

USING SMART EEG ANALYTICS TO PERSONALIZE TREATMENT FOR MEDICALLY

REFRACTORY EPILEPSY

Sridevi Sarma Institute for Computational Medicine Department of Biomedical Engineering Department of Neurology Johns Hopkins University



Disclosure: President and Cofounder of Neurologic Solutions



CLINICAL PROBLEM



• 60M people suffer from epilepsy

• Over 30% of patients are medically refractory

- Seizures start in the Epileptogenic Zone (EZ), and when focal can be treated with surgery or electrical stimulation
- Both treatments require accurate identification of the EZ

• Surgical success rates average 50%, even after large brain regions are removed

LOCATING EZ NON-INVASIVELY IS TOO COARSE, CAN ONLY PINPONT EZ HEMISPHERE

MRI



Scalp EEG data is too noisy to precisely locate



SCALP EEG

		all and a	/~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	-			and a second
		-	manyhaipapapa	and shares have been been been been been been been be	the second second second		
1				and states in the local	the second with the	physician	manne
Address		adden sound a		- free and		·····	
a. I h		Marin		warminter	free contractions of the second	hanner	
		ALL OF THE OWNER	-		from the start		
		W. Annual and	territory where a		mananan		and passifi
And the statement of th		allinend	-		and the second s		
		Ash American		man march			and a second
Lan martine	mumu	Marine and		winner			
Walitan		With Manual	harringener	whenessen	-	Farmer and a second	
and the second s	alithe all	Ung					
Mark Property and		Maril Aurona	Party day Angles and	and Annual Maria	anoutly distant		
	in the life	THE MULLIN	Landes de l	hud	A Life of the		h h h h h h h h
alasta		A Mailenann	housedure	Way work	derin here and a series	www.www.	and a marked a second
del a la ma	us lastere et	Victores		the distant	the states to be states	h	- A - A - market
	dial little sta	and the later	Malandh II.	als a Black	Luc hand white		and all the me
		difference of			an a dir dan rider	a sur as a local	Auto a familie
	Harris Harris	a state bar		ward Nation			
		Lib man	-linearing	hur			
		the house in	and tailes and	hudrunna	-		
	- Hundred	-		-			
A A A A A A A A A A A A A A A A A A A		minum		-	-		
		-		-			
	- illingelle	M.S. Mandadar	the state of the state	And the Rends	-		

LOCATING EZ INVASIVELY IS OFTEN REQUIRED BUT PRONE TO HUMAN ERROR



Clinicians visually inspect hours of EEG data and look for abnormal activity channel by channel.



CLINICAL TEAM ATTEMPTS TO LOCALIZE VISUALLY





CHALLENGES WITH CURRENT PRACTICE

HIGH DEGREE OF PROCESS VARIABILITY	Electrodes must be implanted in the right place
PROLONGED HOSPITAL STAY	Requires days to weeks to observe many seizures
SUBJECTIVE DECISION CRITERIA	No data analytics to interpret signals
OUTCOMES HIGHLY VARIABLE	only 30-70% success
HIGH RISK, HIGH COST	Larger brain area removed to compensate for localization uncertainty; infection risk; \$200,000 per treatment

OUR SOLUTION



FRAGILITY MAP AGREES WITH CLINICIAN SUCCESSFUL OUTCOME





- O': OrbitoFrontal G': Anterior Cingulate X': Mid Cingulate F': Fronto polar L': Lesion?
- N': Sup Frontal gyrus



Targeted laser ablation

FRAGILITY MAP DISAGREES WITH CLINICIAN FAILED OUTCOME





9

FRAGILITY MAP DISAGREES WITH CLINICIAN FAILED OUTCOME





FRAGILITY MAP AGREES WITH CLINICIAN SUCCESSFUL OUTCOME





onset



late spread



HOW DOW WE COMPUTE A HEAT MAP FROM EEG?

Electrode Channels





EEG NETWORK IS "BALANCED" IN HEALTH



๚๛๚๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛
ull date for a fair for a fair for and fair for the streng of a same server of a streng of the for the streng of t
~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
alartik an diter a hardeline and for an all the second and a second
htter performation of the state
าปกร้างไปขึ้น ที่สามารถในการสามาร์ สามาร์ สามาร์ สามาร์ สามาร์ สามาร์ สามาร์ สามาร์
and the set of the set

## EEG NETWORK IS "IMBALANCED" IN EPILEPSY



## Connections at one or more nodes change due to cell death, cell proliferation, inflammation, etc.



#### FRAGILE NODES CAUSE THIS IMBALANCE



• Fragility of node *i* is equal to the smallest amount of change in connections to its neighbors to cause network imbalance

• We will compute fragility of each node from EEG recordings via an EEG network model

#### EEG NETWORK MODEL

**EEG Electrode Implantation** 



 $x_2(t) \xrightarrow{A_{32}} x_3(t+1)$ 

Intracranial EEG Recordings



**Dynamical Systems Model** 

(for each 500 msec window)

high

low

fragility





 $\boldsymbol{x}(t+1) = \begin{bmatrix} A_{11} & \cdots & A_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{n1} & \cdots & A_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix}$ 

Fragility of each node in window:

16

## EEG NETWORK MODEL

**EEG Electrode Implantation** 



 $x_2(t) \xrightarrow{A_{32}} x_3(t+1)$ 

Intracranial EEG Recordings



**Dynamical Systems Model** 

(for each 500 msec window)





 $\boldsymbol{x}(t+1) = \begin{bmatrix} A_{11} & \cdots & A_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{n1} & \cdots & A_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix}$ 

Fragility of each node in window:

high fragility

17

## EEG NETWORK MODEL

**EEG Electrode Implantation** 



 $x_2(t) \xrightarrow{A_{32}} x_3(t+1)$ 

Intracranial EEG Recordings



**Dynamical Systems Model** 

(for each 500 msec window)





 $\boldsymbol{x}(t+1) = \begin{bmatrix} A_{11} & \cdots & A_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{n1} & \cdots & A_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix}$ 

Fragility of each node in window:



#### FROM EEG TO FRAGILITY MAP

**Electrode Channels** 





#### HOW DO WE COMPUTE FRAGILITY FROM A MODEL?





#### COMPUTING FRAGILITY FROM EEG FOR N NODES

1. Estimate A in each 500msec EEG window

$$\begin{bmatrix} x_1(t+1) \\ \vdots \\ x_n(t+1) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix}$$



2. For each A matrix, add perturbation to column i

$$\begin{bmatrix} x_1(t+1) \\ \vdots \\ x_n(t+1) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} + \Delta_1 & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} + \Delta_n & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix}$$

3. Optimize over an nx1  $\Delta$  vector to find smallest norm to destabilize A+  $\Delta$  (seizure)  $\min \|\Delta\|_2$ <br/>s.t.  $x(t+1) = (A + \Delta)x(t)$  unstable

- 4. Repeat steps 2 and 3 for each node up to node n
- 5. Move to next 500 msec window and go to step 1



**Hypothesis:** The most *fragile* nodes in the epileptic network correspond to the epileptogenic zone (EZ).

#### MULTI-CENTER RETROSPECTIVE STUDY





**Cleveland Clinic** 



University of Miami Hospital





#### **EVALUATING HEATMAPS**



*Conjecture*: Confidence statistics (CS) will be higher for success and lower for failures

#### **EVALUATING HEATMAPS**



Confidence in a clinically annotated EZ is a way of comparing spatiotemporal feature maps in a systematic way.

#### FRAGILITY EFFECT SIZE DIFFERENCES BETWEEN OUTCOMES



#### FRAGILITY OUTPERFORMS ALL PROPOSED EEG FEATURES







# Fragility Map



#### Raw EEG



#### ACKNOWLEDGEMENTS

Adam Li, PhD Candidate





#### Jorge Gonzalez-Martinez MD PhD





**Cleveland Clinic** 

Nathan Crone, MD Stan Anderson, MD PhD Jennifer Hopp, MD Iahn Cajihas, MD PhD Juan Bulacio, MD Kareem Zaghloul, MD PhD Sara Inati, MD







#### FRAGILITY RATIO PREDICTS OUTCOMES



ROC-Curve N=27 P=27 UMMC, CC, JHH N=91 P=27 0 1.0 35 30 0.8 FR Between CEZ and OEZ 0. 5.1 FR Between CEZ and OEZ True Positive 6.0 standard care operating point 10 0.2 5 ÷ 0.0 ROC Curve (AUC = 0.94) 0 0.0 0.2 fail 0.4 0.6 0.8 1.0 succ False Positive







#### FRAGILITY EFFECT SIZE DIFFERENCES BETWEEN OUTCOMES

33

#### **Title goes here**

#### Observation 1: seizure occurs in an *unstable* network

#### **Non-Seizure**



an fer an en fer an en fer an fer an fer an fer an en fer en fer an en fer en fer an en
dial for the second s NA region second
ning period specified and the second second second second specified and a second second specified and specified and specified and specified and specified and specified and specified specified and specified specified and specified specif
angle of the shipping of the states and states and states and states of the particular states and sta







#### **Title goes here**

Observation 2: Destabilization occurs when neural coupling alters



#### **Title goes here**

Observation 2: *Destabilization* occurs when neural coupling alters


#### Observation 2: *Destabilization* occurs when neural coupling alters



Changes in coupling between neuronal populations (**network nodes**) translates functionally seizures (**instability**)





Model seizures as emergent phenomena from functional perturbations







Structured perturbation problem

$$x(t+1) = (A + \mathsf{D})x(t)$$

 $\widehat{\Delta}(\lambda) = \underset{\Delta \in \Lambda}{\operatorname{argmin}} \{ \|\Delta\|_2 \mid \exists i : \lambda_i(A + \Delta) = \lambda, \forall i : \lambda_i(A) \neq \lambda, i \in 1 \dots N, A \in \mathbb{R}^{N \times N} \}$ 

perturbation on ith column

$$\Delta = \begin{bmatrix} \dots & 0 & \Gamma & 0 & \dots \\ & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \qquad ||\hat{D}|| = \text{fragility of } i^{\text{th}} \text{ node}$$

$$\widehat{\Delta}(\lambda) = \underset{\Delta \in \Lambda}{\operatorname{argmin}} \{ \|\Delta\|_2 \mid \exists i : \lambda_i(A + \Delta) = \lambda, \forall i : \lambda_i(A) \neq \lambda, i \in 1 \dots N, A \in \mathbb{R}^{N \times N} \}$$

$$(A + \Gamma e_k^T) v = \lambda v \qquad \Delta = \begin{bmatrix} \cdots & 0 & \Gamma & 0 & \cdots \\ |A - \lambda I + \Gamma e_k^T| = 0 & & |I + (A - \lambda I)^{-1} \Gamma e_k^T| = 0 \\ |I + (A - \lambda I)^{-1} \Gamma e_k^T| = 0 & & \text{Column} \\ \Gamma^T (A - \lambda I)^{-T} e_k = -1 & & \text{Perturbation} \end{bmatrix}$$

$$\min_{\Delta \in \Lambda} \|\Delta\|_2 \Leftrightarrow \min_{k} \{ \|\Gamma(k)\|_2 \mid \boldsymbol{e}_{\boldsymbol{k}}^T (A - \lambda I)^{-1} \Gamma = -1 \} \quad \text{Least Squares!}$$

EZ can be localized via fragility analysis (on non-seizure data)

**Hypothesis:** The most *fragile* nodes in the epileptic network correspond to the epileptogenic zone.



# Localization with fragility maps





# FRAGILITY OF CLINICAL EZ VERSUS REST



Hypothesis: Fragility ratio (FR) is high for successes and low for failures

# A high-level summary of clinical localization









10.0 12.5 15.0 17.5

20.0

2.5

5.0

7.5

0.0

50

1.0





RAD2	how when he we have a second when the second when the second seco
RAD3	Marine Mari
RAD4	minimum minimum Monthewant
RAD5	man
RAD6	man man man man min man man man man man man man man man ma
RAD7	man the second when the second
RHD1	Mun Mar
RHD2	Manumum han han han han han han har
RHD3	man have have have have have have have
RHD4	man man man man man have have been and have a second of the second of th
RHD5	Manus Marine Ma
RHD6	and the second and the second and the second and the second
RHD7	www.www.www.www.www.www.www.
RHD8	Month and a second a second and a second a secon
RHD9	
RTG29	man Mun Mun Mun Mun Mun Mun Mun Mun Mun Mu
RTG30	monthe manufacture and the second and the second se
RTG31	when my many more when the second when the second s
RTG32	warman
RTG40	man
RTG48	ment when we

# Patient_34

F

L

G

O': OrbitoFrontal G': Anterior Cingulate X': Mid Cingulate F': Fronto polar L': Lesion?

N': Sup Frontal gyrus

L'3	
L'4	
<b>X'1</b>	
X'2	
X'5	
X'10	
X'11	
X'12	
X'13	
X'14	
	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$









20.0





#### Time (secs)

# Patient_34



O': OrbitoFrontal

G': Anterior Cingulate

X': Mid Cingulate

F': Fronto polar

L': Lesion?

N': Sup Frontal gyrus







# HFO rate of successful patient outcome with lesion



![](_page_58_Figure_0.jpeg)

![](_page_58_Figure_1.jpeg)

# Patient_34

![](_page_59_Picture_1.jpeg)

O': OrbitoFrontal

G': Anterior Cingulate

X': Mid Cingulate

F': Fronto polar

L': Lesion?

N': Sup Frontal gyrus

![](_page_59_Picture_8.jpeg)

![](_page_60_Figure_0.jpeg)

![](_page_60_Figure_1.jpeg)

![](_page_60_Figure_2.jpeg)

# Effect size differences between outcomes within a complexity

![](_page_61_Figure_1.jpeg)

62

# **Clinical population summary**

Center	UMH	NIH	UMMC	JHH	СС	Total
# Ictal Patients	5	14	7	4	61	91

Center	UMH	NIH	UMMC	JHH	СС	Total
# Interictal Patients	5	3	0	2	45	55

![](_page_62_Figure_3.jpeg)

# Does it matter across factors that may not vary with epilepsy?

![](_page_63_Figure_1.jpeg)

# Ictal matched results with interictal data

![](_page_64_Figure_1.jpeg)

# Interictal results using HFOs

![](_page_65_Figure_1.jpeg)

# DOES FRAGILITY ADD PREDICTIVE POWER?

![](_page_66_Picture_1.jpeg)

# FRAGILITY IS NOT THE SAME AS CLINICAL EEG SIGNATURES

**High Frequency Oscillations (HFOs)** 

![](_page_67_Picture_2.jpeg)

#### Low Voltage Fast Activity (LVFA)

![](_page_67_Picture_4.jpeg)

![](_page_67_Figure_5.jpeg)

![](_page_68_Picture_0.jpeg)

![](_page_68_Picture_1.jpeg)

# Technology

![](_page_69_Figure_0.jpeg)

![](_page_70_Figure_0.jpeg)

#### Node 1

![](_page_71_Figure_1.jpeg)

₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩ ₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩ ₩₩₩₩	1917 / 1917 1917 1917 194 - 1917 194 1917 / 1917 194 / V. Bridger 1917 / 1917 - 1917 194 / V. Bridger 1917 - 1917 - 1917 - 1917 194 1917 - 1917 - 1917 - 1917 1917 1917 1917	ารสาราชาวารสาราชาวารสาราชาวารสาร สร้างให้การสาราชาวารสาราชาวารสาร สร้างให้การสาราชาวารสาราชาวารสาราชาวารสา สร้างให้การสาราชาวารสาราชาวารสาราช	1444 - 400 - 904 - 905 - 904 - 905 - 905 - 905 - 905 - 905 - 905 - 905 - 905 - 905 - 905 - 905 - 905 - 905 - 90 912 914 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 914 914 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 914 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 914 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 914 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 914 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 914 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 914 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 914 - 90 - 90 - 90 - 90 - 90 914 - 90 - 90 - 90 914 - 90 - 90 914 - 90 - 90 914 -	1 - 400 - 400 - 704 (* 1940) 1 - 404 - 46 - 44 - 46 - 46 1 - 494 - 46 - 46 - 46 1 - 49 - 46 - 46 - 46 1 - 47 - 47 - 47 - 46 1 - 47 - 47 - 47 - 47 - 48 1 - 47 - 47 - 47 - 47 - 48 1 - 47 - 47 - 47 - 47 - 48 1 - 47 - 47 - 47 - 47 - 48 1 - 47 - 47 - 47 - 47 - 48 1 - 47 - 47 - 47 - 47 - 47 - 48 1 - 47 - 47 - 47 - 47 - 47 - 47 - 47 - 4	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
4244-444-444-444-444-444-444-444-444-44	Maring all and an and an and an and an	สู่ได้/ได้ไปกล่างกลางกลางกลางกลางกลางกลางกลางกลางกลางกล	นากุณณาให้เมืองใจมีแนะเก่าสูงมีเห แนะแนะสุดขั้น เมตรีปะมีสุดเสียงมี แนะแนะสุดขั้น เมตรีปะมีสุดเสียงมี	าสาร์กลางสาราราสารกลุ่มสารก กระบาท กระบาท-กระสุรารารารกละเป	฿๛ๅ๚๛๛ๅ๚ๅ๚ๅ๚๚๚๚๚๚๚ ๚๛๚๛๛๛๛๛๛๛๛ ๚๛๚๛๛๛๛๛๛๛๛
4444-444-194694-4446-4476-64994999 4444-444-194694-4446-44994-69 4449-4995-196-24-249949999999-69	1944-1945-1949-1949-1949-1949-1949-1949-	44474544444444444444444444444444444444	1919-1919-1919-1919-1919-1919-1919-191	angeren ander en al anderen aler Angelen ander en al anderen aler Aler ander ander en al anderen aler	Allound and a state of the stat
	langender 170 för den som en som e Som en som en Som en som en		1. 1941-1941-1941-1941-194-194-194 1941-1941-	าสารรถเหตุ เหตุ เหตุ เหตุ เกตุ	244.254.254.254.254.254.254.254.254.254.
Annual States and the second sec					
		24922244444444444444444444444444444444	(1))))))))))))))))))))))))))))))))))))		
++++++++++++++++++++++++++++++++++++++	879-2713884-3448.81497477477 1942-3147244979789791791797 1942-314724-244979791791797 1949-3147912-34-24-24-24-24-24-24-24-24-24-24-24-24-24	denter politika della della La dura della d Interna della d	เห็นรู้จะประวัตรระสุขายรู้จะสารได้เสียง เป็นสูงสารไม่เสียงสารและสารประสาร เป็นสารสารไม่เป็นสารสารประสาร	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	ม่าวการสุดรัสรรม และประวัตรรมสุดรัฐรรม หลังประวัตรรมสุดรัฐรรม หลังประวัตรรมสุดรัฐรรม
สุขายาราชาริสาราชาริสาราชาริสาราชาริสาราชาร พระสาราชาริสาราชาริสาราชาริสาราชาริสาราชาริสาราชา พระสาราชาริสาราชาริสาราชาริสาราชาริสาราชาริสาราชาริ	dioponoriality, diameter for der grafismenen vorsetilgertet, gelge Margerverigtet, austristeren left-startenfloren und föragtver	anfantann-godaniadar anglindenangunadar anglidenangunadar anglaridenal	ไม้การขึ้นสูงกระสุประสุรริกาสสาวที่ สามารถไปของสูงกลูงกลูงไปการปล่างสม การปลายแก่กระการที่สามารถปลายส	ฟระวาทประเทศสารรณสมัย เป็นขณะประเทศสารรณสมัย หมายการแรงสมุทราชการการที่ประเทศ หมายการแรงสมุทราชการการการที่ป	hill - Hosekin 
ารอากระบบความหายางการอากระบบ สารารสีขางสร้างเราสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสา	กรุณารุณารูกรุณาจูกรุณาสมมาณ กรุณารุณารูกรุณาสารกรุณาสารกรุณาสารกรุณา สุขณาสุขารุณารุณาสารกรุณาสารกรุณาจากกรุณ เสาะสุขารุณารุณาสารกรุณาสารกรุณาจากกรุณ	ประกัญหาราชสามารถในการสัมารถสมุณราย การปฏิสามาร์สมุณราย การปฏิสารีญร่างสามารถสมุณราย การปฏิสินให้เห็นรู้ประสามารถสมุณราย การสมุณรายการสมุณราย	มามาระบาทสามาระบาทสามาระบาท สามันระบาทสามาระบาทสามาระบาทสามาระบาท ระบาทสามาระบาทสามาระบาทสามาระบาทสามาระบาทสามาระบาทสามาระบาทสามาระบาทสามาระบ	าร์ไกรมางสาวสาวรับสุมาราวรับสมเสียง สร้างสารารมากรุงสุมารางการสุมาริ การการมากสุมารางสุมารางสมุทรา การการมากสุมารางสุมาราชสุมาราชสุมาราชสุม	estrationality definitions of standard and an annual standard of standard definition and standard and








#### LTV network model accurately reconstructs SEEG data



The most *fragile* nodes in the epileptic network correspond to the epileptogenic zone.



### **OBSERVATION 1: Seizure occurs in unstable network**



#### **Non-Seizure**

#### **STABLE**

#### **Seizure**



#### **UNSTABLE**







Increased excitation in network



Changes in coupling between neuronal populations (network nodes) translates functionally seizures (instability)



### MODEL SEIZURES AS EMERGENT FROM FUNCTIONAL PERTURBATIONS



# STABILITY OF DISCRETE-TIME LTI SYSTEMS



83

# STABILITY OF DISCRETE-TIME LTI SYSTEMS



# STRUCTURED PERTURBATION PROBLEM

 $x(t+1) = (A + \mathsf{D})x(t)$ 

$$\widehat{\Delta}(\lambda) = \underset{\Delta \in \Lambda}{\operatorname{argmin}} \{ \|\Delta\|_2 \mid \exists i : \lambda_i (A + \Delta) = \lambda, \forall i : \lambda_i (A) \neq \lambda, i \in 1 \dots N, A \in \mathbb{R}^{N \times N} \}$$

perturbation on ith column

$$\Delta = \begin{bmatrix} \cdots & 0 & \Gamma & 0 & \cdots \\ & & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

$$|\hat{D}|| = \text{fragility of } i^{\text{th}} \text{ node}$$

# STRUCTURED PERTURBATION PROBLEM

$$\widehat{\Delta}(\lambda) = \underset{\Delta \in \Lambda}{\operatorname{argmin}} \{ \|\Delta\|_2 \mid \exists i : \lambda_i (A + \Delta) = \lambda, \forall i : \lambda_i (A) \neq \lambda, i \in 1 \dots N, A \in \mathbb{R}^{N \times N} \}$$

$$(A + \Gamma e_k^T) v = \lambda v \qquad \Delta = \begin{bmatrix} \cdots & 0 & \Gamma & 0 & \cdots \\ |A - \lambda I + \Gamma e_k^T| = 0 & & \\ |(A - \lambda I)(I + (A - \lambda I)^{-1} \Gamma e_k^T)| = 0 & \\ |I + (A - \lambda I)^{-1} \Gamma e_k^T| = 0 & \\ \Gamma^T (A - \lambda I)^{-T} e_k = -1 & \\ \end{bmatrix}$$

$$\min_{\Delta \in \Lambda} \|\Delta\|_2 \Leftrightarrow \min_{k} \{ \|\Gamma(k)\|_2 \mid \boldsymbol{e}_{\boldsymbol{k}}^T (A - \lambda I)^{-1} \Gamma = -1 \} \quad \text{Least Squares!}$$

### EZ CAN BE LOCALIZED VIA FRAGILITY ANALYSIS ON NONSEIZURE DATA

**Hypothesis:** The most *fragile* nodes in the epileptic network correspond to the epileptogenic zone.



# LOCALIZATION VIA FRAGILITY MAPS

