\text{mMpA}^{-1} \text{ms}^{-1}$ | |

6 附录

为了完整起见，我们在这里提供了系统 (1) 和 (2) 中使用的定义；参数见表 1。回想一下，系统 (1) 和 (2) 与 [20] 中描述的呼吸脑干神经元的 DB 簇模型相同，详情也可以在那里找到。系统 (1) 中的电压 v 方程包括以下电流：

$$\begin{aligned}
I_L(v) &= g_L(v - E_L), \\
I_K(v, n) &= g_K n^4(v - E_K), \\
I_{\text{Na}}(v, m, h) &= g_{\text{Na}} m^3 h(v - E_{\text{Na}}), \\
I_{\text{syn}}(v, s) &= g_{\text{syn}} s(v - E_{\text{syn}}),
\end{aligned}$$

Table 2: 表 2.2 二维快子系统 (3) 中所使用的参数值与五维快子系统 (1) 中所使用的参数值不同。

| | |
|----------------------------------|--|
| $g_K = 15.0\text{nS}$ | $\theta_s = 10.0\text{mV}$ |
| $g_{\text{CAN}} = 10.0\text{nS}$ | $k_{\text{CAN}} = 0.25\mu\text{M}$ |
| $\sigma_s = -8.0\text{mV}$ | $k_{\text{Ca}} = 60.0 \text{ms}^{-1}$ |
| $k = 10.0$ | $k_{\text{IP}_3} = 1700\mu\text{Mms}^{-1}$ |
| $\varepsilon = 0.005$ | $r_{\text{Pump}} = 1500.0\text{pA}^2$ |

$$\begin{aligned}
I_{\text{CAN}}(v, [\text{Ca}]) &= \frac{g_{\text{CAN}}(v - E_{\text{CAN}})}{1 + \exp[([\text{Ca}] - k_{\text{CAN}}) / \sigma_{\text{CAN}}]}, \\
I_{\text{pump}}([\text{Na}]) &= r_{\text{pump}} [\phi([\text{Na}]) - \phi([\text{Na}]_b)],
\end{aligned}$$

其中

$$\phi([\text{Na}]) = \frac{[\text{Na}]^3}{[\text{Na}]^3 + k_{\text{Na}}^3}.$$

n, m, h , 和 s 的方程有相同的形式,

$$X_{\infty}(v) = \frac{1.0}{1.0 + \exp[(v - \theta_X)/\sigma_X]},$$

其中 $X \in \{n, m, h, s\}$, 和

$$\tau_X(v) = \frac{t_X}{\cosh\left(\frac{v - \theta_X}{2\sigma_X}\right)},$$

其中 $X \in \{n, m, h\}$; 时间尺度 $\tau_s(v) = \tau_s$, s 是一个给定的常数。该模型中有很多参数, 本文中使用的参数值如表 I 所示。

五维快子系统 (1) 采用 m 和 s 的准态假设, 令 $h = 1 - 1.08n$, 得到简化的二维快子系统 (3)。我们使用与表 I 相同的参数值, 除了表 II 中指定的参数值, 它们用于展开系统 (1) 和 (2) 中一般快系统的分岔结构和慢子系统行为。

参考文献

- [1] S. M. Wicczorek, B. Krauskopf, T. B. Simpson, and D. Lenstra, *Phys. Rep.* 416, 1 (2005).
- [2] A. Milik, P. Szmolyan, H. Loeffelmann, and E. Groeller, *Int. J. Bifurcation Chaos* 8, 505 (1998).
- [3] K. Showalter, R. M. Noyes, and K. Bar-Eli, *J. Chem. Phys.* 69, 2514 (1978).
- [4] B. Ermentrout and D. H. Terman, *Mathematical Foundations of Neuroscience* (Springer, New York, 2010).
- [5] E. F. Mishchenko, Y. Kolesov, A. Y. Kolesov, and N. K. Rozov, *Asymptotic Methods in Singularly Perturbed Systems* (Consultants Bureau, New York, 1994).
- [6] L. S. Pontryagin, *Amer. Math. Soc. Transl., Series 2* 18, 295 (1961).
- [7] J. Rinzel, *Fed. Proc.* 44, 2944 (1985).
- [8] J. Rinzel, in *Proceedings of the International Congress of Mathematicians*, edited by A. Gleason (American Mathematical Society, Providence, RI, 1987), pp. 1578-1594.
- [9] R. Bertram, M. J. Butte, T. Kiemel, and A. Sherman, *Bull. Math. Biol.* 57, 413 (1995).
- [10] E. M. Izhikevich, *Int. J. Bifurcat. Chaos* 10, 1171 (2000).
- [11] M. L. Saggio, A. Spiegler, C. Bernard, and V. K. Jirsa, *J. Math. Neurosci.* 7, 7 (2017).
- [12] M. Golubitsky, K. Josić, and T. J. Kaper, in *Global Analysis of Dynamical Systems*, edited by H. W. Broer, B. Krauskopf, and G. Vegter (IoP Publishing, Bristol, 2001), pp. 277-308.
- [13] X. J. Han, Q. S. Bi, P. Ji, and J. Kurths, *Phys. Rev. E* 92, 012911 (2015).
- [14] H. M. Osinga, A. Sherman, and K. T. Tsaneva-Atanasova, *Discr. Cont. Dynam. Syst. Ser. A* 32, 2853 (2012).
- [15] S. Coombes and P. C. Bressloff, *Bursting: The Genesis of Rhythm in the Nervous System* (World Scientific, Singapore, 2005).
- [16] C. Soto-Treviño, N. Kopell, and D. Watson, *J. Math Biol.* 35, 114 (1996).
- [17] J. Keener and J. Sneyd, *Mathematical Physiology* (Springer, New York, 2009).
- [18] J. Rinzel and Y. S. Lee, *J. Math Biol.* 25, 653 (1987).
- [19] G. B. Ermentrout and N. Kopell, *SIAM J. Appl. Math.* 46, 233 (1986).
- [20] J. Rubin, J. Hayes, J. Mendenhall, and C. D. Negro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 2939 (2009).
- [21] E. Barreto and J. Cressman, *J. Biol. Phys.* 37, 361 (2011).
- [22] B. Ermentrout, J. Dutta-Moscato, and D. Pinto, in *Bursting: The Genesis of Rhythm in the Nervous System*, edited by S. Coombes and P. Bressloff (World Scientific, Singapore, 2005), pp. 385-396.
- [23] B. Ermentrout, *Simulating, Analyzing, and Animating Dynamical Systems* (SIAM, Philadelphia, 2002).

- [24] V. Krinsky and Y. Kokoz, *Biofizika* 18, 506 (1973).
- [25] A. Amador and G. B. Mindlin, *Eur. Phys. J. B* 87, 300 (2014).
- [26] R. G. Alonso, M. A. Trevisan, A. Amador, F. Goller, and G. B. Mindlin, *Front. Comput. Neurosci.* 9, 41 (2015).
- [27] G. W. Davis, *Neuron* 80, 718 (2013).
- [28] E. Marder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 15542 (2011).
- [29] A. A. Prinz, D. Bucher, and E. Marder, *Nat. Neurosci.* 7, 1345 (2004).