

深度生物力学引导的插值在关键点基础上的大脑移位配准

Tiago Assis¹, Ines P. Machado^{2,3}, Benjamin Zwick⁴, Nuno C. Garcia¹, and
Reuben Dorent^{5,6}

¹ LASIGE, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, 1749-016 Lisboa,
Portugal

`tassis@lasige.di.fc.ul.pt`

² CRUK Cambridge Centre, University of Cambridge

³ Department of Oncology, University of Cambridge

⁴ Intelligent System for Medicine Laboratory (ISML), School of Mechanical
Engineering, The University of Western Australia, Perth 6009, WA, Australia

⁵ MIND Team, Inria Saclay, Université Paris-Saclay, Palaiseau, France

⁶ Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, CNRS,
Inria, Inserm, AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, F-75013, Paris, France

`reuben.dorent@inria.fr`

摘要 准确补偿脑移位对于在神经外科手术中保持神经导航的可靠性至关重要。虽然基于关键点的配准方法能够应对大的形变和拓扑变化，但它们通常依赖简单的几何插值器来创建密集的位移场，这些插值器忽略了组织生物力学。在这项工作中，我们提出了一种新的深度学习框架，可以从稀疏匹配的关键点估计出密集且物理上合理的脑变形。我们首先使用生物力学模拟生成大量合成脑变形的数据集。然后，训练一个残差 3D U-Net 来将标准插值估计细化为由生物力学指导的变形。在一组大型模拟位移场上的实验表明，我们的方法显著优于传统的插值器，在引入几乎可以忽略的推理计算开销的同时，平均平方误差减少了 50%。代码可在 <https://github.com/tiago-assis/深度生物力学插值器> 获取。

Keywords: 位移插值 · 生物力学建模 · 图像配准 · 物理引导的深度学习

1 介绍

图像配准是图像引导手术中的基础任务，它使术前数据与术中解剖结构的
空间对齐成为可能。在神经外科手术过程中，准确的配准尤为重要，因为
它支持基于术前磁共振成像（MRI）指导外科医生进行导航的系统。然而，

随着手术的进展，由于术中脑变形——通常称为脑移位，由重力、组织切除和脑脊液流失引起 [9]——这些系统的可靠性会下降。

为了补偿脑移位，人们提出了利用术中成像模态（如术中 MRI (iMRI) 和超声 (iUS)）的广泛配准方法，包括基于学习的方法 [6,3,18,19] 和非基于学习的方法 [1,20,24]。这些技术通常通过优化基于强度的相似性度量来对齐术前和术中的图像。然而，在涉及以下挑战性的配准场景中，它们常常遇到困难：(1) 术前与术中模态之间的较大强度分布差异（例如 MRI 到 iUS），(2) 较大的形变，以及 (3) 由于组织切除导致的拓扑变化。

基于关键点的配准方法最近作为一项有竞争力的替代方案获得了关注 [22,10,25,21]。通过依赖稀疏对应关系而非体素级相似性，这些方法对于大变形、部分视野和拓扑变化更具鲁棒性。它们还提供可解释的结果，因为匹配的关键点可以直接可视化和评估。然而，基于关键点的方法通常依赖于简单的几何插值器，如薄板样条或线性模型，将稀疏位移传播到密集的位移场。这些插值器忽略了脑组织的生物力学特性，可能导致不切实际的物理变形。

在这项工作中，我们提出了一种新的深度学习框架，用于从术前和术中图像之间的稀疏匹配关键点估计密集且物理上合理的脑部变形（图 1）。首先，我们使用生物力学仿真构建了一个大规模的合成脑外科变形数据集。其次，我们通过使用 3D SIFT 提取关键点并将其与合成变形中的地面实况位移配对来模拟匹配的关键点。第三，我们开发了一种基于残差 3D U-Net 的深度、生物力学引导插值器，利用术前数据改进标准插值估计。最后，在仿真的脑部变形上进行了大量的实验，结果在位移误差方面显著优于标准插值方法，并且计算开销可以忽略不计。

2 方法

2.1 概述与问题设定

在这项工作中，我们假设可以访问术前 $\text{MRI}_{\text{pre}} \in \mathbb{R}^{D \times W \times H}$ ，其中 D 表示深度， W 表示宽度， H 表示高度，以及一组稀疏的 M 匹配关键点 $\{(\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i)\}_{i=1}^M$ ，其中 $(\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i) \in \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^3$ 分别代表术前和术中空间中的相应 3D 解剖位置。匹配的关键点可以从任何术中成像方式，如 iMRI 或超声，手动或自动获得。在每个关键点 $\mathbf{x}_i$ 处，位移向量 $\mathbf{d}_i = \mathbf{y}_i - \mathbf{x}_i$ 捕捉手术过程中发生的局部脑部位移。我们的目标是估计一个密集的和物理上合理的位移

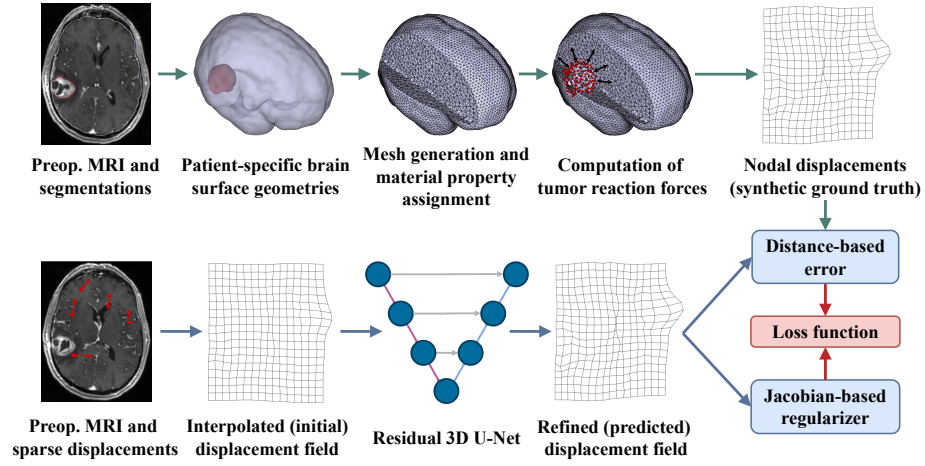


图 1. 所提出的框架概述。一种生物力学模拟使用术前 MRI 和肿瘤及周围结构的关节分割来生成合成的真实位移场。稀疏的术中关键点位移被插值以形成初步估计，该估计通过残差 3D U-Net 进行细化。最终的位移场采用体素级误差和基于雅可比矩阵的正则化损失来进行监督。

场 $\phi \in \mathbb{R}^{3 \times D \times W \times H}$ 来预测手术中的脑部变形。为此，我们提出使用生物力学模拟训练一个深度插值器 f_θ ，该插值器由可学习参数 θ 进行参数化。

2.2 地面真相脑变形数据集

深度插值器 f_θ 的目标是从一组稀疏的 M 位移向量 $\{\mathbf{d}_i\}_{i=1}^M$ 中估计出密集的位移场。由于临床数据中缺乏真实存在的密集变形，我们提出使用通过生物力学模拟生成的合成变形来训练我们的插值器。具体来说，我们利用了 [26] 中引入的生物力学框架，该框架使用无网格拉格朗日显式动力学 (MTLED) 算法 [14] 模拟肿瘤切除引起的脑部变形。这种方法采用总拉格朗日公式和显式时间积分来现实地建模手术中的组织变形。

脑肿瘤数据集。我们使用了 UPENN-GBM 数据集 [2]，该数据集包含来自 $N = 162$ 名新诊断的胶质母细胞瘤患者的术前多参数脑 MRI 和肿瘤分割。对于本研究，我们采用了对比增强 T1 (ceT₁) 扫描作为术前 MRI_{pre}，并包括其手动分割的肿瘤核心。

患者特异性几何。生物力学框架需要特定患者的脑部几何结构，包括肿瘤核心和周围结构的表面：脑实质、脑脊液（CSF）和颅骨。尽管可以使用专用框架 [7,11] 获得存在肿瘤时的脑区分割，但这些方法不会区分 CSF 和颅骨。相反，我们使用 SynthSeg[4]，这是一个不是专门为病理数据设计的工具，在 T_1 图像上进行实质和 CSF 的分割。然后，将这些分割结果与肿瘤核心的分割合并，并通过 3D Slicer[8] 中的“Model Maker”模块转换为三角化表面模型，这是生物力学模拟流水线的主要输入。

生物力学模拟。手术引起的脑变形主要由重力和组织切除驱动。遵循在 [26] 中引入的生物力学框架，我们假设在开颅手术前，大脑处于一个未加载的状态，在这个状态下，重力与颅内液体的浮力达到平衡。开颅手术破坏了这种平衡，原因是压力释放和脑脊液引流导致重力引起的脑变形。

无网格方法使用点云进行空间离散化和四面体积分单元，与传统有限元方法相比简化了网格构建。建立了两个生物力学脑模型：一个包含肿瘤的术前模型，以及一个移除肿瘤节点及其连接以模拟切除腔的术后模型。我们遵循在 [26] 中用于患者 1 的 Ogden 模型的材料参数，这些参数通过模糊组织分类分配，允许概率性组织标记而无需显式分割。实质被建模为近似不可压缩，肿瘤则更硬，其剪切模量是健康组织的三倍，脑脊液被视为高度可压缩以反映液体引流动力学。

然后，通过将产生的不平衡力应用于术前模型来模拟重力引起的变形。为了模拟术后变形，在肿瘤-实质界面计算内部反作用力，并将其以相反方向应用于术后模型。

与原始框架不同，在那里重力向量是手动定义的，我们提出了一种自动估计方法。具体来说，我们从距离肿瘤中心最近的表面点推导出基本重力方向，基于外科医生通常会选择最短路径到达肿瘤的假设。为了考虑患者体位和手术方式的变化，我们通过沿每个空间轴最多扰动 $\pm 10^\circ$ 来生成 K 个可能的重力向量。这导致了数据集 $\mathcal{D}_{\text{total}} = \{(I_{\text{pre}}^{(j)}, \phi_{\text{gt}}^{(k,j)})_{k=1}^K\}_{j=1}^N$ ，其中包含每份 N 术前 MRI 的 K 个不同的位移场。

2.3 合成匹配关键点策略

为了模拟获取稀疏的位移向量集 $M\{\mathbf{d}_i\}_{i=1}^M$ 用于术前 MRI I_{pre} ，我们采取以下策略：(1) 使用广泛使用的 3D SIFT 算法 [5] 从 I_{pre} 中提取关键点，并且 (2) 使用真实合成的位移场 ϕ_{gt} 检索它们相关的位移向量。3D SIFT 算法

能够自动识别出对强度和结构变化具有鲁棒性的解剖学有意义的地标。由于 SIFT 通常会产生数百到数千个关键点，我们从检测到的关键点集中均匀随机采样 M 个关键点。

2.4 深度物理启发插值器

为了设计我们这种深度物理启发的插值器，我们采用了一种去噪方法。给定一组稀疏的位移向量 $\{\mathbf{d}_i\}_{i=1}^M$ ，我们首先使用标准的插值技术(如线性(L)或薄板样条(TPS)插值)来计算初始密集位移场 $\phi_{\text{init}} \in \mathbb{R}^{3 \times D \times W \times H}$ 。然后通过基于术前图像 I_{pre} 条件化的深度插值器 $f_{\theta} : (\mathbb{R}^{D \times W \times H}, \mathbb{R}^{3 \times D \times W \times H}) \mapsto \mathbb{R}^{3 \times D \times W \times H}$ 对这个初步估计 ϕ_{init} 进行优化，以逼近真实位移场 ϕ_{gt} ，即 $f_{\theta}(I_{\text{pre}}, \phi_{\text{init}}) \approx \phi_{\text{gt}}$ 。

训练程序。 深层插值器 f_{θ} 在完全监督下使用合成的真实位移场进行训练。在每次训练迭代中，我们随机抽取一个训练前手术图像 I_{pre} 及其 3D SIFT 关键点和预计算的真实位移场 ϕ_{gt} 。然后，我们抽样一组 M 稀疏位移 $\{\mathbf{d}_i\}_{i=1}^M$ 并使用标准插值技术 (L 或 TPS) 实时计算初始密集位移场 ϕ_{init} 。网络 f_{θ} 被训练以最小化图像域上预测的 $\phi_{\text{pred}} = f_{\theta}(I_{\text{pre}}, \phi_{\text{init}})$ 和真实位移场 ϕ_{gt} 之间的均方误差 (MSE)。为了鼓励非切除脑区的平滑位移，我们引入了一种额外的雅可比行列式正则化项，以在估计的位移场上施加局部方向一致性约束。总损失函数 $\mathcal{L}$ 然后变为：

$$\mathcal{L} \triangleq \|\phi_{\text{pred}} - \phi_{\text{gt}}\|_2^2 + \frac{\lambda_{\text{reg}}}{|\Omega_{\text{healthy}}|} \sum_{\mathbf{x} \in \Omega_{\text{healthy}}} \text{ReLU}(-\det J_{I+\phi_{\text{pred}}}(\mathbf{x})), \quad (1)$$

其中 λ_{reg} 加权正则化项， Ω_{healthy} 表示 非肿瘤脑区，而 $J_{I+\phi_{\text{pred}}}$ 是变形场的雅可比矩阵。ReLU 确保只有负的雅可比行列式被惩罚。

残差网络架构。 受去噪扩散模型 [12] 的启发，这些模型表明学习预测噪声信号中的噪声比直接预测干净信号有更好的性能，我们的网络预测一个残差位移 ϵ_{θ} ，使得 $f_{\theta}(I_{\text{pre}}, \phi_{\text{init}}) = \phi_{\text{init}} + \epsilon_{\theta}(I_{\text{pre}}, \phi_{\text{init}})$ 。残差网络 f_{θ} 是 [17] 的 3D U-Net 架构变体。在每个分辨率级别上，使用带有空间和通道挤压与激励 (SE) 模块 [23] 的残差块。编码器路径中的下采样通过最大池化执行，而解码器路径中的上采样则通过转置卷积实现。来自编码器的相同大小特征图通过逐元素相加而不是拼接与解码器特征合并。该网络包含 4 层分辨率级别，

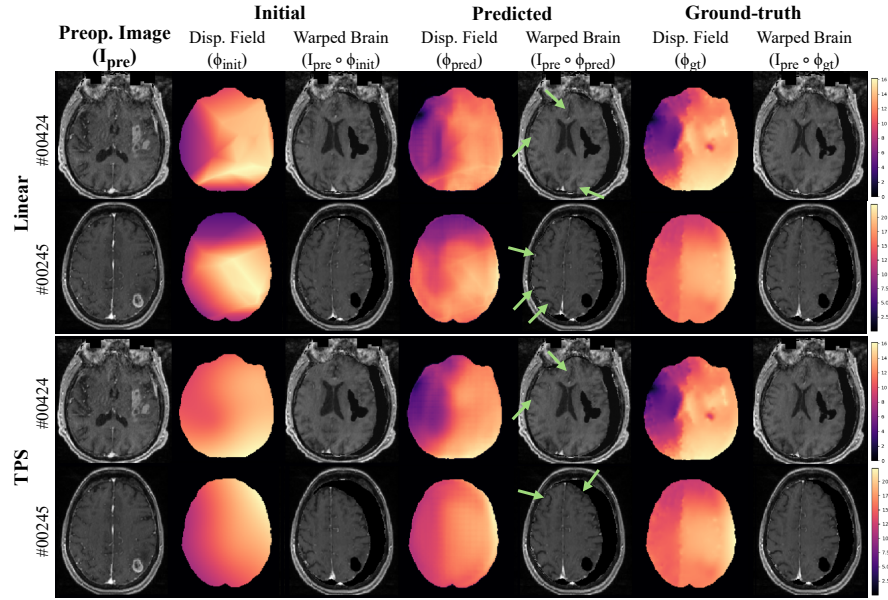


图 2. 位移场的定性比较及其导致的变形脑解剖结构。位移场根据矢量大小着色，绿色箭头突出显示相对于线性 and TPS 基线最显著的改进。

从 32 个特征通道开始，并在每次下采样阶段将通道数量翻倍，最多达到 256 个通道，而空间分辨率则减半。残差块内的每个卷积操作后都会跟随实例归一化和一个负斜率为 10^{-2} 的 LeakyReLU 激活函数，除了每个块中的最终卷积，在此激活是在残差求和之后应用的。SE 模块随后应用于每个块的末尾，从而形成一个具有 7.3M 参数的网络。

3 实验

数据。 我们使用 UPENN-GBM 数据集评估了我们的方法，其中通过生物学仿真为 162 名独特的患者（每例 $K = 1-3$ 次模拟）生成了 204 个合成的真实位移场。该数据集被划分为 121 个训练、16 个验证和 25 个测试案例，比例为 75:10:15。对于每个案例，从具有不同重力诱导脑移位的仿真集中随机选择一个真实位移场，并采样一组随机的关键点来初始化位移场。

实现。 所有输入均裁剪为固定大小的 $160 \times 192 \times 144$ 。术前的 ceT_1 图像通过减去均值并除以标准差进行归一化。数据增强仅应用于训练期间的图像，

表 1. 不同方法使用线性 (L) 和薄板样条 (TPS) 插值的定量评估, 采用 $M = 20$ 关键点. R 表示残差架构, J 表示雅可比正则化项. 报告了平均值和标准偏差. 统计显著性通过 Bonferroni 校正配对 Wilcoxon 符号秩检验确定, * 表示我们的方法有统计学意义上的改进 ($p < 0.01$).

方法	均方误差 (毫米 ²) ↓		最大误差 ↓	HD95 ↓	$\% J_\phi < 0$ ↓	时间 ↓
	Brain	Edema	(mm)	(mm)	(%)	(s)
L (baseline)	10.7* (5.4)	7.6 (5.6)	28.3 (8.0)	3.7* (1.1)	0.74* (0.11)	1.81 (0.02)
Ours (L) _{w/o R+J}	4.2 (2.2)	10.9* (6.6)	27.8 (8.5)	2.8 (0.7)	0.97* (0.20)	-
Ours (L) _{w/o J}	3.7 (1.7)	9.4 (7.1)	27.3 (8.4)	2.8 (0.5)	1.16* (0.25)	-
Ours (L)	3.7 (1.6)	6.4 (3.0)	26.2 (8.2)	2.7 (0.6)	0.64 (0.21)	1.81 (0.02)
TPS (baseline)	6.5* (2.6)	6.4 (5.5)	25.4* (6.9)	2.8 (0.7)	0.64* (0.21)	0.58 (0.01)
Ours (TPS) _{w/o R+J}	4.6* (2.1)	10.6* (7.5)	26.4 (8.7)	2.9 (1.0)	1.47* (0.36)	-
Ours (TPS) _{w/o J}	3.5 (1.6)	7.2 (5.2)	23.4 (5.2)	3.3 (0.7)	0.99* (0.14)	-
Ours (TPS)	3.4 (1.6)	5.9 (3.3)	22.7 (4.9)	3.1 (0.5)	0.59 (0.22)	0.59 (0.01)

包括高斯噪声和模糊、强度调整 (亮度、对比度、伽玛) 以及模拟低分辨率。这些增强策略遵循了 nnU-Net[13] 中使用的方法以提高泛化能力。我们的方法使用 Adam 优化器进行训练, 学习率为 5×10^{-4} , 批量大小为 1, 共训练了 100 个周期。为了确保所有方法的解剖学相关性, 背景或头骨中的插值位移被设置为零。通过在验证集上执行网格搜索选择了 $\lambda_{\text{reg}} = 50$ 的值, 这提供了性能和正则化之间的最佳平衡。

指标. 为了评估我们方法的性能, 我们使用几个互补指标评估了预测的位移场。均方误差 (**均方误差**) 以毫米 (²) 为单位计算, 用于量化整体准确性和切除区域附近的准确性, 具体是在预测位移场和真实位移场之间, 分别在整个大脑和水肿肿瘤区域内进行计算。我们还报告了最大欧几里得误差 (**最大误差**) (以毫米为单位), 捕捉预测位移中的最坏情况偏差。为了评估大脑结构的几何对齐情况, 我们计算了由预测和真实位移场扭曲的大脑分割之间的第 95 百分位数 Hausdorff 距离 (**HD95**)。为了评估变形的解剖学合理性, 计算了具有非正雅可比行列式值的体素百分比 ($\%|J_\phi| < 0$)。最后, 我们报告了推理时间 (**时间**), 以评估与基线相比, 我们方法的计算效率。

基线插值方法和消融研究. 在我们的实验中使用了两种广泛使用的插值方法进行比较和初始化: (1) 利用公开可用的可微实现 [15] 的三维 Delaunay 三角剖分方法进行线性插值 (L), 以及 (2) 使用公开实现 [25] 的薄板样条

表 2. M 匹配关键点的数量在均方误差 (毫米²) 方面的影响。

方法	$M = 5$	$M = 10$	$M = 15$	$M = 20$	$M = 50$
L (baseline)	17.2 (9.1)	13.3 (6.5)	11.4 (5.9)	10.7 (5.4)	6.4 (3.1)
Ours (L)	7.8 (4.3)	4.8 (2.5)	4.7 (2.7)	4.0 (2.0)	2.3 (1.1)
TPS (baseline)	18.0 (12.4)	10.2 (4.8)	7.2 (2.9)	6.5 (2.6)	3.8 (1.6)
Ours (TPS)	11.0 (8.4)	5.7 (3.3)	4.4 (2.5)	3.4 (1.6)	2.1 (1.1)

(TPS) 方法。对于 TPS, 使用了正则化权重 λ_{tps} 为 0.1, 这在验证集上取得了最佳的经验结果。这两种插值方法都作为不包含解剖上下文或物理先验的非学习基线。

我们还进行了一项消融研究, 以评估方法中三个关键组件的影响: (1) 用于位移场初始化的插值器选择, (2) 残差网络架构 (R), 以及 (3) 雅可比正则化项 (J)。所有配置都使用了每个案例固定数量的 20 个关键点。

结果。结果显示在表 1 和图 2 中。我们的方法始终优于基线插值器, 使用 TPS 将全脑 MSE 减少了最多 47% (3.07 毫米²), 而线性插值则减少了 65% (6.96 毫米²)。水肿区域的改进较为温和, 但变异减少, 表明了更稳定的方法。残差架构在整个领域提高了准确性, 特别是在水肿区域, 通过使模型能够学习更精细的校正来实现。值得注意的是, 省略 TPS 初始化下的残差学习导致了更多的体素折叠, 这可以归因于 TPS 缺乏适应细粒度变形的能力, 从而使得网络过度补偿。添加雅可比正则化器提高了变形的平滑度, 将非可逆映射从 40 减少到 45% (从 +0.40 减少到 +0.52pp), 并且没有影响准确性。推理时间与基线方法相比几乎无变化 (+10 毫秒)。

关键点数量的影响。 Finally, we analyzed the impact of the number of input keypoints M , varying it from 5 to 50 (Table 2). As expected, increasing the number of keypoints led to lower MSE, as the interpolation benefits from more accurate and localized displacement observations. At low keypoint counts (e.g., 5), TPS interpolation performed poorly, likely due to instability with limited control points. In contrast, linear interpolation demonstrated greater robustness in such settings. However, with a higher number of keypoints (e.g., 50), TPS produced smoother and more accurate results, outperforming linear interpolation. This illustrates a trade-off between ro-

bustness and smoothness that depends on the spatial density of keypoints. Notably, in all cases, our deep interpolator significantly improved upon the initial interpolation, reducing error regardless of the number of points M and the interpolation method.

4 结论

我们介绍了一个用于从术前和术中图像之间的稀疏关键点对应关系估计密集且物理上合理的脑部变形的深度学习框架。为了实现监督训练，我们利用生物力学模拟构建了大量合成脑部变形数据集。使用 3D SIFT 模拟出稀疏的关键点，并与地面实况位移配对以模仿术中对应的场景。一个残差 3D U-Net 被训练来将标准插值场精炼成由生物力学指导的变形，该过程受到预手术图像的引导并基于雅可比约束进行正则化。我们的实验表明，所提出的方法在准确性上始终优于经典插值器，且推理时不会带来显著的计算成本。未来工作将探索我们框架在其他数据集（如 ReMIND 数据集 [16]）上的泛化能力。我们也计划扩展该方法的鲁棒性以处理不完美的对应关系和变化数量的匹配关键点。最后，我们计划将我们的方法应用于手术引导中的图像配准。

Acknowledgments. Tiago Assis 获得了 Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), I.P./MCTES 的资助，通过国家资金 (PIDDAC) 在 2020-23 战略基金计划下 (资助号 UIDB/00408/2020)。Reuben Dorent 获得了 Marie Skłodowska-Curie 奖助金，编号为 101154248 (项目: SafeREG)。本活动得到了西澳大利亚未来健康研究与创新基金的支持 (资助号 WANMA/Ideas2023-24/13)。

Disclosure of Interests. 作者声明与本文内容相关的不存在任何利益冲突。

参考文献

1. Avants, B.B., Epstein, C.L., Grossman, M., Gee, J.C.: Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical image analysis* **12**(1), 26–41 (2008)
2. Bakas, S., Sako, C., Akbari, H., Bilello, M., Sotiras, A., Shukla, G., Rudie, J., Flores Santamaria, N., Fathi Kazerooni, A., Pati, S., et al.: Multi-parametric magnetic resonance imaging (mpMRI) scans for de novo Glioblastoma (GBM) patients from the University of Pennsylvania Health System (UPENN-GBM). *The Cancer Imaging Archive* (2021)

3. Balakrishnan, G., Zhao, A., Sabuncu, M.R., Guttag, J., Dalca, A.V.: Voxelmorph: a learning framework for deformable medical image registration. *IEEE transactions on medical imaging* **38**(8), 1788–1800 (2019)
4. Billot, B., Greve, D.N., Puonti, O., Thielscher, A., Van Leemput, K., Fischl, B., Dalca, A.V., Iglesias, J.E., et al.: SynthSeg: Segmentation of brain MRI scans of any contrast and resolution without retraining. *Medical image analysis* **86**, 102789 (2023)
5. Chauvin, L., Kumar, K., Wachinger, C., Vangel, M., de Guise, J., Desrosiers, C., Wells, W., Toews, M., Initiative, A.D.N., et al.: Neuroimage signature from salient keypoints is highly specific to individuals and shared by close relatives. *NeuroImage* **204**, 116208 (2020)
6. De Vos, B.D., Berendsen, F.F., Viergever, M.A., Staring, M., Išgum, I.: End-to-end unsupervised deformable image registration with a convolutional neural network. In: *International Workshop on Deep Learning in Medical Image Analysis*. pp. 204–212. Springer (2017)
7. Dorent, R., Booth, T., Li, W., Sudre, C.H., Kafiabadi, S., Cardoso, J., Ourselin, S., Vercauteren, T.: Learning joint segmentation of tissues and brain lesions from task-specific hetero-modal domain-shifted datasets. *Medical image analysis* **67**, 101862 (2021)
8. Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J.C., Pujol, S., Bauer, C., Jennings, D., Fennessy, F., Sonka, M., et al.: 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic resonance imaging* **30**(9), 1323–1341 (2012)
9. Gerard, I.J., Kersten-Oertel, M., Petrecca, K., Sirhan, D., Hall, J.A., Collins, D.L.: Brain shift in neuronavigation of brain tumors: A review. *Medical image analysis* **35**, 403–420 (2017)
10. Heinrich, M.P., Hansen, L.: Voxelmorph++ going beyond the cranial vault with keypoint supervision and multi-channel instance optimisation. In: *International workshop on biomedical image registration*. pp. 85–95. Springer (2022)
11. Himmetoglu, M., Ciernik, I., Konukoglu, E.: Learning to segment anatomy and lesions from disparately labeled sources in brain MRI. *arXiv preprint arXiv:2503.18840* (2025)
12. Ho, J., Jain, A., Abbeel, P.: Denoising diffusion probabilistic models. *Advances in neural information processing systems* **33**, 6840–6851 (2020)
13. Isensee, F., Jaeger, P.F., Kohl, S.A., Petersen, J., Maier-Hein, K.H.: nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nature methods* **18**(2), 203–211 (2021)

14. Joldes, G., Bourantas, G., Zwick, B., Chowdhury, H., Wittek, A., Agrawal, S., Mountris, K., Hyde, D., Warfield, S.K., Miller, K.: Suite of meshless algorithms for accurate computation of soft tissue deformation for surgical simulation. *Medical image analysis* **56**, 152–171 (2019)
15. Joutard, S., Dorent, R., Ourselin, S., Vercauteren, T., Modat, M.: Driving points prediction for abdominal probabilistic registration. In: *International Workshop on Machine Learning in Medical Imaging*. pp. 288–297. Springer (2022)
16. Juvekar, P., Dorent, R., Kögl, F., Torio, E., Barr, C., Rigolo, L., Galvin, C., Jowkar, N., Kazi, A., Haouchine, N., et al.: Remind: The brain resection multimodal imaging database. *Scientific Data* **11**(1), 494 (2024)
17. Lee, K., Zung, J., Li, P., Jain, V., Seung, H.S.: Superhuman accuracy on the SNEMI3D connectomics challenge. *arXiv preprint arXiv:1706.00120* (2017)
18. Mok, T.C., Chung, A.C.: Large deformation diffeomorphic image registration with laplacian pyramid networks. In: *MICCAI 2020*. pp. 211–221. Springer (2020)
19. Mok, T.C., Chung, A.C.: Unsupervised deformable image registration with absent correspondences in pre-operative and post-recurrence brain tumor mri scans. In: *MICCAI 2022*. pp. 25–35. Springer (2022)
20. Ou, Y., Sotiras, A., Paragios, N., Davatzikos, C.: DRAMMS: Deformable registration via attribute matching and mutual-saliency weighting. *Medical image analysis* **15**(4), 622–639 (2011)
21. Rasheed, H., Dorent, R., Fehrentz, M., Kapur, T., Wells III, W.M., Golby, A., Frisken, S., Schnabel, J.A., Haouchine, N.: Learning to Match 2D Keypoints Across Preoperative MR and Intraoperative Ultrasound. In: *International Workshop on Advances in Simplifying Medical Ultrasound*. pp. 78–87. Springer (2024)
22. Rister, B., Horowitz, M.A., Rubin, D.L.: Volumetric image registration from invariant keypoints. *IEEE Transactions on Image Processing* **26**(10), 4900–4910 (2017)
23. Roy, A.G., Navab, N., Wachinger, C.: Concurrent spatial and channel ‘squeeze & excitation’ in fully convolutional networks. In: *MICCAI 2018*. pp. 421–429. Springer (2018)
24. Vercauteren, T., Pennec, X., Perchant, A., Ayache, N.: Diffeomorphic demons: Efficient non-parametric image registration. *NeuroImage* **45**(1), S61–S72 (2009)
25. Wang, A.Q., Evan, M.Y., Dalca, A.V., Sabuncu, M.R.: A robust and interpretable deep learning framework for multi-modal registration via keypoints. *Medical image analysis* **90**, 102962 (2023)
26. Yu, Y., Safdar, S., Bourantas, G., Zwick, B., Joldes, G., Kapur, T., Frisken, S., Kikinis, R., Nabavi, A., Golby, A., et al.: Automatic framework for patient-

specific modelling of tumour resection-induced brain shift. *Computers in biology and medicine* **143**, 105271 (2022)