

— 原 著 —

¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ Planar 撮像における 非線形拡散処理による短時間収集の適応化

伊東 利宗^{1,2)} 小野口昌久²⁾ 澁谷 孝行²⁾

1) 済生会横浜市東部病院 放射線部

2) 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻

Adaptation of a Short-Time Collection of the ¹²³I-MIBG Myocardial Scintigraphy by Nonlinear Diffusion Method

Toshimune ITO^{1,2)}, Masahisa ONOGUCHI²⁾ and Takayuki SHIBUTANI²⁾

1) Department of Radiology, Saiseikai Yokohama Tobu Hospital

2) School of Health Sciences, College of Medical Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

(article received : Jun 30, 2016)

Summary

Noise reduction filtering methods in nuclear medicine, the linear process of multiplying the same filter pattern to all pixels are common. However, despite noise reduction being achieved, this method results in deterioration of position resolution. We herein examined adaptation of short-time data collection in ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy by applying nonlinear diffusion (NLD) processing wherein images are smoothed by recognizing the gradient of the counts of adjacent pixels and changing patterns, thereby reducing statistical noise while suppressing the deterioration of position resolution. The optimal conditions required for NLD processing using a heart-liver phantom were as follows: k gradient was 0.5; dt change, 0.2; and processing number t, 8. The heart-to-mediastinum ratio evaluations for short-time data collection differed significantly with versus without NLD processing ($P < 0.05$). NLD processing in each of the low count areas resulted in stabilized statistical noise. This study suggested the usefulness of NLD processing under optimal low count and noise reduction conditions for short-time data collection in ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy.

Key words : Nonlinear diffusion, ¹²³I-MIBG Myocardial scintigraphy, H/M ratio, Short-time collection

緒 言

交感神経終末部のカテコラミン貯留小胞に取り込まれることからノルエピネフリン類似物質の¹²³I-metaiodobenzylguanidine (以下 MIBG) を用いた心筋交感神経シンチグラフィが行われている¹⁾。¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィプラナー像における評価法の心臓縦隔比 (Heart-to-Mediastinum ratio; H/M 比) は、心筋局所の取り込みを評価し、半定量的指標として用いられる²⁾。H/M 比は、心筋交感神経の障害を判定し、局所心筋交感障害、自律神経障害などの評価に有用で

あることが知られている^{3,4)}。また、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では、高率に心臓の MIBG 集積が低下する事により、H/M 比が他のパーキンソンニズムなどとの鑑別に有用であることが報告されている⁵⁾。しかし、PD 患者は振戦等の運動障害を伴う事が多く⁶⁾、長時間同一の体位を保持することによる負担が大きい⁷⁾。そこで被検者の負担軽減の為に短時間収集が重要であると考えられる。一方、核医学画像は被検者から放出される光子を検出し画像化している。そのため収集時間に密に関係があり、収集時間が短いと総カウント数が少なくなり、統計雑音の割合

が高くなる。そこで統計雑音を減らすため、平滑化フィルタを用いてノイズを抑える方法が一般的に広く使用されている⁸⁾。しかし、これら多くの平滑化フィルタは目的信号以外もフィルタ処理を行うため全体を通して線形的に平滑化され、同時に目的信号における位置分解能の劣化を生じる点も併せ持つ。この相反する現象の改善として、ノイズ成分を軽減しつつ、目的信号を的確に捉えることができる非線形フィルタ処理による有用性の報告がされている⁹⁻¹¹⁾。その非線形フィルタ処理の中の一つで核医学の画像処理にも応用されている、非線形拡散処理 (Nonlinear Diffusion; NLD) 法¹²⁾は、隣り合うピクセルの RI カウントの勾配を認識してパターンを変化させてピクセル毎に平滑化を行う。その結果、目的信号における位置分解能の劣化を抑えながら統計雑音の低減を抑えることが出来る。また、斯日ら⁹⁾は骨シンチ画像に NLD 法を適応する事で、エッジを保持したままノイズ低減が可能であったと報告している。また、パラメータ選定にはターゲット画像のノイズ状況を踏まえた慎重な設定が必要と報告している。このことから NLD 法における臨床運用には、各イメージングにおける適応化について検証する必要がある。しかし、われわれが知りうる限りそれらの報告はされていない。そこで本研究の目的は、MIBG 心筋検査プラナー像における NLD 法の適応化を、心肝ファントムを用いて至適条件を定義することにより評価し、得られた至適条件から短時間収集における有用性を検証する事である。

1. 方 法

1-1. 非線形拡散法

NLD 法における平滑化手法として、Perona ら¹³⁾の提唱した Perona-Malik Diffusion (PMD) 法における拡散方程式を用いる。対象画素 (i, j) の空間 4 近傍 (上下左右) における画素を C_N, C_S, C_E, C_W とし、対象画素での画素値を $I_{i,j}$ とすると以下の式で表される。

$$I_{i,j}^{t+1} = I_{i,j} + 1/4 \cdot dt [C_N \cdot \nabla_N U + C_S \cdot \nabla_S U + C_E \cdot \nabla_E U + C_W \cdot \nabla_W U]_{i,j} \quad (1)$$

ここで、 t は処理回数、 $I_{i,j}$ は t 回処理後の画素値、 dt は急激な変化を抑制する為の変化量であ

る。

また、 $\nabla_N U, \nabla_S U, \nabla_E U, \nabla_W U$ と C_N, C_S, C_E, C_W は以下の式で求められる。

$$\nabla_N U_{i,j} = I_{i-1,j} - I_{i,j} \quad (2)$$

$$\nabla_S U_{i,j} = I_{i+1,j} - I_{i,j} \quad (3)$$

$$\nabla_E U_{i,j} = I_{i,j+1} - I_{i,j} \quad (4)$$

$$\nabla_W U_{i,j} = I_{i,j-1} - I_{i,j} \quad (5)$$

$$C_N = \frac{0.5}{1 + (|\nabla_N U|/k)^2} \quad (6)$$

$$C_S = \frac{0.5}{1 + (|\nabla_S U|/k)^2} \quad (7)$$

$$C_E = \frac{0.5}{1 + (|\nabla_E U|/k)^2} \quad (8)$$

$$C_W = \frac{0.5}{1 + (|\nabla_W U|/k)^2} \quad (9)$$

ここで k は、画像の勾配に依存した平滑化の度合いを制御するエッジ停止関数である。本研究では入力因子としてエッジ停止関数 (k)、処理回数 (t)、変化量 (dt) を設定し、(1) 式による平滑化処理を行った。

1-2. 使用機器

SPECT 装置は 2 検出器型ガンマカメラの E-CAM (東芝メディカルシステムズ)、コリメータは低中エネルギー汎用 (Low Medium Energy General Purpose; LMEGP) コリメータを使用した。画像処理装置には E-Soft (東芝メディカルシステムズ) および NLD 処理におけるノイズ低減ソフトウェア NPAP301-A Ver 1.00 (東芝メディカルシステムズ)、画像解析には Microsoft windows 7 operating system (Microsoft 社) 上で動作する汎用画像処理ソフト Prominence Processor Ver 3.1 (日本メジフィジックス社) および ImageJ (National Institutes of Health, USA) を使用した。

1-3. 使用ファントム

ファントムは、心肝ファントム (HL 型、京都科学) を使用した。心筋、肺、縦隔、肝臓、胃で構成され、容積はそれぞれ 122, 1,600, 2,900, 1,029, 284 ml である。核種は ¹²³I-MIBG を使用し、放射能濃度は集積正常例を想定して、心筋に 20.2 kBq/ml、肝臓に 14.6 kBq/ml、肺に 8.3 kBq/ml、縦隔に 1.33 kBq/ml を注入し、心筋：肝臓：肺：縦隔の濃度比は 15 : 11 : 6 : 1 とし

た。

1-4. 収集条件

データ収集条件はマトリックスサイズ 256×256, 拡大率 1.0, ピクセルサイズ 2.4 mm, エネルギーウインドウ 159 keV±10%で行った。収集時間は、低カウント収集の 0.5 min から 5.0 min まで 0.5 min ごとに計10通りの収集を行った。高カウント収集では 6.0 min から 10.0 min まで 1.0 min ごとに計 5 通りの収集を行った。また、30 min 収集像を基準画像とした。

1-5. 評価方法

1-5-1. 統計雑音

最も臨床条件に近い 5.0 min (23.0 pixel/count) 収集のファントム画像から心筋部をマニュアルトレースにより regional of interest (ROI) を設定し (Fig. 1), NLD 処理における入力条件である k 値を 0.2, 0.5, 0.8, dt 値を 0.05, 0.2, 0.8, T を 1, 2, 5, 8, 10, 15, 20, 30, 50, 80 と変化させた。さらに基準画像と 9 点スムージングフィルタとの比較を行い、統計雑音の変化を評価した。なお、統計雑音評価は式 (10) から算出した変動係数 (coefficient of variation: %CV) と算出した。

$$\%CV = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均カウント値}} \times 100 \dots\dots\dots (10)$$

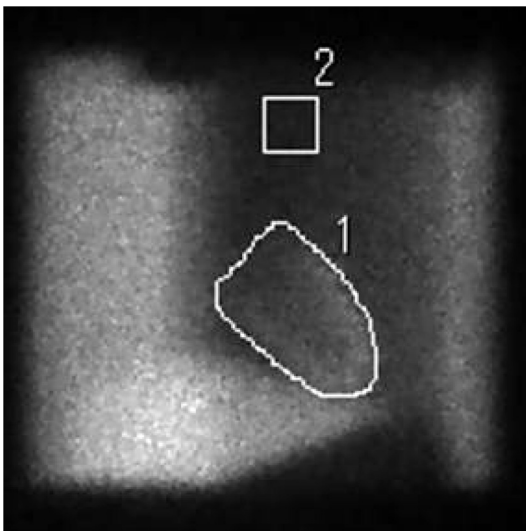


Fig. 1 心肝ファントム画像における ROI の設定。

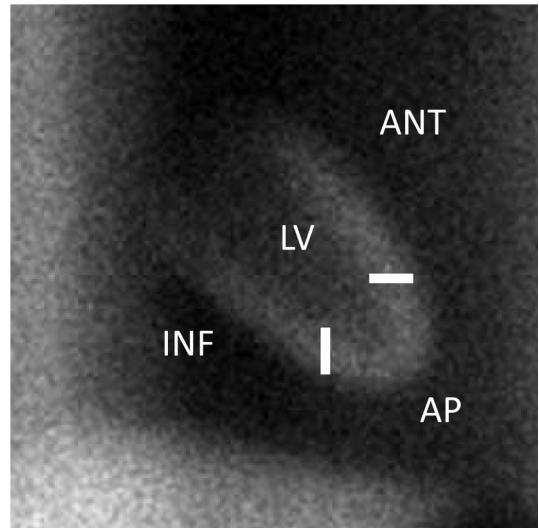


Fig. 2 カウント比評価のための心筋ファントム画像におけるセグメンテーション。

1-5-2. カウント比

視覚的なコントラスト比を想定した心筋と心室のカウント比の変化を、基準画像と 9 点スムージングフィルタとの比較により評価した。ここで、カウント比は式 (11) により算出した。なお、心筋部、心室部は Fig. 2 に示すように分けし、心筋部では前壁、下壁、心尖の 3 領域の平均値を用いた。

$$\text{カウント比} = \frac{\text{心筋部の平均カウント値}}{\text{心室腔の平均カウント値}} \times 100 \dots\dots\dots (11)$$

1-5-3. 信号スペクトル分布

周波数領域の評価として、得られた至適条件における NLD 処理画像と 9 点スムージングフィルタ処理画像の二次元パワースペクトル分布から動径強度分布関数を求め、信号スペクトル分布の変化を評価した。

1-5-4. 各収集時間における統計雑音, H/M 比

至適条件を用い、NLD (+), NLD (-) において収集時間 0.5 min (2.4 count/pixel) から 10 min (43.8 count/pixel) まで収集した画像より、心臓、縦隔部分の %CV を算出した。また、心臓と縦隔の平均カウントより H/M 比の算出も行った。なお、統計解析は対応のある t 検定を用い、NLD (+), NLD (-) 各群の有意差検定を

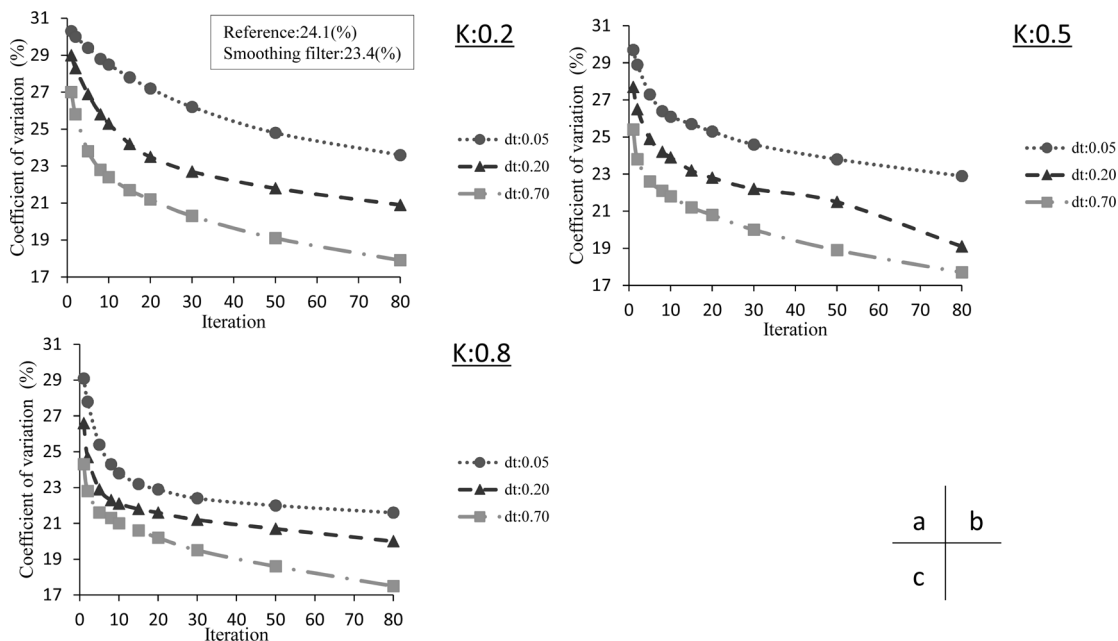


Fig. 3 各パラメータにおける変動係数率の変化。 k 値を 0.2, 0.5, 0.8, dt 値を 0.05, 0.2, 0.7, 処理回数 T を 1~80 まで変化させた。(a) $k=0.2$, (b) $k=0.5$, (c) $k=0.8$ 。

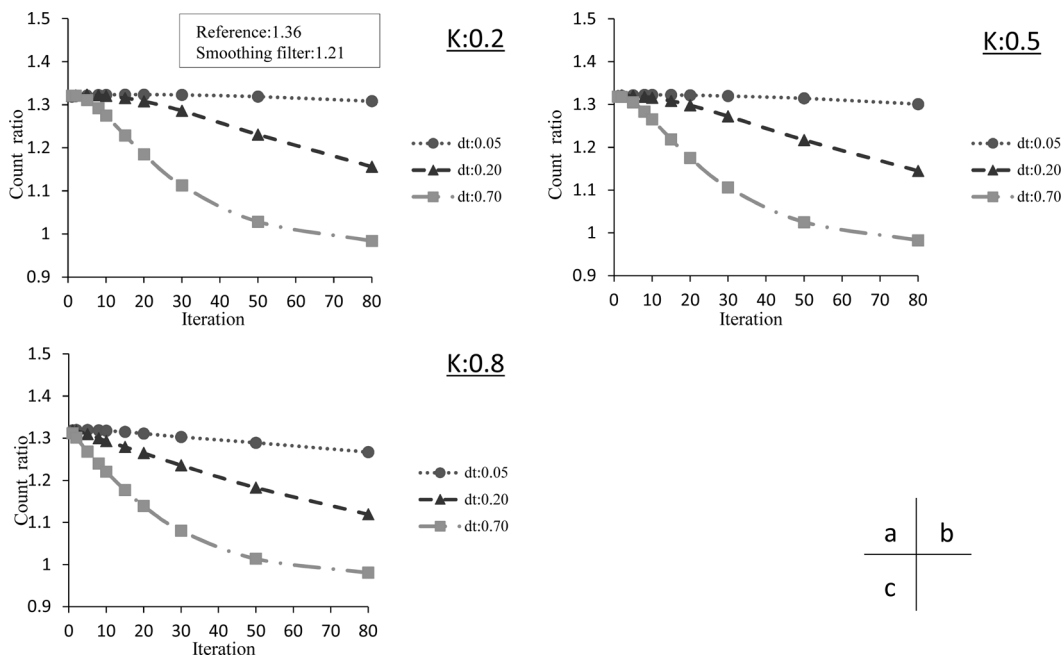


Fig. 4 各パラメータにおけるカウント比の変化。 k 値を 0.2, 0.5, 0.8, dt 値を 0.05, 0.2, 0.7, 処理回数 T を 1~80 まで変化させた。(a) $k=0.2$, (b) $k=0.5$, (c) $k=0.8$ 。

実施し、危険率 5 %を有意差ありとした。

2. 結 果

2-1. NLD 処理条件に伴う統計雑音およびカウント比の変化

Fig. 3 に示すように %CV の値は、基準画像で 24.1, 9 点スムージングフィルタ処理画像で 23.4 を示した。NLD 処理画像におくと全ての条件において処理回数 T が増えることにより低値を示した。また、 k 値、 dt 値が低値な程、処理回数の増加に伴って %CV はゆるやかに低下する傾向にあった。基準画像、9 点スムージング処理画像と比較しても、各パラメータが高値な組み合わせ程、低値へ解離する傾向になった。また、処理回数を増やしても収束する傾向はみられなかつ

た。カウント比においては、**Fig. 4** に示すように基準画像で 1.36, 9 点スムージングフィルタ処理画像で 1.21 を示した。NLD 処理画像におくと全ての条件において T が増えることにより低値を示し、基準画像、9 点スムージング処理画像と比較しても、%CV と同様の傾向を示した。以上の結果より、各パラメータが高値な組み合わせ程、統計ノイズの改善傾向になるが、カウント比においては低下傾向になり、結果としてコントラスト低下を示し、ボケ成分の増加がみられた(**Fig. 5**)。これらの結果より、本研究における NLD 処理至適条件を %CV とカウント比が基準画像に最も近似値を示した k 値=0.5, dt 値=0.2, $T=8$ と定義した。

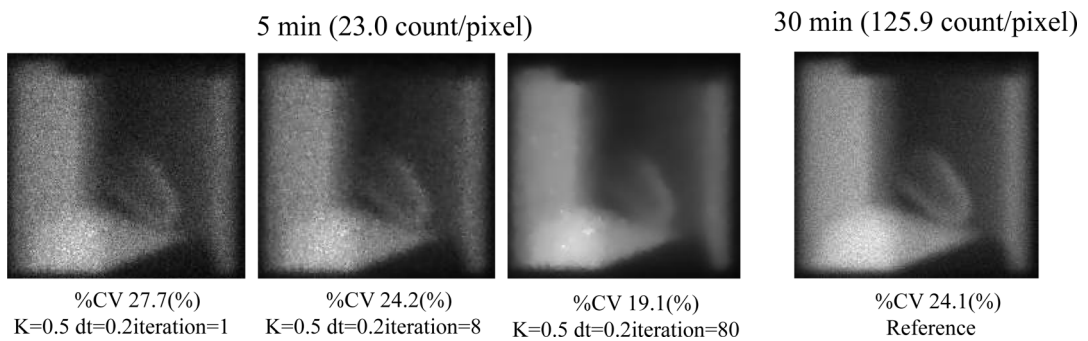


Fig. 5 各パラメータにおけるファントム画像。 k 値、 dt 値を固定して処理回数 T を変化した際の変動係数率の変化とファントム画像。

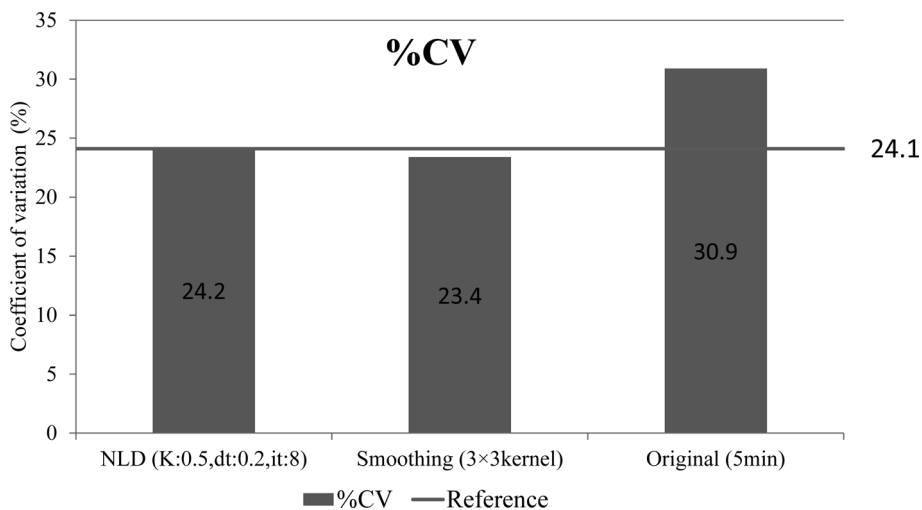


Fig. 6 フィルタ状況における変動係数率の変化。NLD フィルタとスムージングフィルタまたはオリジナル画像におけるリファレンス画像との %CV による比較。

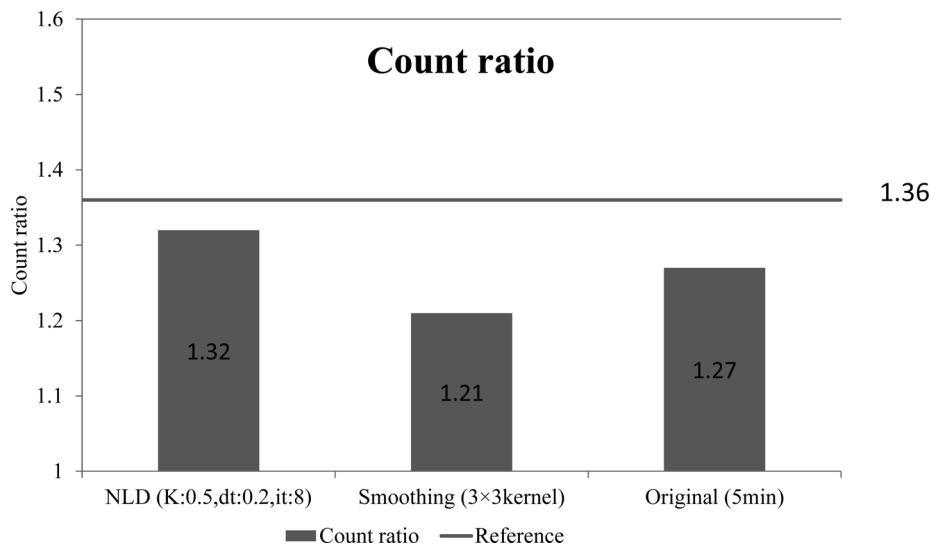


Fig. 7 フィルタ状況におけるカウント比の変化。**NLD** フィルタとスムージングフィルタまたはオリジナル画像におけるリファレンス画像とのカウント比による比較。

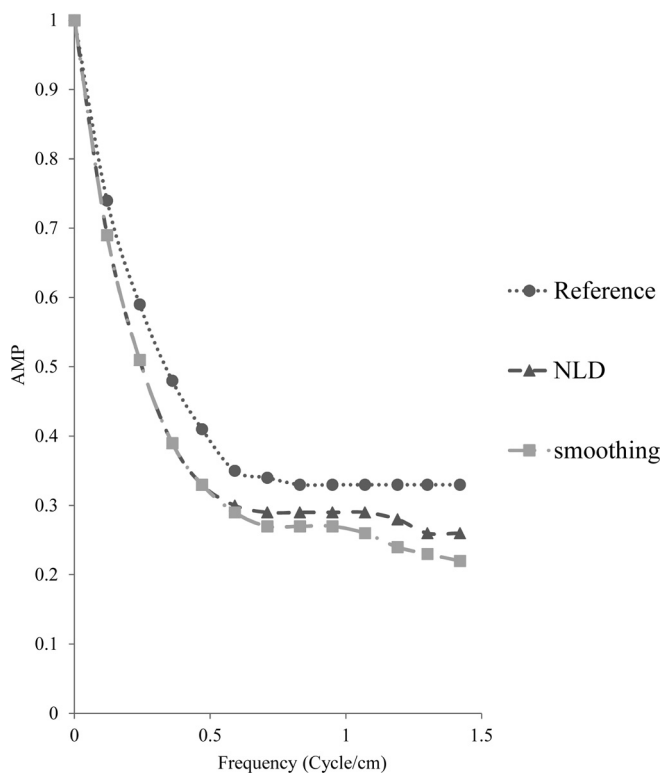


Fig. 8 各フィルタ処理における信号スペクトル分布の変化。**NLD** フィルタとスムージングフィルタまたは基準画像における信号スペクトル分布の変化。

2-2. 各フィルタ特性の比較

至適条件を用いた NLD 処理画像とフィルタ処理を行っていないオリジナル画像、さらに 9 点スムージングフィルタ処理画像において、基準画像との %CV の比較を **Fig. 6**, カウント比の比較を **Fig. 7** に示す。**Fig. 6** よりオリジナル画像の %CV 値は高値を示したが、NLD 処理画像と 9 点スムージングフィルタ処理画像は基準画像とほぼ同等の %CV 値を示した。また、**Fig. 7** より

NLD 処理画像が基準画像に最も近いカウント比を示し、9 点スムージングフィルタ処理画像が最も低値を示し基準画像から解離した。また、同条件における信号スペクトル評価では、**Fig. 8** より 0.5 cycle/cm まで NLD 処理画像と 9 点スムージングフィルタは、ほぼ同等の信号強度を示したが、それ以上の高周波領域で NLD 処理の信号強度が高くなり、基準画像へ近づく信号強度を示した。

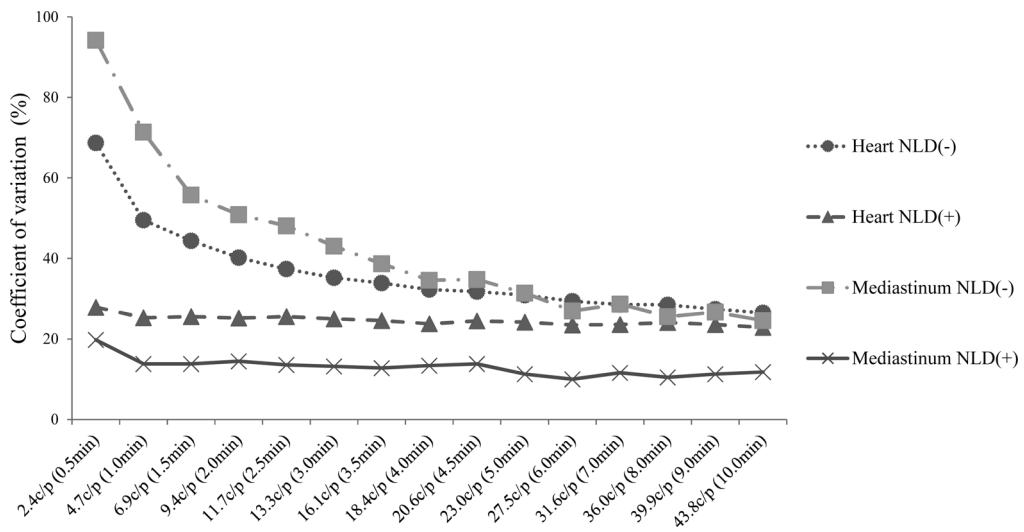


Fig. 9 各収集カウントにおける変動係数率の変化。心臓と縦隔における NLD 処理 (+), (-) における収集カウント (2.4 count/pixel から 43.8 count/pixel) と変動係数率の関係。

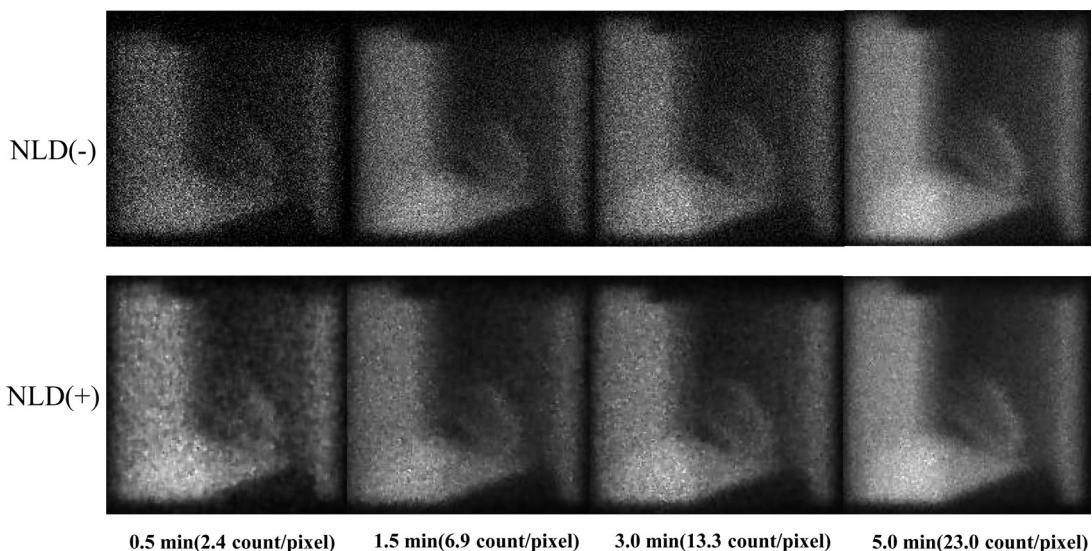


Fig. 10 NLD 処理 (+), (-) における各収集カウントのファントム画像。

2-3. 統計雑音の変化

心臓, 縦隔の両部位において, **Fig. 9** に示すように各収集時間における至適条件を用いた NLD (+), (-) による %CV 評価では, NLD (-) はカウントの増加と共に %CV が低くなるのに対し, NLD (+) はカウントの増加による変化は無くほぼ一定の結果を示した。視覚的にも NLD (+) によって, 低カウントになるほど平滑化処理が強く影響することが認められた (**Fig. 10**)。さらに各部位において, NLD (+), (-) による %CV は有意差が生じた (**Table 1**)。また NLD (+) による縦隔部は心筋部に比べて %CV が低い値を示した。

2-4. H/M 比

NLD (+), (-) による H/M 比を **Fig. 11** に示す。H/M 比は 0.5 min 収集 (2.4 count/pixel) から 5.0 min 収集 (23.0 count/pixel) までの低カ

ウント領域で NLD (-) においてはバラつきが目立ったが, NLD (+) においては, 2.5 min 収集 (11.7 count/pixel) 以上で, ほぼ一定の結果となった。また同範囲において有意差が生じた (**Fig. 12**)。

3. 考 察

目的信号における位置分解能を維持しながら統計雑音の低減を行う NLD 処理を, ¹²³I-MIBG 心筋検査に適応するための至適条件を定義し, 短時間収集における有用性を検証した。

NLD 処理における至適条件設定においての各パラメータ特性については, 結果 2-1 よりエッジ停止関数として表されるノイズ成分と信号成分の閾値である k 値を大きくすると, 閾値が大きく取られることで勾配の大きいエッジまで平滑化され, ボケ成分の多い画像となった。反対に k 値を過度に小さくすると平滑化自体が抑制され, ノイズ除去効果が薄れる傾向にあった。繰り返し処理計算を行う際の変化量 dt 値は, 計算時の急激な変化を避けるために設定したパラメータであり, 値は 1 回の処理計算における効果の大きさを表わす, dt 値を大きくすると少ない処理回数で効果が得られるが, 大きさによっては高周波成分を必要以上に平滑化する傾向がある。そのため

Table 1 心臓と縦隔部の変動係数の平均値

	Heart		Mediastinal	
	NLD (-)	NLD (+)	NLD (-)	NLD (+)
%CV				
Mean	36.31*	24.63*	42.37**	13.01**
Value				

* p<0.05 ** p<0.05

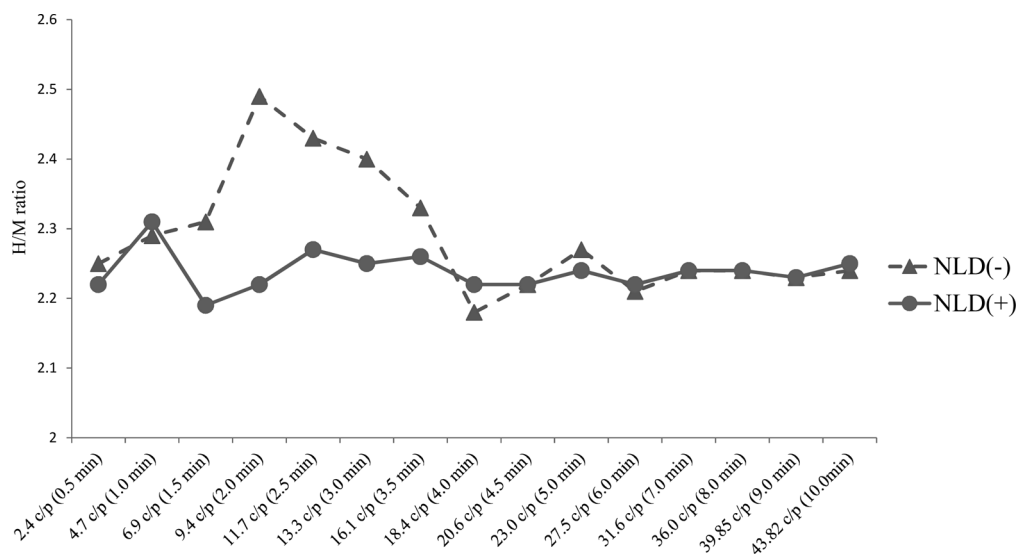


Fig. 11 NLD 処理 (+), (-) における収集カウント (2.4 count/pixel から 43.8 count/pixel) と H/M 比の関係。

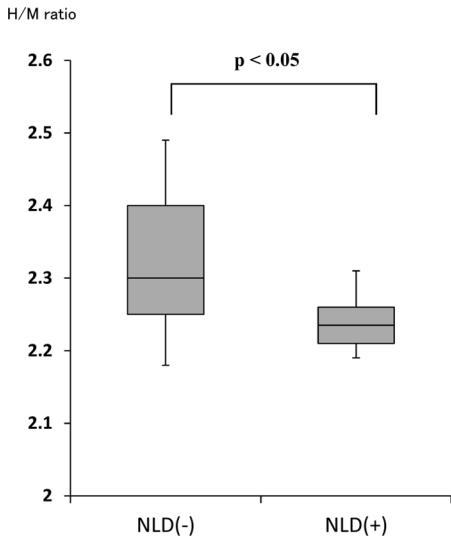


Fig. 12 NLD 処理(+), (-)における低カウント収集(2.4 count/pixel から 23.0 count/pixel) の H/M 比の比較。

dt 値を小さくした場合、処理回数を大きくしなければ十分な平滑化効果が得られない傾向となった。処理回数 t は繰り返し処理計算を行う事によって平滑化効果が出るが、安定したところで収束するわけではなく必要以上に処理回数を増やすことで、輪郭エッジが強調され画像のボケ成分の増加がみられた。このことは NLD 処理における、平滑化と同時にエッジ強調を行う特性から説明できる。本来、NLD は平滑化と同時にエッジ強調を行う事を目的としていたため、エッジは保存されるだけではなく、演算処理を繰り返し行うにつれて強調される^{13,14)}。この事から処理回数の増加と共に、輪郭エッジは強調するが、コントラスト比の低下したボケ成分の多い画像になったと考える。以上のパラメータ特性より NLD 処理における条件設定として、まず保存したい目的部位のエッジ状態を把握し、 k 値を定め^{9,14)}、 dt 値はある程度少なめに設定し、処理回数 t で調整を行い、基準画像との相関性を得て決定するのが最良と考える。また結果2-2より至適条件設定を行った NLD 処理条件では、9 点スムージングフィルタ処理と比べ同等のノイズ低減効果が得られるが、カウント比は高くなり基準画像に近づいた。この事より位置分解能の劣化を抑えたノイズ低減効果が得られたと考える。信号スペクトル評

価では NLD 処理を行った条件では、9 点スムージングフィルタと比べ高周波領域において信号強度が強くなり基準画像に近づいた。この事より、画像の輪郭が保持され画像の細部まで推定できた¹⁵⁾と考える。

次に短時間収集については、結果2-3より各部位において NLD 処理を行う事により、低カウント領域の統計雑音が安定した結果となった。また、縦隔部が心筋部と比較して %CV が低値を示した。これらは NLD 処理が、画素間の高低差、即ち勾配が大きいほど拡散を抑制する¹³⁾事から示される。この事より低カウント領域のように画素の勾配が小さい程、拡散を促進させる為、結果として低カウント領域においても高カウント領域と同様の安定した統計雑音を得られたと考える。また結果2-4の H/M 比においても同様にノイズ特性による影響の大きい低カウント領域においてノイズ低減効果が得られ、安定した H/M 比が得られたと考える。また、本研究では集積正常例 (H/M 比 2.1 以上)¹⁶⁾を想定して評価を行った。疾患等による低集積例 (H/M 比 1.7 以下)¹⁷⁾においては、**Fig. 9** からわかるように NLD 処理を行う事によって、各部位でカウントの増加に左右されない %CV を得たことから、H/M 比においても収集時間に影響されない一定の値が算出されると考える。

以上の事より NLD 処理により低カウント領域においても、位置分解能の劣化を抑えながらノイズ除去効果が担保された。ただし **Fig. 5** からも見られるように、処理回数を増やしても高カウントノイズが残るという面も確認できた。これは、NLD 処理の特徴である保存したいエッジよりも大きなカウント勾配をもつノイズが入力画像に重畳している場合、エッジ停止関数の影響で平滑化が抑えられる^{13,18)}ことが原因であると考えられる。この事より目的部位と高カウントノイズの関係を把握する必要がある、他のイメージングにおいてのノイズ状況等を踏まえた適応化を評価する必要がある。

また、Alvarez ら¹⁹⁾は、正規化として勾配強度の引数を、ガウス平滑画像の勾配引数に置き換えることにより、雑音除去の性能を向上させると報告した。この事からもガウシアンフィルタの実装

を施した画像に NLD 処理を行う事による有用性も考えられる。本研究結果からも、位置分解能の劣化を抑えた平滑化処理としての NLD 処理の有用性は高く、他のイメージングを含めた研究を行う事により更なる臨床応用が期待される。

4. 結 語

PD 疾患鑑別の ¹²³I-MIBG 心筋検査プラナー像において、ノイズ低減として、至適条件を定めた非線形拡散処理を行う事により短時間収集の有用性が示された。今後はトモグラフィ収集の平滑化処理としての有用性も考えられるので、他の平滑化フィルタとの関連性も含め検討を行うものとする。

5. 謝 辞

本研究に際してご指導ご協力を頂いた、東芝メディカルシステムズ 久世健二氏、ならびに当院放射線部核医学検査部門諸氏に深謝いたします。

引用文献

- 1) 大屋信義, 佐々木雅之, 吉浦一紀: 心筋 ¹²³I-MIBG シンチグラフィの H/M 比に散乱補正がおよぼす影響. 核医学技術, **26**: 83-89, 2006
- 2) 渡邊克司, 陣之内正史, 川井恵一, 他: 放射性同位元素検査技術. 診療放射線技術選書, **8**: 346, 2000
- 3) Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL, et al: Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123 meta-iodobenzylguanidine. J Am Coll Cardiol, **14**(6): 1519-1526, 1989
- 4) 織茂智之: パーキンソン病および類縁疾患の MIBG 心筋シンチグラフィ—臨床と基礎—. 脳神経, **56**(7): 543-557, 2004
- 5) 織茂智之: パーキンソンニズムおよび Lewy 小体型痴呆の鑑別診断における MIBG 心筋シンチグラフィの有用性. 神経内科, **58**(6): 544-554, 2003
- 6) 堀内恵美子, 長谷川一子: パーキンソン病の振戦. 治療, **96**(11): 1585-1589, 2014
- 7) 小浦光夫, 門野晃司, 山下恵司, 他: RI 検査に

おける苦痛とその改善策について—多施設共同アンケートより—. 核医学技術, **23**(2): 164, 2003

- 8) 寺岡悟美, 柳沢正道, 大屋信義, 他: 機器メーカーに対する画像の収集・処理・表示・出力の標準化に関するアンケート調査報告. 核医学技術, **25**(1): 33-40, 2005
- 9) 斯日古楞, 福島重廣, 河村誠治, 他: 非等方拡散法を用いた RI 骨シンチ画像の平滑化に関する実験的検討. 医療画像情報学会誌, **125**(4): 96-99, 2008
- 10) 松友紀和, 大西英雄, 長木昭男, 他: SPECT 画像に対する Soft Threshold 法を用いたウェーブレット変換ノイズ抑制処理の評価. 日放技学誌, **69**(1): 49-57, 2013
- 11) 片山 豊, 上田健太郎, 日浦慎作, 他: 骨シンチグラフィへのバイラテラルフィルタの適用. 日放技学誌, **69**(12): 1363-1371, 2013
- 12) Deschamps T, Malladi R, Ravve I: Fast Evolution of Image Manifolds and Application to Filtering and Segmentation in 3D Medical Images. IEEE Trans Vis Comput Graph, **10**(5): 525-535, 2004
- 13) Perona P, Malik J: Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. IEEE Trans PAMI, **12**(7): 629-669, 1990
- 14) 辻 裕之, 徳増眞司, 高橋裕樹, 他: 非等方拡散法に基づく空間平滑化フィルタの構築に関する基礎検討. 信学論, **J88-D-II**(6): 1024-1034, 2005
- 15) 大西英雄: SPECT 画像の周波数解析. 日放技学誌, **54**(10): 1247-1252, 1998
- 16) Nakajima K: Normal values for nuclear cardiology: Japanese database for myocardial perfusion, fatty acid and sympathetic imaging and left ventricular function. Ann Nucl Med, **24**: 125-135, 2010
- 17) Nakata T, Miyamoto K, Doi A, et al: Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. J Nucl Cardiol, **5**(6): 579-590, 1998
- 18) Rudin L, Osher S, Fatemi E: Nonlinear total variation based noise removal algorithms. Phys D, **60**: 259-268, 1992
- 19) Alvarez L, Lions P, Morel J: Image selective smoothing and edge detection by nonlinear diffusion II. SIAM J Numerical Anal, **29**(3): 845-866, 1992