



University of Tehran  
School of Electrical and Computer Engineering



گزارش پروژه درس سیستم‌های دینامیک در علوم اعصاب

## Single-variable delay-differential equation approximations of the Fitzhugh-Nagumo and Hodgkin-Huxley models

ارائه دهنده : ساسان کشاورز

استاد : دکتر فریبا بهرامی

## فهرست

|    |                         |
|----|-------------------------|
| 3  | مقدمه :                 |
| 3  | اهداف مدل سازی :        |
| 3  | روش ها                  |
| 3  | محاسبه DDE برای مدل FHN |
| 6  | محاسبه DDE برای مدل HH  |
| 8  |                         |
| 9  | پایاده سازی و نتایج :   |
| 9  | مدل FHN                 |
| 13 | مدل HH                  |
| 16 | نتیجه گیری :            |
| 17 | رفرنس ها :              |

## مقدمه :

DDE یا معادله دیفرانسیل تاخیری ، معادله دیفرانسیلی است که در آن مشتقات تابع مجهول در یک زمان مشخص، بر حسب تابع و مشتقات آن در زمان و مکان های پیشین بدست می آید. فرم کلی آن به صورت  $f(u(t - \delta_1).u(t - \delta_2). \dots .u(t - \delta_n).t)$  می باشد که در آن  $\delta$  ها تاخیرهایی هستند که می توانند به صورت یک عدد ثابت یا تابعی از زمان ظاهر شوند. معادله ی مشخصه ی یک DDE به علت وجود تابع نمایی یک معادله ی غیرخطی است پس نمی توان آن را از روش های معمول تحلیلی حل کرد و بایستی برای حل این نوع معادلات به روش های عددی و کامپیوتری رجوع کرد.

## اهداف مدلسازی :

مدل HH برای دینامیک کانال های یونی و تولید پتاسیل عمل در نورون پیشنهاد شده است که در آن یک سیستم با 4 معادله دیفرانسیل معمولی (ODE) وجود دارد. مدل FHN مدل تقلیل یافته ای با 2 معادله دیفرانسیل معمولی می باشد که امکان آنالیز تحلیلی را در مطالعات AP می دهد. اخیرا مطالعات نشان داده است که می تواند بین تغییرات ولتاژ و دینامیک فعال/غیرفعال شدن کانال های یونی تاخیرهای قابل توجهی وجود داشته باشد که برای مدلسازی آن ها در غشای سلولی از فرمول های زنجیره ی مارکوف استفاده می شود. مدل های زنجیره ی مارکوف پاسخ های تاخیری هدایت کانال به تغییرات ولتاژ را از طریق یک رشته ی گسسته از حالات نشان می دهد؛ که فرمول ریاضیاتی جایگزین آن همین DDE ها هستند. DDE ها از عباراتی استفاده می کنند که می توانند به زمان حال  $t$  و به گذشته در زمان  $t - \delta$  (همان تاخیر است) بستگی داشته باشند.

## روش ها

### محاسبه DDE برای مدل FHN

برای تبدیل معادلات هاچکین هاکسلی و فیتزهاگ به معادلات دیفرانسیل تاخیری دو مرحله وجود دارد. ابتدا نتایج مدل های FHN یا HH را با معادله ی Integro-Differential تقریب میزنیم. سپس بخش انتگرالی معادلات را با روش عددی استاندارد تقریب می زنیم و به DDE می رسیم.

ابتدا مدل FHN را مورد بررسی قرار می دهیم.

$$\begin{cases} \epsilon u' = u(u - a)(1 - u) - w + I(t), \\ w' = \frac{\beta u - w}{\tau}, \end{cases}$$

رابطه ی 1- رابطه اصلی فیتزهاگ ناگامو

پارامترهای مدل به صورت  $\tau = 2$   $\beta = 2$   $\epsilon = 0.01$  تنظیم میشوند.  $I(t)$  تحریک جریان و  $a$  پارامتری است که رفتار اسیلاتوری مدل را کنترل می کند. باید معادله دوم را به صورت یک معادله Integro-Differential تبدیل کنیم. پس یک سری فرض در نظر میگیریم که در این کار کمک کند. میدانیم بعد از یک تاخیر به طور مداوم  $\tau$  طبق معادله ی دیفرانسیلی به  $w = \beta u$  خواهیم رسید.

به دنبال معادله ی Integro-Differential برای تقریب ODE سیستم می گردیم.

$$\epsilon u' = u(u - a)(1 - u) + I(t) - \int_{-\infty}^t g(u(s), t, s) ds.$$

رابطه ی 2- معادله اول FHN پس از جایگذاری  $w$

در مرحله بعد باید با یک روش عددی کلاسیک، مثل قاعده ی دوزنقه ای، ترم داخل انتگرال را تقریب بزنیم تا به یک DDE برسیم :

$$\epsilon u' = u(u - a)(1 - u) + I(t) - \sum_{i=0}^2 k_i g(t - i\delta),$$

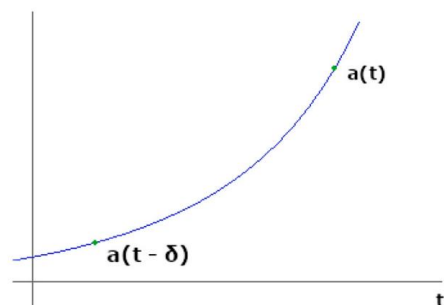
رابطه ی 3 فرم پیشنهادی برای حل انتگرال موجود در رابطه 2

$k_i$  ها توابع وزندار وابسته به انتگرال عددی هستند. در واقع  $g$  تابعی از  $u(t)$  در زمانهای تاخیری مختلف است که برای ساده سازی آن را صرفاً تابعی از زمان و تاخیر نشان داده اند. مدل های DDE را بر اساس هر تعداد تاخیر دلخواه میشود پیاده سازی کرد ولی برای ساده سازی تمامی مدل های این مقاله را با حداکثر دو مقدار گذشته ی  $u$  یعنی  $u(t)$   $u(t - \delta)$   $u(t - 2\delta)$  استفاده کردیم.

تابع پیشنهادی برای متغیر  $w$  در مدل FHN را به نحوی انتخاب می شود که مقادیر گذشته را نیز با وزن دهی مناسب محاسبه کند. در این صورت، هر چه یک رویداد دورتر باشد، کمتر بر  $w$  اثر می گذارد. برای مثال در این تابع پیشنهادی فرم نمایی در نظر گرفته شده است. که تصویر آن در شکل 1 نشان داده شده است.

$$w = \int_{-\infty}^t \gamma e^{-\gamma(t-s)} \beta u(s) ds,$$

رابطه ی 4



شکل 1- تابع نمایی استفاده شده در رابطه 4

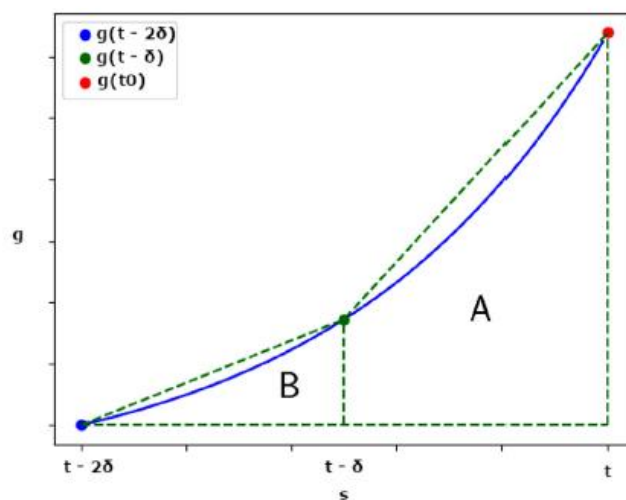
اگر مشتق  $w$  را گرفته و از قانون لایب نیتس استفاده کنیم خواهیم دید که تابع پیشنهادی در رابطه 4 در رابطه اصلی مربوط به  $w$  در مدل فیتزهاگ ناگامو صدق میکند. با جایگذاری  $w$  در معادله اول FHN خواهیم داشت:

$$u' = f(u) - \int_{-\infty}^t \gamma e^{-\gamma(t-s)} \beta u(s) ds.$$

$$u'(t) = f(t) - \int_{t_{int}}^t g(u, s) ds.$$

رابطه ی 5 رابطه انتگرو-دیفرانسیل مدل FHN و ساده شده آن

در معادله دوم انتگرال به جای منفی بینهایت از  $t_{int}$  محاسبه میگردد.



شکل 2- قاعده ذوزنقه‌ای برای محاسبه انتگرال معین

مرحله بعدی تبدیل این معادله اخیر به یک DDE است. از قاعده ی دوزنقه‌ای برای محاسبه ی یک انتگرال معین استفاده میکنیم، سطح زیر نمودار  $g(u.s)$  را به دو دوزنقه با عرض  $\delta$  و ارتفاع های  $g(t.t)$  و  $g(t.t - \delta)$  و  $g(t.t - 2\delta)$  تقسیم می کنیم. سپس، مساحت هر دوزنقه را اضافه کرده و مقدار تقریبی را برای انتگرال بدست می آوریم. شکل 2 این قانون محاسباتی را به تصویر کشیده است.

با استفاده از دو دوزنقه‌ای بدست آمده مساحت معادل با انتگرال محاسبه می گردد و میتوان DDE مربوط به مدل FHN را در رابطه 6 مشاهده کرد.

$$\int_{t_{int}}^t g(t,s)ds \approx A + B = \frac{(g(t,t) + g(t,t - \delta))\delta}{2} + \frac{(g(t,t - \delta) + g(t,t_{int}))\delta}{2} = \frac{\delta}{2}(g(t,t) + 2g(t,t - \delta) + g(t,t_{int}))$$

$$u'(t) = f(t) - \frac{\delta}{2}(g(t,t) + 2g(t,t - \delta) + g(t,t_{int})).$$

رابطه ی 6 DDE مدل FHN

محاسبه DDE برای مدل HH

در ادامه همین پروسه را برای مدل HH هم طی میکنیم.

$$C_m v' = I(t) - g_{Na} m^3 h(v - E_{Na}) - g_K n^4 (v - E_K) - g_L (v - E_L).$$

$$w' = \alpha_w (1 - w) + \beta_w w,$$

رابطه ی 7 معادله ی های اصلی هاچکین هاکسلی

به دنبال یک تقریب برای هر متغیر دروازه دهی به فرم  $w \approx w_g = \int_{-\infty}^t g(u(s).t.s)ds$  می باشیم. که ابتدا فرم معادله انتگرو-دیفرانسیل را بسازیم.

$$C_m v' = I(t) - g_{Na} w_m^3 w_h (v - E_{Na}) - g_K w_n^4 (v - E_K) - g_L (v - E_L),$$

رابطه ی 8

$$u' = f(u) + w\bar{g}(u - \bar{u}),$$

$$w' = \frac{w_{\infty}(u) - w}{\tau_w(u)},$$

رابطه ی 9 فرم دیگر مدل HH

در رابطه 9  $\bar{g}$  و  $\bar{u}$  هدایت بیشینه و پتانسیل نرست یون های عبوری از کانال های متناظر می باشند. که متغیرها به صورت زیر جایگزین حالت قبلی شده اند.

$$\tau_w(t) = \frac{1}{\alpha_w(t) + \beta_w(t)} \quad w_{\infty}(t) = \frac{\alpha_w(t)}{\alpha_w(t) + \beta_w(t)}$$

رابطه ی 10 متغیرهای جدید فرم دیگر مدل HH

متغیر جدید  $w_g$  را به صورت زیر تعریف می نماییم و با توجه به رابطه مربوط به متغیر گاما و همچنین رابطه 10 میتوان آن را به صورت دیگری که در پایین ترین رابطه ی 11 آمده بازنویسی کرد.

$$w_g(t) = \int_{-\infty}^t \gamma(s) e^{-\gamma(t)(t-s)} w_{\infty}(s) ds,$$

$$\gamma(t) = \frac{1}{\tau_w(t)} = \alpha_w(t) + \beta_w(t).$$

$$w_g(t) = \int_{-\infty}^t \alpha_w(s) e^{-\gamma(t)(t-s)} ds.$$

رابطه ی 11

در این مدل اگر مشتق  $w$  را گرفته و از قانون لایب نیتس استفاده کنیم و در روابط معمولی قبلی قرار دهیم میبینیم که دیگر تناظر کامل مثل مدل قبلی وجود ندارد و یک اپسیلون خطا خواهیم داشت. به فرم معادله ی Integro-Differential مطلوب خود می رسم:

$$w'_g(t) = \gamma(t)w_{\infty}(t) - \gamma(t)w_g(t) + \gamma'(t) \int_{-\infty}^t \alpha_g(s) e^{-\gamma(t)(t-s)} (s-t) ds$$

$$w'_g = \frac{w_{\infty}(u) - w_g}{\tau_w(u)}, +\epsilon.$$

رابطه ی 12 مشتق  $w_g$

این مقدار خطا میتواند در هنگامی که تغییرات ولتاژ خیلی سریع است در دساز شود. به هر حال پس از جایگذاری فرم انتگرالی  $W$  در معادله اول HH به رابطه زیر میرسیم.

$$u' = f(u) + \bar{g}(u - \bar{u}) \int_{-\infty}^t \alpha_w(s) e^{-\gamma(t)(t-s)} ds.$$

رابطه ی 13 معادله ی انتگرو-دیفرانسیل برای مدل HH

سپس باید این معادله را به فرم DDE در بیاوریم که دوباره از قاعده دوزنقه ای استفاده میکنیم و فقط تا دو تا تاخیر را وارد مدل میکنیم. خواهیم داشت:

$$\int_{t_{int}}^t g(t, s) ds \approx A + B = \frac{(g(t, t) + g(t, t - \delta))\delta}{2} + \frac{(g(t, t - \delta) + g(t, t_{int}))\delta}{2} = \frac{\delta}{2} (g(t, t) + 2g(t, t - \delta) + g(t, t_{int}))$$

$$u'(t) = f(t) - \frac{\delta}{2} (g(t, t) + 2g(t, t - \delta) + g(t, t_{int}))$$

رابطه ی 14 DDE مدل HH



## پیاده سازی و نتایج :

### FHN مدل

کدهای مربوطه پس از مکاتبه با مولفان دریافت گردید و بعد از رفع کردن نقصها و به روز رسانی پیاده سازی ها انجام شد.

برای مدل FHN، ورودی جریان به صورت رابطه زیر تعریف گردید.

$$I(t) = \begin{cases} 0.1, & \text{if } 2k \leq t \leq 2k + 0.05, \quad k = 0, 1, \dots, N, \\ 0.0, & \text{otherwise.} \end{cases}$$

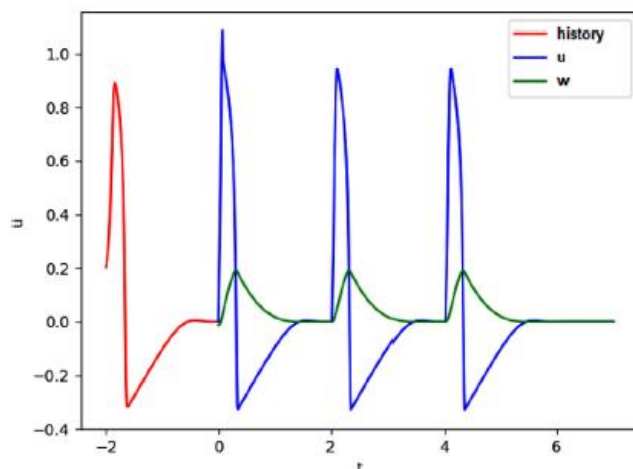
رابطه ی 15 جریان ورودی برای مدل FHN

پس از جایگذاری پارامترهای معادله انتگرو-دیفرانسیلی FHN به حالت زیر در می آید.

$$\epsilon u' = u(u - 0.1)(1 - u) + I(t) - \int_{-2}^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds.$$

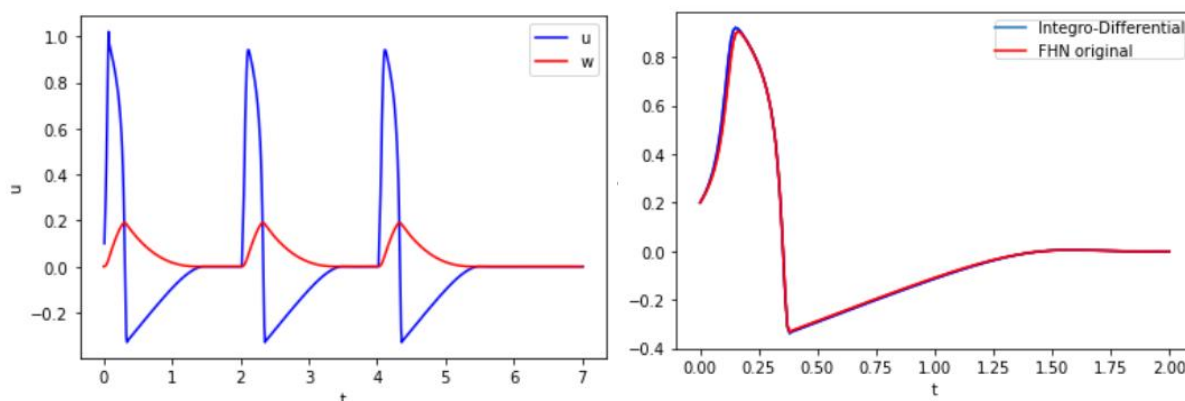
رابطه ی 16

همانطور که از شکل 3 مشخص است، گذشته ی تولید شده و جواب حاصل از مدل اصلی FHN قابل تفکیک از جواب حالت انتگرو-دیفرانسیلی نیستند. مشخصا نتایج این مدل از یکدیگر قابل تمایز نیستند.



شکل 3 - پتانسیل های عمل بدست آمده از معادله ی اصلی FHN و معادله Integro-Differential آن

اگر برای ارزیابی از روشی دیگر برای محاسبه ی تقریب انتگرال به نام sliding window یا پنجره ی لغزان استفاده کنیم، نتایج آن به صورت شکل 4 خواهد شد.

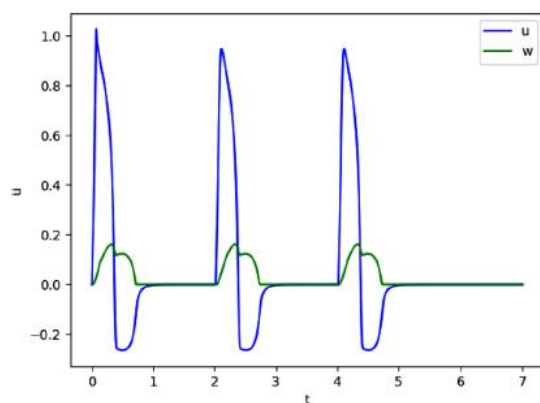


شکل 4 نتایج روش sliding window برای محاسبه انتگرال

نتایج هر دو تقریب Integro-Differential و sliding window از مدل FHN کاملاً مشابه مدل اصلی شد. حال با انتخاب نقاط مناسب و در نظر گرفتن دو دوزنقه با قاعده های برابر  $\delta = \frac{t - t_{int}}{2}$ ، به DDE معادل خواهیم رسید:

$$\epsilon u' = u(u - a)(1 - u) + I(t) - \frac{t - t_{int}}{4} \left( u(t) + 2e^{\frac{t_{int}-t}{4}} u\left(\frac{t + t_{int}}{2}\right) \right).$$

رابطه ی 17 فرم نهایی DDE مدل FHN



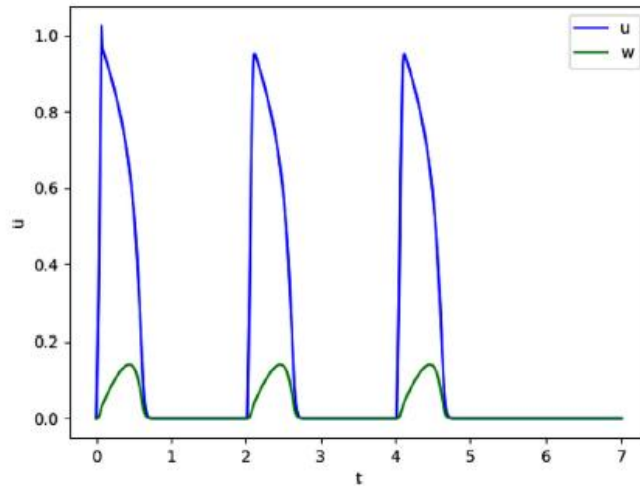
شکل 5 - خروجی مدل DDE معادلی تقریبی FHN

شکل پتانسیل عمل تغییر نکرده است ولی مدت زمان دوره های پرلاریزاسیون در مدل DDE نسبت به مدل اصلی FHN کاهش یافته است.

حال اگر فقط یک تاخیر در نظر بگیریم و در نتیجه فقط یک دوزنقه با نقاط  $t$  و  $t_{int}$  تعریف کنیم، به یک معادله دیفرانسیل غیر خود بخودی می‌رسیم که یعنی دیگر تاخیری در معادله مدل تقریبی وجود ندارد.

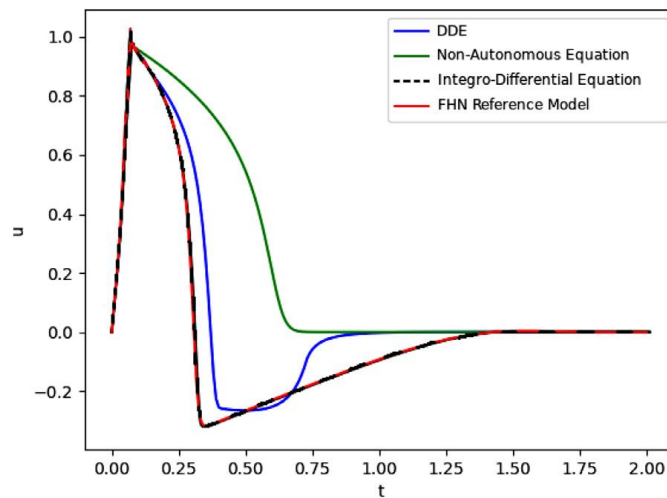
$$\epsilon u' = u(u - 0.1)(1 - u) + I(t) - u(t) \frac{t - t_{int}}{2}$$

رابطه ی 18 فرم DDE با در نظر گرفتن یک دوزنقه برای تقریب انتگرال



شکل 6 خروجی مدل DDE تقریب زده شده با یک دوزنقه

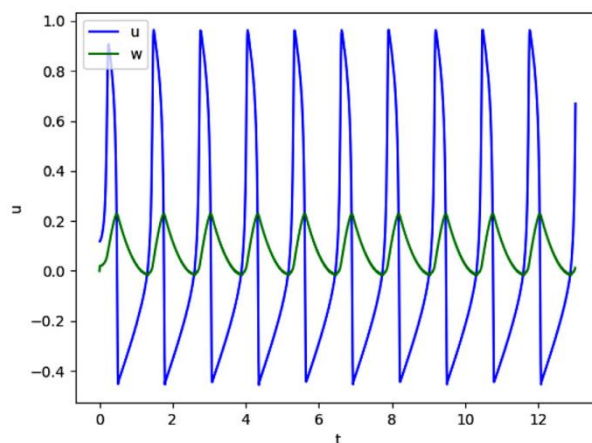
این حالت فاز هایپرپلاریزاسیون در خروجی ظاهر نشد که اصلاً مطلوب نیست. اگر چه بقیه فازهای پتانسیل عمل تولید شدند. این مدل میتواند برای تقریب زدن فعالیت مایوسیت‌های قلبی استفاده شود اما برای نرون خوب کار نمیکند.



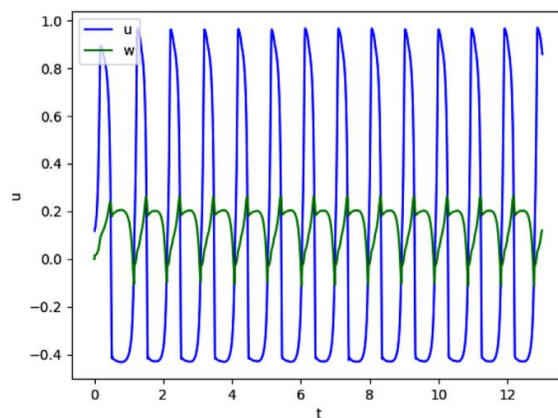
شکل 7 پتانسیل عمل تولید شده خروجی همه حالات مدل FHN

در شکل 7 نتایج مربوط به شبیه سازی همه تقریبها در یک شکل نمایش داده شده است. معادله ی Integro-Differential کاملاً مانند مدل اصلی FHN است. اما که DDE دو دوزنقه ای اندکی تفاوت دارد و شیب ریبولاریزاسیون کمتر شده و مدت هایپرپولاریزاسیون هم کم شده است. معادله ی غیرخودبخودی اصلاً فاز هایپرپولاریزاسیون را ندارد.

در ادامه پارامتر اسیلاتوری مدل یعنی  $a$  را برابر 0.1- گذاشتیم تا خروجی ها را بررسی کنیم. در نتیجه این تغییر مدل خود نوسان ساز خواهد شد. نتایج در شکل زیر نمایش داده شده است.



شکل 8 خروجی خود نوسان ساز مدل اصلی FHN و تقریب انتگرو-دیفرانسیل آن



شکل 9 خروجی خود نوسان ساز تقریب DDE مدل

تنها تفاوت تقریب DDE با مدل اصلی این است که پریود نوسانات کوتاه تر شده است. شکل و فرم کلی نوسانات حفظ شده است.

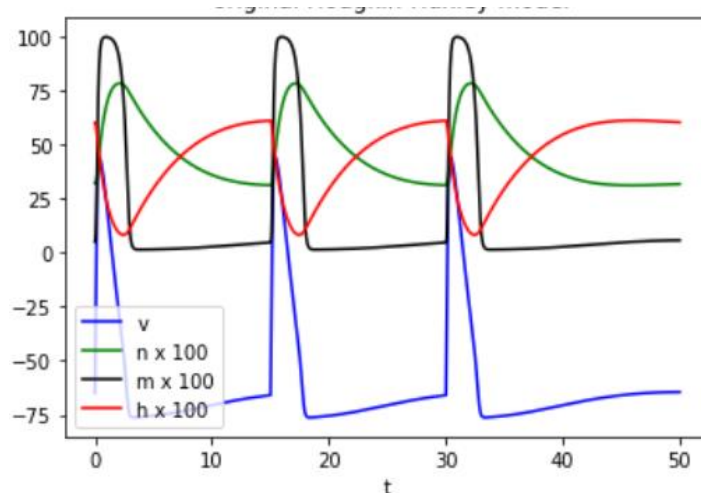
## مدل HH

برای مدل HH، ورودی جریان به صورت رابطه زیر تعریف گردید.

$$I(t) = \begin{cases} 500, & \text{if } 15k \leq t \leq 15k + 0.2, \quad k = 0, 1, \dots, N, \\ 0.0, & \text{otherwise.} \end{cases}$$

رابطه ی 19 جریان ورودی برای مدل HH

پاسخ مدل HH به ورودی تعریف شده مطابق زیر است. از این شکل به عنوان مرجع مقایسه تقریبها استفاده میکنیم.



شکل 10 - ولتاژ و متغیرهای گیتینگ مدل اصلی HH

برای تقریب معادلات سیستم، معادله ی Integro-Differential را برای تقریب متغیرهای دروازه دهی  $m, n$  بدست می آوریم و در معادله اصلی جایگذاری میکنیم. معادلات به صورت زیر خواهند بود:

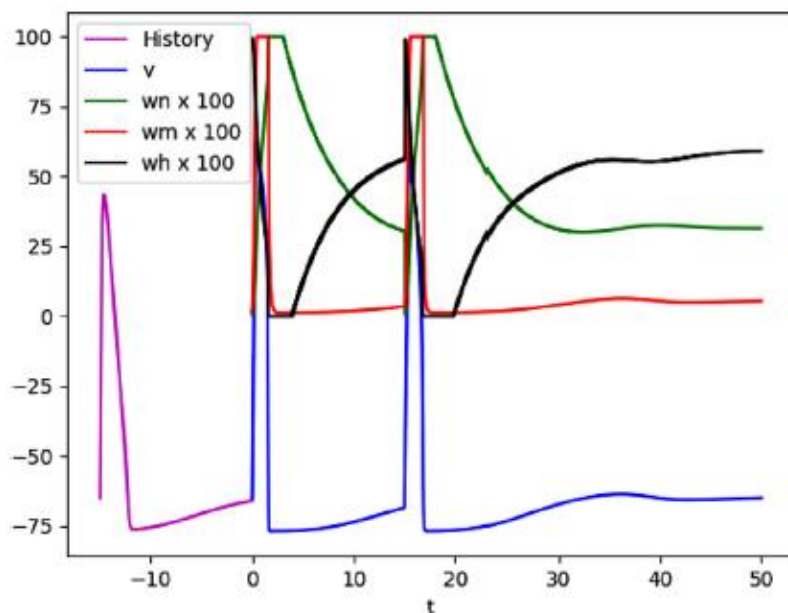
$$w_h(t) = 1 - \int_{-\infty}^t \beta_h(v(s)) e^{-\alpha_h(v(t)) + \beta_h(v(t))(t-s)} ds,$$

$$w_n(t) = \int_{-\infty}^t \alpha_n(v(s)) e^{-\alpha_n(v(t)) + \beta_n(v(t))(t-s)} ds,$$

$$w_m(t) = \int_{-\infty}^t \alpha_m(v(s)) e^{-\alpha_m(v(t)) + \beta_m(v(t))(t-s)} ds.$$

رابطه 20، روابط انتگرو-دیفرانسیل تقریب زده شده برای متغیرهای گذردهی مدل HH

باید توجه داشت که این معادلات نیاز به قیودی دارند که درست عمل کنند. به طوری که مقدار همگی در بازه 0 تا 1 باشد. پاسخ این مدل تقریب زده شده به ورودی در شکل 11 نمایش داده شده است.



شکل 11 - ولتاژ و متغیرهای گیتینگ مدل انتگرو-دیفرانسیل

نتایج کاملاً مطابق با مدل اصلی نیست. در حالی که برای مدل FHN نتایج کاملاً یکسان بود. علت این است که عبارات فرم انتگرو-دیفرانسیل برای متغیرها، بخصوص برای  $m$ ، پیچیده تر بوده است. تفاوت واضح این است که مدت زمان پتانسیل عمل ها کوتاهتر شده است.

برای تقریب DDE صرفاً از دو تاخیر و دو دوزنقه برای تقریب استفاده میکنیم. همچنین از روش پنجره لغزان هم برای تعیین حدود انتگرال استفاده مینماییم. نتیجه به صورت رابطه 21 خواهد بود.

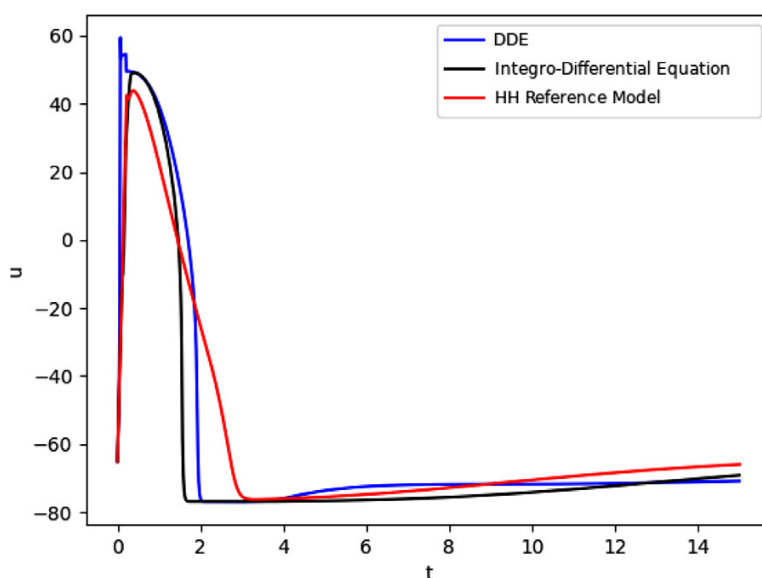
$$w_n(t, s) = \delta \frac{F_n(t, t) + F_n(t, t - \delta)}{2} + \delta \frac{F_n(t, t - \delta) + F_n(t, t_{int})}{2},$$

$$w_m(t, s) = \delta \frac{F_m(t, t) + F_m(t, t - \delta)}{2} + \delta \frac{F_m(t, t - \delta) + F_m(t, t_{int})}{2},$$

$$w_h(t, s) = \delta \frac{F_h(t, t) + F_h(t, t - \delta)}{2} + \delta \frac{F_h(t, t - \delta) + F_h(t, t_{int})}{2}.$$

رابطه 21 تقریب DDE متغیرهای گیتینگ

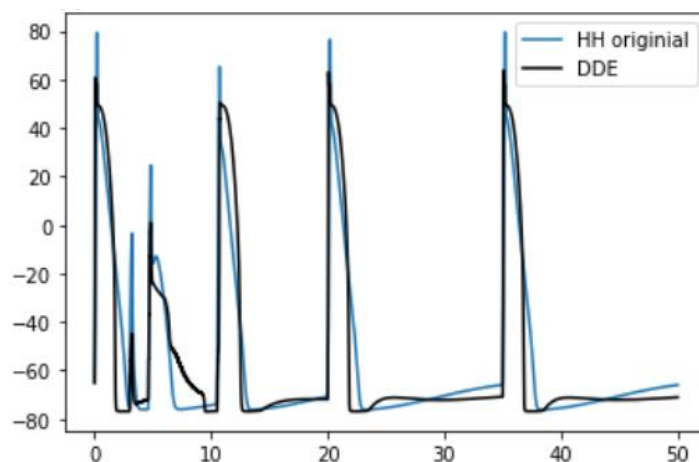
استفاده از این متغیرها پاسخ خوبی به دست نمیدهد. مشکل این است که تغییرات مخصوصا برای  $m$  خیلی سریع هستند و تقریب با استفاده از دو دوزنقه خیلی دقیق نمی شود. برای حل مشکل میتوان تعداد دوزنقه ها را زیاد کرد که به معنی افزایش تعداد تاخیرها است. شبیه سازی ها نشان دادند که که با 6 دوزنقه می توانیم به تقریب خوبی از مدل HH برسیم. || چون قصد نداریم تعداد تاخیر را یاد کنیم، فرض می کنیم که  $m$  آنی به مقدار تعادل خود می رسد. یعنی خواهیم داشت  $W_m = m_{\infty}$ . این ساده سازی مشکل را حل میکند. شکل 12 خروجی مدل DDE ساده سازی شده را با مدل اصلی و انتگرو-دیفرانسیل مقایسه میکند.



شکل 12 پتانسیل عمل تولید شده با مدل اصلی HH و تقریبهای آن

در هر دو تقریب انتگرو-دیفرانسیل و DDE پریود پتانسیل عمل کوتاه تر شده است. اما شکل کلی به خوبی بازسازی شده است و تقریب ها قابل اعتماد هستند.

در شکل 13 پاسخ مدل DDE به یک سری پاسخهای مکرر نمایش داده شده است. این شبیه سازی برای بررسی زمان تحریک ناپذیری انجام شده است. مشاهده میشود که مدل DDE قادر است این زمان تحریک ناپذیری را به خوبی شبیه سازی کند.



شکل 13 پاسخ مدل DDE به یک سری زمانی تحریک ها برای بررسی زمان تحریک ناپذیری

### نتیجه گیری :

در این مقاله برای اولین بار دو مدل اصلی شبیه سازی نورون با استفاده از DDE ها تقریب زده شدند. در نهایت مدل دو متغیره ی FHN و مدل 4 متغیره ی HH به یک مدل تک متغیره تبدیل شدند. برای هر دو مدل ابتدا یک معادله ی Integro-Differential پیدا کرده و سپس انتگرال آن را با روش پنجره لغزان و روش دوزنقه ای تقریب زدیم و در نهایت به فرم DDE تبدیل کردیم.

معادلات تقریب زده شده از مدل FHN، به خوبی توانست ویژگی های اصلی مدل را بازسازی کند. برای مدل HH هم با وجود اینکه نیاز بود تعداد تاخیرها را از 6 باشد با ساده سازی متغیر  $m$  مسئله را حل کردیم و تعداد تاخیر را روی 2 نگه داشتیم. در نهایت نتایج شباهت قابل قبولی با مدل اصلی داشتند.



- [1] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol 1952;117:500-44.
- [2] Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. J Physiol 1952;116(4):449-72.
- [3] FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. Biophys J 1952;1:445-65.
- [4] Nagumo JS, S A, S Y. An active pulse transmission line simulating nerve axon. Proc IRE 1962;50:2061-71.
- [5] Keener J, Sneyd J. Mathematical physiology. Springer; 1998.
- [6] Grant AO. Cardiac ion channels. Circulation 2009;2(2):185-94.
- [7] Rudy Y, Silva JR. Computational biology in the study of cardiac ion channels and cell electrophysiology. Q Rev Biophys 2006;39(1):57.
- [8] Shigui J. Delay differential equations in single species dynamics. Springer; 2006.
- [9] Buric N, Todorovic D. Dynamics of FitzHugh-Nagumo excitable systems with delayed coupling. Phys Rev 2003;67:531-49.
- [10] Campbell SA. Time delays in neural systems. Springer Berlin Heidelberg 2007:65-90.
- [11] Krupa M, Touboul JD. Complex oscillations in the delayed FitzHugh-Nagumo equation. J Non Linear Sci 2015;26:43-81.
- [12] Desroches M, Guckenheimer J, Krauskopf B, Kuehn C, Osinga HM, Wecheselberger M. Mixed-mode oscillations with multiple time scales. Soc Ind Appl Math 2012;54:211-88.
- [13] Courtemanche M, Glass L, Keener JP. Instabilities of a propagating pulse in a ring of excitable media. Phys Rev 1993;70:2182-5.
- [14] Gottwald GA. Bifurcation analysis of a normal form for excitable media: are stable dynamical alternans on a ring possible? Chaos 2008;18.
- [15] Gottwald GA, Kramer L. A normal form for excitable media. Chaos 2006;16.
- [16] Eastman J, Sass J, Gomes J, Santos RW, Cherry EM. Using delay differential equations to induce alternans in a model of cardiac electrophysiology. J Theor Biol 2016;404:262-72.

[17] Gomes JM, Santos RW, Cherry EM. Alternans promotion in cardiac electrophysiology models by delay differential equations. *Chaos* 2017;27(9):093915. doi:10.1063/1.4999471