

## Aplicação do modelo de FitzHugh-Nagumo na simulação do quadro de epilepsia

Raphaella Tamyres Siqueira Gonçalves<sup>1</sup>

Ilum Escola de Ciência, Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM), 13.087-548, Campinas/SP.

Sarah Peixoto Rodrigues Freire<sup>2</sup>

Ilum Escola de Ciência, Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM), 13.087-548, Campinas/SP.

Victor Puntel Rui<sup>3</sup>

Ilum Escola de Ciência, Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM), 13.087-548, Campinas/SP.

Vitória Yumi Uetuki Nicoleti<sup>4</sup>

Ilum Escola de Ciência, Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM), 13.087-548, Campinas/SP.

**Resumo.** No presente artigo, foi realizado um estudo sobre a aplicação do modelo biomatemático de FitzHugh-Nagumo - sistema simples excitatório - para o âmbito de neurociência, e com potencial de aplicação em doenças neurais, como a epilepsia, que apresentam relação direta com o padrão de excitação celular. O estudo foi aplicado em uma base de dados do Allen institute (Atlas, 2017), a fim de compreender como é estabelecida a dinâmica de excitação e recuperação do estado normal do cérebro, após um ataque de epilepsia, de forma a avaliar seus pontos fortes e limitações. Ao realizar o estudo acerca da eficiência do modelo aplicado para dados reais, foi observado que de acordo com determinadas condições iniciais e parâmetros definidos, o resultado converge para o esperado, apresentando um comportamento característico de um potencial de membrana ao longo de um determinado tempo, bem como é possível visualizar os pontos de equilíbrio e a região de estabilidade do sistema.

---

<sup>1</sup>raphaella220046@ilum.cnpem.br

<sup>2</sup>sarah220043@ilum.cnpem.br

<sup>3</sup>victor220076@ilum.cnpem.br

<sup>4</sup>vitória220056@ilum.cnpem.br

**Palavras-chave:** *Neurociência; Biomatemática; Modelo de FitzHugh-Nagumo; Excitação; Epilepsia.*

## 1. Introdução

A busca por descrever fenômenos, especialmente os biológicos, a fim de se estudá-los por meio de equações matemáticas, está sendo cada vez mais frequente no meio científico. A neurociência, como uma área emergente na contemporaneidade, é um campo com um vasto conhecimento ainda a serem explorado, e que apresenta comportamentos físicos possíveis de serem modelados, visando uma melhor compreensão.

O estudo do encéfalo é tão antigo quanto a própria ciência (BEAR et al., 2017). Ao longo da história, médicos, cientistas e filósofos como Platão, Aristóteles e Descartes se dedicaram a entender o funcionamento da mente. O termo neurociência foi cunhado por volta de 1970 com o estabelecimento da *Society for Neuroscience* (FIELDS, 2018), e pode ser definido como o campo da ciência que estuda o sistema nervoso, seus componentes e processos, a fim de descobrir seu funcionamento, estrutura, desenvolvimento, temas que envolvem a percepção, a consciência, as emoções, a memória, os sistemas sensoriais, o comportamento humano, os transtornos mentais, entre outros (KANDEL et al., 2014). Sendo assim, a neurociência é complexa e com muitas incógnitas a serem resolvidas (LENT, 2010).

Um dos temas de grande impacto no assunto são as condições anormais que alteram o funcionamento do cérebro e a qualidade de vida das pessoas, entre elas está a epilepsia. Os neurônios normalmente geram sinais elétricos e químicos que atuam em outros neurônios, órgãos e músculos para produzir diversas funções como pensamento, emoção, ação. No entanto, a epilepsia consiste em um distúrbio cerebral crônico, no qual os neurônios enviam sinais errados, provocando convulsões.

As convulsões são divididas em três categorias: espasmos generalizados, focais e espasmos epilépticos. As crises focais originam-se em redes neuronais limitadas a parte de um hemisfério cerebral. As crises generalizadas começam em redes neuronais distribuídas bilaterais. Uma convulsão pode começar focalmente e depois generalizar (STAFSTROM e CARMANT, 2015). Essa é uma condição temporária e reversível do funcionamento do cérebro.

Durante uma convulsão, muitos neurônios enviam sinais ao mesmo tempo,

muito mais rápido que o normal. Essa onda de atividade elétrica excessiva pode causar movimentos, sensações, emoções e/ou comportamentos involuntários. A perturbação da atividade normal das células nervosas pode causar perda de consciência (FERNANDES, 2013).

A epilepsia afeta entre 5 e 10 em cada 1000 pessoas e está associada a comorbidades e mortalidade prematura (BARTMANN e SANDER, 2013). Para propor um tratamento a essa doença, antes é necessário estudá-la. Uma das maneiras de entender como o fenômeno acontece, é por meio de modelagens matemáticas e simulações computacionais, alinhadas com as ferramentas da biomatemática.

Desta forma, para a modelagem de um sistema neural, foi utilizado o modelo FitzHugh-Nagumo (SEGEL e EDELSTEIN-KESHET, 2013), que descreve os comportamentos de excitabilidade e recuperação do estado basal do cérebro quando estimulado. Um dos objetivos do presente artigo é compreender a dinâmica e o comportamento desse modelo, ao implementar dados reais de pacientes com epilepsia, a fim de analisar a eficiência e limitações do modelo.

Os principais motivos de escolha do modelo de FitzHugh-Nagumo foi seu destaque na eficiência computacional e pontos de equilíbrio bem definidos. Além do mais, por se tratar de um estudo inicial de comparação de modelo e dados reais, é interessante um modelo simples para análise primária - fator que também é apresentado pelo FitzHugh-Nagumo.

O presente trabalho tem, então, por objetivo a utilização de ferramentas computacionais e matemáticas para a aplicação no entendimento e aprimoramento da modelagem matemática de doenças neurológicas de caráter excitatório e inibitório com equações diferenciais, como as que implicam na ocorrência de crises epiléticas.

Nesse sentido, tendo por base o modelo de FitzHugh-Nagumo, que conforme as pesquisas realizadas apresenta-se como um modelo promissor, busca-se fazer a análise dimensional e análise de pontos de equilíbrio, visto sua importância pensando em estimulação cerebral, e simulação a partir de alguns dados eletrofisiológicos, obtidos da literatura (Allen Brain Atlas), em que foi catalogado dados eletrofisiológicos de tecidos neuronais doados por pacientes que sofrem de ataques epiléticos pertinentes para se realizar uma simulação do modelo.

## 2 Preliminares

### 2.1 O Modelo

O modelo de FitzHugh-Nagumo consiste em duas equações diferenciais, sendo uma delas uma equação diferencial não linear que simula um sistema submetido a um estímulo, posteriormente retornando ao seu estado estável (SEGEL e EDELSTEIN-KESHET, 2013) e a outra sendo referente à recuperação. Considerando um estímulo acima do limite, a perturbação cresce rapidamente e extensivamente por um certo período de tempo, mas eventualmente cessa. Esse modelo considera duas variáveis, uma de excitação, denominada  $x$ , que se altera rapidamente, e outra de recuperação, definida como  $y$ , que muda lentamente e neutraliza a excitação. A taxa de mudança de  $x$  é definida por uma cinética cúbica, enquanto que a de  $y$  é definida por uma cinética linear.

As equações dependentes são apresentadas em (2.1) e (2.2).

$$\frac{dx}{dt} = c \left[ x - \frac{1}{3}x^3 - y + j \right], \quad (2.1)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{1}{c} [x + a - by], \quad (2.2)$$

em que  $j$  representa um estímulo excitatório quando positivo, havendo injeção de corrente, ou inibitório quando negativo,  $a$ ,  $b$  e  $c$  são parâmetros positivos, e para um  $c \gg 0$  tem-se uma excitação muito grande, em contrapartida, a taxa de recuperação decai drasticamente para o mesmo período observado.

Com o propósito de uma aplicação neuronal, os termos presentes na equação podem ser definidos por:

- $x$  = voltagem
- $y$  = peak downstroke. É o tamanho entre o pico e o ponto mais baixo.
- $j$  = estímulo
- $c$  = index de adaptação.
- $a$  = resistência do sistema
- $b$  = rheobase. É a amplitude de corrente mínima que gerou alguma resposta.

Sendo que os termos  $a$ ,  $b$  e  $c$  sempre assumimos como positivos.

No que se refere as unidades de medida dos termos utilizados, têm-se as seguintes:

- Em milivolts ( $mV$ ), o termo  $x$  e o  $y$ ;
- $b$  representado na unidade de pico Ampère ( $pA$ ), o que equivale a  $10^{-12}$  A;
- O  $j$  é representado por pico Ampère por segundo ( $pA/s$ );
- A resistência,  $a$ , mede-se em Mega Ohm( $\Omega$ ), equivalente a  $10^6\Omega$ ;
- A constante  $c$  não apresenta unidade de medida.

Já em comparação com outros modelos na mesma área que também descrevem comportamento oscilatório, como o modelo de Hodgkin-Huxley, o modelo de FitzHugh-Nagumo apresenta-se como uma opção menos complexa e mais compreensível, sem comprometer sua capacidade descritiva, e sendo mais generalista.

Com o interesse em testar a modelagem para um caso em que os fenômenos de excitação e de recuperação das células neuronais não seguem o padrão usual, apresentando anomalias e, sendo assim, configurando uma patologia, foram coletados e utilizados dados eletrofisiológicos referentes a casos de epilepsia.

Com eles, espera-se visualizar como o modelo se comporta, como ele descreve esses casos atípicos e analisar o que poderia ser melhorado nessas situações de condições diferentes.

## 2.2 Isóclinas

Um ponto muito importante de se analisar matematicamente sobre um sistema é o seu comportamento, especialmente sua estabilidade e valores assumidos conforme variam-se as componentes.

Para isso, pensando em um sistema de equações diferenciais ordinárias, as isóclinas (ou *nullclines*), que são retas ou curvas que apresentam mesma inclinação quando comparadas com outras, de crescimento nulo, podem ser encontradas. Assim, as derivadas, que normalmente são em relação ao tempo, são iguais a zero, permitindo que se encontre a lei da reta ou curva que descreva o comportamento. Sabendo que para satisfazer o sistema, todas as

equações têm que ser satisfeitas, os pontos de equilíbrio podem ser encontrados na intersecção dessas retas ou curvas.

### 3 Metodologia

#### 3.1 Pontos de Equilíbrio

Visto que se tem um sistema de equações diferenciais ordinárias, para o cálculo dos pontos de equilíbrio desse modelo, o primeiro passo foi igualar as equações diferenciais a 0. Assim,

$$\frac{dx}{dt} = 0 \Rightarrow c[x - \frac{1}{3}x^3 - y + j] = 0 \quad (3.3)$$

$$\frac{dy}{dt} = 0 \Rightarrow \frac{1}{c}[x + a - by] = 0 \quad (3.4)$$

Começando pela equação ((3.4)), obtém-se que:

$$\frac{1}{c}[x + a - by] = 0$$

$$x + a - by = 0$$

$$x + a = by$$

$$y = \frac{x}{b} + \frac{a}{b}$$

Com ela, chega-se à isóclina horizontal do sistema (*y nullcline*), cuja configuração é dada por uma reta, com uma inclinação  $\frac{1}{b}$  e uma intersecção em  $-a$  do eixo x (quando  $y = 0$ ), bem como outra em  $\frac{a}{b}$  no eixo y (quando  $x = 0$ ).

Além disso, calculando para ((3.3)), a fim de se encontrar a isóclina vertical (*x nullcline*), tem-se:

$$c[x - \frac{1}{3}x^3 - y + j] = 0$$

$$x - \frac{1}{3}x^3 - y + j = 0$$

$$y = -\frac{1}{3}x^3 + x + j$$

Como um primeiro ponto a ser notado, tem-se que a constante  $c$  não aparece em nenhuma equação das isóclinas, assim, não afeta o formato delas. Analisando suas particularidades, essa equação apresenta intersecção no eixo y

( $x=0$ ) quando  $y = j$ . Além disso, sua inclinação pode ser verificada a partir do cálculo da derivada de  $y$  em relação a  $x$ :

$$\frac{dy}{dx} = -\frac{3}{3}x^2 + 1 = -x^2 + 1$$

Com a finalidade de se encontrar os pontos críticos, pode-se igualar  $\frac{dy}{dx} = 0$ .

$$-x^2 + 1 = 0$$

$$x^2 = 1$$

$$x = \pm\sqrt{1} = \pm 1$$

Tendo encontrado tais pontos, busca-se definir qual é o ponto de mínimo e qual é o de máximo. Para isso, um cálculo baseado na segunda derivada pode ser realizado e analisado para cada valor de  $x$ . Caso dê um valor positivo, o ponto é classificado como de máximo; caso seja negativo, de mínimo; e igual a 0 é um ponto de inflexão.

$$\frac{d^2y}{dx^2} = -2x.$$

Para  $x = 1$ ,

$$\frac{d^2y}{dx^2} = -2. \quad (3.5)$$

Logo, por ser negativa, é um valor de mínimo.

Para  $x = -1$ ,

$$\frac{d^2y}{dx^2} = 2.$$

Portanto, esse é um ponto de mínimo.

Para que o sistema seja satisfeito, é necessário que ambas as equações,  $\frac{dx}{dt}$  e  $\frac{dy}{dt}$ , sejam satisfeitas. Para isso, é necessário plotar essas linhas obtidas e a intersecção entre elas fornece o ponto de equilíbrio. O resultado é descrito mais adiante.

### 3.2 Os dados

Para essa simulação, foi utilizado o banco de dados de eletrofisiologia de células neuronais experimentais de seres humanos, provido, abertamente, pelo Allen Institute - uma instituição sem fins lucrativos de pesquisa em biociências, localizada em Seattle (EUA). A partir dele, teve-se acesso a dados de: corrente aplicada como estímulo aos neurônios; resposta celular, em voltagem; quantidade de picos pelo tempo; taxas de ativação; potencial de repouso; resistência; além de localização do neurônio; idade do paciente; e, até mesmo, dados morfológicos; entre outros. ((Allen Brain Atlas, 2017))

Visando compreender todas as informações à disposição, foi feito um estudo da documentação referente aos dados disponíveis. Verificou-se que as medições para amostras humanas foram feitas a partir de fatias de tecido humano cerebral doado de neurocirurgias, as quais passaram por intenso processo de preparação. O procedimento para obtê-los variou entre métodos de *voltage clamp* e *current clamp* - em que se fixou a voltagem e a corrente, respectivamente, para se detectar a corrente através da membrana celular e a voltagem transmembrana resultante de atividade de canais iônicos - bem como diferentes formas de onda de estímulo, para se analisar diferentes propriedades e taxas eletrofisiológicas. Além disso, de acordo com a documentação do Allen Brain Atlas, disponível em (Atlas, 2017), várias características foram calculadas para cada potencial de ação - a primeira propriedade a se analisar dos dados, visto sua importância no contexto de estímulo neuronal. Os valores mínimos e máximos foram obtidos a partir do traço de tensão original e, para a maioria dos valores, foram extraídos um valor de tensão e um valor de tempo.

Algumas das variáveis são:

- *Action potential peak*: Valor máximo do potencial de membrana durante o potencial de ação, entre o limiar do potencial de ação e o momento do próximo potencial de ação ou final da resposta.
- *Action potential trough*: Valor mínimo do potencial de membrana no intervalo entre o pico e o momento do próximo potencial de ação.
- *Action potential fast trough*: Valor mínimo do potencial de membrana no intervalo de 5ms após o pico.
- *Action potential slow trough*: Valor mínimo do potencial de membrana no intervalo de 5ms após o pico até o momento do próximo potencial de



ação. Se o tempo entre o pico e o próximo potencial de ação fosse inferior a 5ms, esse valor era idêntico ao vale rápido.

- *Time of the slow trough*: Razão entre o intervalo de tempo entre o pico do potencial de ação e o *slow trough* e o intervalo de tempo entre o pico do potencial de ação e o próximo potencial de ação.
- *Action potential height*: A altura do potencial de ação foi definida como a diferença entre o pico do potencial de ação e o vale do potencial de ação.
- *Action potential full width*: A largura total do potencial de ação foi definida como a largura a meia altura. Os pontos no traço de tensão em cada lado do pico que correspondiam à metade da altura do potencial de ação foram identificados, e a largura foi definida como o intervalo de tempo entre esses pontos.
- *Action potential peak upstroke*: O valor máximo de  $dV/dt$  entre o limite e o pico do potencial de ação.
- *Action potential peak downstroke*: O valor mínimo de  $dV/dt$  entre o pico e o vale do potencial de ação.
- *Upstroke/downstroke ratio*: A razão entre os valores absolutos dos picos ascendente e descendente do potencial de ação

A Figura 1 ilustra os pontos mencionados nas variáveis para um potencial de ação único.

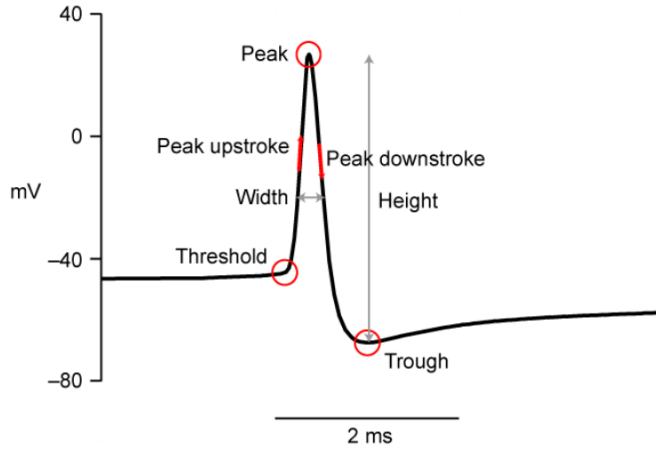


Figura 1: Regiões importantes para o cálculo de algumas variáveis considerando o potencial de ação. Fonte: (Atlas, 2017).

Após toda essa análise do que poderia ser usado, foi escolhido os dados de voltagem para a variável de excitação  $x$ , o respectivo estímulo para o parâmetro correspondente  $j$ , *peak downstroke* como a recuperação  $y$ , o potencial de repouso - para se verificar o ponto de equilíbrio -, o index de adaptação como o  $c$  - já que indica a taxa com que a ativação acelera ou diminui durante o estímulo -, a resistência como  $a$  e a *rheobase* como o  $b$ .

Assim, os dados baixados foram processados utilizando o Jupyter Notebook, interpretador da linguagem Python versão 3.9.7. Para visualização e tratamento de dados foi utilizada a biblioteca Pandas. O banco de dados do Allen Institute for Brain Science continha 2333 objetos e 54 atributos. Verificou-se que havia outras doenças (como tumor), além da epilepsia, bem como células NaN. Sendo assim, foi gerado um novo *dataframe* removendo outras doenças e dados faltantes, obtendo ao final 350 objetos e 35 atributos quantitativos e qualitativos).

O algoritmo implementado neste estudo pode ser acesso por meio do link <https://colab.research.google.com/drive/1gP2SufmNslyaTiDo3k0LUnJcJpeqMTuk?usp=sharing#scrollTo=jsY4jZeSSuAS>.

## 4 Resultados

Antes de serem definidas as variáveis, foi aplicada a correlação de Pearson (Figura 2) que apresentou o maior grau de dissimilaridade entre as variáveis  $ef\_ri$ , que corresponde a resistência apresentada pela membrana celular de um neurônio ao fluxo de íons, separando as cargas elétricas dentro e fora da célula, e a  $ef\_threshold\_i\_long\_square$  que é uma medida associada ao limiar de disparo durante um experimento de *long square*, um tipo específico de estímulo elétrico aplicado durante um experimento para estudar a resposta elétrica de um neurônio.

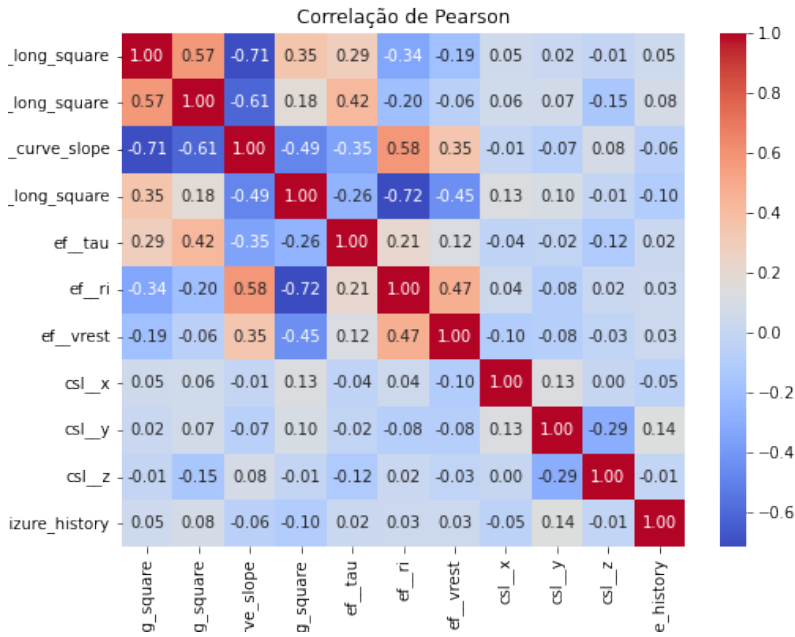


Figura 2: Correlação de Pearson aplicada às variáveis quantitativas dos dados eletrofisiológicos de pacientes com epilepsia.

De acordo com a Lei de Ohm, a corrente que flui por um componente capaz de limitar a carga elétrica é proporcional à tensão aplicada e inversamente proporcional ao valor de sua resistência. Entendendo que para haver um estímulo, a corrente aplicada deve ser maior do que a resistência da membrana neuronal, o valor de  $j$  na equação foi obtido pela razão entre

$ef\_threshold\_i\_long\_square$  e  $ef\_ri$ .

O gráfico apresentado na Figura 3 expressa o comportamento de um neurônio durante um período de excitabilidade para três condições iniciais diferentes.

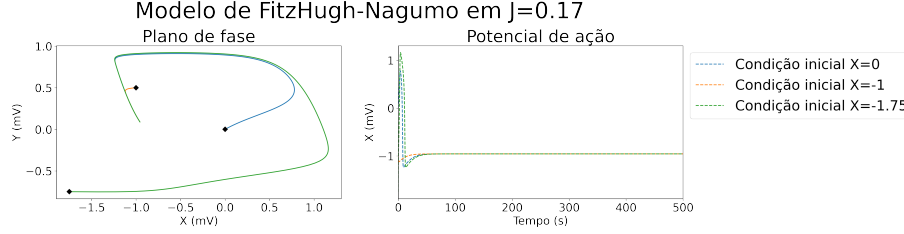


Figura 3: Plano de fase e potencial de ação no modelo de FitzHugh-Nagumo para um estímulo de  $J=0.17\text{pA/s}$  em três condições iniciais distintas.

Nesse gráfico, é possível observar as regiões bem características do *threshold* e *trough* que foram ilustradas na Figura 1, bem como o achatamento do pico no limite da excitação. O modelo de fato demonstra que quanto o potencial de ação está acima de um certo limiar, ocorre uma excitação, e o potencial de membrana aumenta rapidamente, em contrapartida, quando esse potencial está abaixo do limiar, ocorre uma inibição, e o potencial de membrana diminui gradualmente. Outra constatação, é que após o período de disparo da corrente elétrica há uma estabilização e a membrana entra em um estado quiescente.

O comportamento observado pode ser comparado com o estímulo de  $50\text{pA/s}$  para o mesmo paciente, cujo valor foi obtido experimentalmente, como mostra a Figura 4.

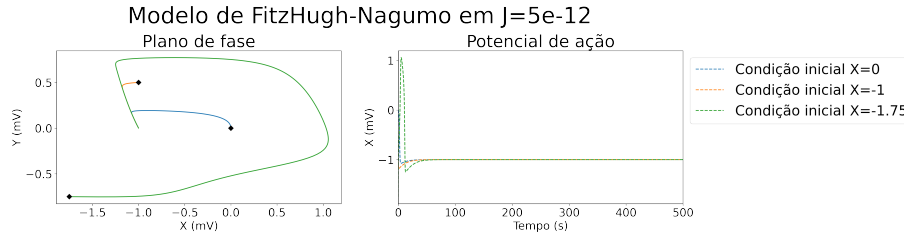


Figura 4: Plano de fase e potencial de ação no Modelo de FitzHugh-Nagumo para um estímulo de  $J=0.17\text{pA/s}$  em três condições iniciais distintas.

Observa-se que para a condição inicial  $X = -1.75$ , o gráfico se aproxima

bem do comportamento esperado, e isso está relacionado com os parâmetros  $a$ ,  $b$  e  $c$  do modelo, pois para que apresente esse comportamento, os parâmetros devem obedecer às condições  $1 - \frac{2b}{3} < a < 1, 0 < b < 1, eb < c^2$ , conforme os estados de equilíbrio para o intervalo especificado.

Para um estímulo maior, por exemplo, quando  $j = 1.5$ , essa excitação se estende para todo o intervalo de tempo, apresentando um comportamento oscilatório constante, como mostra a Figura 5.

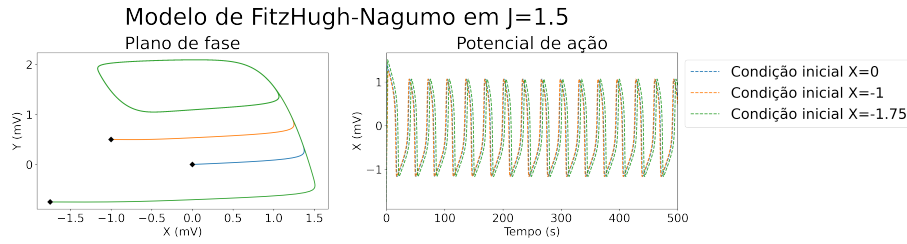


Figura 5: Plano de fase e potencial de ação no modelo de FitzHugh-Nagumo para um estímulo de  $J=1.5\text{pA/s}$  em três condições iniciais distintas.

Dependendo dos parâmetros configurado, é possível obter diferentes tipos de pontos de equilíbrio, como um ponto estável, instável ou um ponto de foco. Nos planos de fase apresentados, verifica-se que as trajetórias se comportam como órbitas ao longo do tempo, convergindo para um ponto estável. Isso pode ocorrer quando as não linearidades nas equações do modelo estabilizam o sistema em torno do ponto de equilíbrio. Isso resulta em uma dinâmica na qual as soluções convergem para esse ponto em resposta a diferentes condições iniciais ou estímulos.

Além disso, é possível identificar no plano de fase a isóclina vertical, representada por uma curva que mostra as regiões onde a entrada de corrente é equilibrada pelas não linearidades na equação, e isóclina horizontal que mostra onde a recuperação da membrana é equilibrada pela combinação do potencial de membrana e a constante de recuperação. O ponto de equilíbrio é estabelecido quando ambas se cruzam, como pode ser observado no gráfico 6.

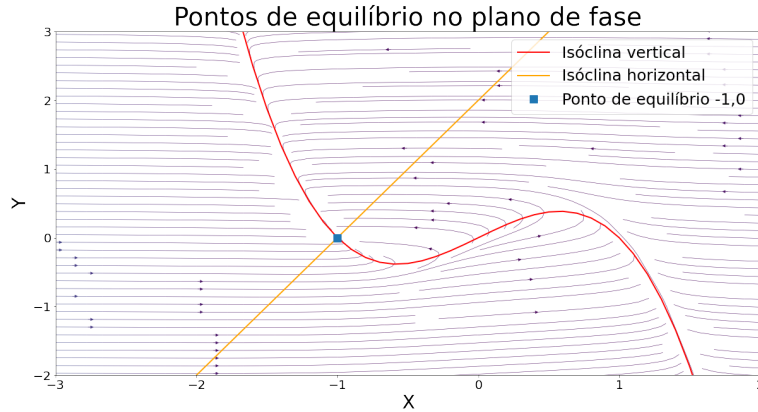


Figura 6: Plano de fase no modelo de FitzHugh-Nagumo.

Esse gráfico condiz com o que foi verificado na literatura e é fundamental para analisar a estabilidade dos pontos de equilíbrio e a resposta do sistema a diferentes entradas de corrente.

## 5. Conclusões

Com os resultados obtidos, pode-se concluir que a aplicação de técnicas computacionais à modelos matemáticos para a descrição de equação diferenciais ordinárias aplicadas às doenças neurais de caráter excitatório e inibitório é satisfatória e possui grande potencial para o aprimoramento e expansão de modelos já existentes, bem como melhor ajuste desses a problemas com dados reais.

## 6 Perspectivas futuras

A análise de dimensionalidade de uma equação, diz muito sobre o que esta equação fornece e se ela está corretamente formulada, no que se refere a suas unidades de medida. As equações apresentadas no decorrer deste trabalho, podem ser aplicadas para outras modelagens que não especificamente neurológicas, abrindo espaço para que outras componentes sejam integradas em sua equação.

No estudo em análise, foram definidos os parâmetros  $a$  e  $b$  como resistência do sistema e rheobase, respectivamente, visto o contexto de trabalho voltado ao comportamento neural.

Entretanto, para verificar a viabilidade da equação e dos parâmetros escolhidos, é necessário realizar a análise dimensional. Com isso, a implementação de um algoritmo de redes neurais, que verifica as unidades de medida da equação, para assim encontrar quais são os melhores parâmetros válidos de serem integrados na equação, é imprescindível.

Desta forma, a escolha dos parâmetros pode ser otimizada e, assim, a possibilidade de melhorar o modelo de forma a descrever mais precisamente o sistema é fundamental e prestará grande contribuição ao avanço dos estudos biológicos.

## Agradecimentos

O grupo gostaria de agradecer ao Prof. Vinícius Wasques pela orientação durante a realização desse trabalho, pois somente com sua direção e sugestões de melhorias foi possível realizá-lo.

## Referências

- Allen Brain Atlas (2017). Cell Feature Search. Disponível em [https://celltypes.brain-map.org/data?donor\\_\\_species=Homo%20Sapiens](https://celltypes.brain-map.org/data?donor__species=Homo%20Sapiens). Acesso em: 30/10/2023.
- Atlas, A. B. (2017). Documentation: Allen cell types database. Technical report, Allen Institute, Seattle/EUA.
- BARTMANN, A. P. e SANDER, J. W. (2013). Epilepsy treatment: a paradigm shift is urgently need. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 71:180–182.
- BEAR, M., CONNORS, B., e PARADISO, M. (2017). *Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso*. Artmed Editora.
- FERNANDES, M. J. d. S. (2013). Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. *Estudos Avançados*, 27:85–98.

- FIELDS, R. D. (2018). The first annual meeting of the society for neuroscience, 1971: Reflections approaching the 50th anniversary of the society's formation. *The Journal of Neuroscience*, 38(44):9311–9317.
- KANDEL, E., SCHWARTZ, J., JESSELL, T., SIEGELBAUM, S., e HUDSPETH, A. (2014). *Princípios de Neurociências - 5.ed.* AMGH Editora.
- LENT, R. (2010). *Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de Neurociências.* Atheneu, São Paulo.
- SEGEL, L. e EDELSTEIN-KESHET, L. (2013). *A Primer in Mathematical Models in Biology.* Other Titles in Applied Mathematics. Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM, 3600 Market Street, Floor 6, Philadelphia, PA 19104).
- STAFSTROM, C. E. e CARMANT, L. (2015). Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(6):a022426.