

레이저 산란 기법을 이용한 인체 기도 내 섬모 운동 신호의 분석에 관한 연구

이원진 · 박광석* · 이새서** · 이철희*** · 권태영**

서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소,
*서울대학교 의과대학 의공학 교실, **서울대학교 의과대학 이비인후과학교실
(2000년 6월 22일 접수, 2000년 8월 9일 채택)

A Study on the Analysis of Ciliary Beat Frequency in Human Respiratory Tract *in Vivo*

WJ Yi, KS Park*, CS Rhee**, CH Lee***, TY Kwon**

Institute of Medical and Biological Engineering,

*Dept of Biomedical Engineering, **Dept of Otolaryngology, College of Medicine,

Seoul National University

(Received June 22, 2000, Accepted August 9, 2000)

요약 기도에 존재하는 섬모는 인체의 방어기전으로서 중요한 역할을 하며 섬모운동의 장애는 여러 가지 기도질환을 유발하는 원인이 된다. 본 연구에서는 기도 내 섬모의 운동을 생체 내에서 측정할 수 있는 시스템을 개발하여 섬모 운동 주파수(ciliary beat frequency, CBF)를 autoregressive(AR) 스펙트럼 분석을 통하여 정량화 하였다. 생체 내에서 운동하고 있는 섬모의 주파수를 측정하기 위해서 레이저와 광섬유 프로브를 사용하는 광전신호(photoelectric signal) 방법을 응용하였다. 섬모운동에 의해 산란된 레이저 빛은 광섬유 프로브에 의해 탐지되어 포토 다이오드에서 전기적인 신호로 전환된다. 시리얼 통신을 통하여 PC로 전송된 디지털 섬모운동 신호는 화면에 디스플레이 되며 AR 스펙트럼 방법에 의해 실시간으로 CBF가 결정될 수 있다. 인체의 미강 중비갑개 전단부(anterior end of middle turbinate)에서 직접적으로 프로브를 적용하여 획득된 신호를 분석하였다. 8명의 정상인에 대하여 분석한 결과 CBF는 5에서 10Hz 사이에서 분포했으며 평균적으로 7.3 ± 1.1 Hz 값을 나타냈다. 이는 현재까지 알려진 CBF 값과 유사한 결과이며 측정된 값들의 표준편차도 또한 보고된 결과와 유사한 양상을 나타냈다. 본 연구 결과는 악플에 대한 섬모 운동의 영향 및 질병 발달 과정에서 섬모 운동의 변화 분석 등의 임상 연구에 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

Abstract : The mucociliary system is one of the most important airway defense mechanisms in human body and impairment of ciliary movement results in various diseases in respiratory tract. In this study, we have developed a system that can measure ciliary movement *in vivo* and quantified ciliary beat frequency (CBF) through autoregressive (AR) power spectrum. To measure the frequency *in vivo*, we applied a photoelectric method that was composed of a laser light and a fiber optic probe. Scattered lights by ciliary beats are detected by a fiber optic probe and converted to electric signals by a photodiode. The digitized signals are transferred to a PC in which they are displayed on the monitor and its CBF is determined by the AR method in real time. By applying directly the probe on the anterior end of middle turbinate in nasal cavity, the signals of ciliary beat were acquired. For 8 normal subjects, the analyzed CBFs ranged from 5 to 10Hz and its mean was 7.3 ± 1.1 Hz. This result showed similar aspects to the reported results of CBFs to date. We expect that this result will be applied in various clinical studies such as analysis of CBF changes by drugs or by diseases.

Key words : ciliary beat frequency(CBF), laser light scattering method, fiber optic probe, autoregressive power spectrum

본 논문은 1998년 한국학술진흥재단의 학술연구비에 의하여 지원되었음(학계간 연구과제, 과제번호:1998-012-E00025)

통신저자 : 이원진, (110-799) 서울 종로구 연건동 28 서울대 의대 의공학 교실

Tel. 740-8593, Fax. 3676-1175

서론

비강은 호흡작용, 후각작용, 음성공명 작용의 기능을 갖고 있으며 호흡작용에 있어서는 호흡기도로서의 역할, 온도 및 습

도를 조절하는 역할을 담당하고 있다. 비강 내 점액층의 섬모는 외부로부터 끊임없이 들어오는 미생물, 독성 물질 및 불순물을 동기화되고 정렬된 움직임들 통하여 제거함으로써 우리 몸을 보호하는 1차 방어기전으로서 중요한 역할을 한다. 이러한 점액 수송계는 직경이 0.5mm나 되는 입자까지도 이송할 수 있는 능력이 있어서 이 메커니즘이 정상적으로 동작될 때는 박테리아 같은 경우에도 거의 점막 세포에 침투할 수 없다. 점액 수송계의 성능을 결정하는 섬모 운동 주파수(ciliary beat frequency, CBF)는 종들 간에 다양한 양상을 보일 뿐만 아니라 질병의 유무어하에 따라서 많은 영향을 받는다. 섬모기능의 장애에 의한 질병에는 선천적인 원발성 섬모운동 이상증과 후천적으로 장애가 초래되는 후천성 섬모운동 이상증, 섬모정체, 섬모운동 이상으로 인하여 유발되는 상기도감염, 비강 및 부비동염, 기관지염, 기관지 확장증 등이 있다. 섬모 운동의 메커니즘과 이러한 질병 및 약물에 의해 CBF가 변화하는 양상을 검사하기 위해서는 CBF를 정량적이고 객관적으로 측정할 수 있어야 한다.

섬모운동의 정량적 측정을 위하여 오래 전부터 여러 가지 생체 내의 실험 방법이 시도되었다. 가장 고전적인 방법은 스트로보스코프를 이용하는 방법이다. 스트로보스코프의 주파수가 CBF에 동기화 될 때 가장 작은 움직임을 나타내게 되고 이 주파수를 CBF로 간주하게 된다. 이 방법은 많은 섬모 세포에 대해서 한 개의 주파수만을 측정할 수 있어서 결과적으로 측정된 주파수는 평균화된 섬모 운동 주파수를 제공한다. 따라서 이 방법은 주위의 여러 다른 섬모 세포들로부터 측정하고자 하는 부위의 CBF를 분리해 낼 수 없으며 한 개 세포의 CBF를 측정하는 것은 불가능하다. 1970년대 이후 CBF 측정에 있어서 광전신호(photoelectric signal)를 이용하는 방법이 보편화되었다. 이 방법에서는 섬모 세포의 일정한 비트를 투과하거나 또는 비트에서 반사되는 빛이 광전 소자를 통해 전기신호로 변환된 후 CBF가 결정된다. 처음에는 관찰 상의 문제로 인하여 주로 반사되는 빛을 이용하는 방법이 주로 사용되었다. Mercke 등과 Reimer 등은 이 방법을 이용하여 인체 및 토끼의 상기도 내에서 CBF를 측정하였다[1-2]. 그러나 이 방법은 반사되는 부분을 정확히 결정할 수 없다는 단점을 안고 있다. Mercke 등은 이러한 문제점을 인식하고 측정되는 주파수를 CBF가 아닌 점막파 주파수(mucociliary wave frequency, MWF)로 호칭하였다. 두과 신호를 이용하는 방법은 Yager 등의 연구에서 채택되었다[3]. 이 연구에서는 특별한 조직 처리법을 이용하여, 기도에서 채취한 섬모 세포의 운동 신호를 오실로스코프를 이용하여 관찰하였다. 이러한 방법을 사용할 때 측정되는 섬모 세포의 공간적인 해상도는 보통 10개 정도의 섬모 세포에 해당한다. 따라서 측정되는 주파수는 많은 세포들에 대한 평균적인 결과를 나타내게 된다. 이러한 단점을 극복하기 위해 광학적 경로에서 제한된 렌즈의 구경을 이용함으로써 개개의 세포의 운동 주파수가 더 정확히 측정될 수 있었다[4-5]. 또한 이들의 연구에서는 FFT를 이용한 주파수 분석을 추가함으로써 검사자에 의한 바이이스를 배제할 수 있게

되었다. 관심 영역 밖의 영향을 배제하고 한 개의 세포 및 한 개의 섬모로부터의 CBF를 측정하기 위해, Teichtahl 등은 두과 신호 방법에 근거하여 텔레비전과 비디오를 이용한 방법을 개발하였다[6]. 이 방법에서는 텔레비전의 화면에 디스플레이 되는 세포의 섬모들로부터 신호를 획득하여 FFT를 통하여 CBF를 분석하였다. 측정에 포함되는 섬모 세포의 수를 제한하기 위해, 다른 한편으로는 레이저가 광원으로 사용되었다. 레이저에서 출력되는 니퍼장의 빛은 섬모에 도달하는 빛이 측정하고자 하는 섬모 부위만을 국한시킬 수 있도록 한다. 레이저 산란 기법에서는 섬모 운동 비트에 의해 산란되는 빛이 광전소자에 의해 잡히며 이 신호를 자기상관 함수(auto-correlation function)를 이용하여 분석하였다[7-8]. Lee 등의 연구에서는 레이저 산란 방법을 고속 사진촬영법과의 비교를 통하여 이 방법의 정확성, 단순성 및 세현가능성을 체외 표본에 대한 실험을 통하여 증명하였으며, 이 방법이 평섬모와의 결합을 통하여 체내의 섬모운동 측정에 응용될 수 있음을 제시하였다[7]. 레이저 산란법과 유연성을 가진 광섬유 프로브를 이용하여 인체의 비강에서 실시간으로 미세한 상피 세포의 운동성을 측정할 수 있는 장치가 개발되었다[9-10]. 이 방법에서는 광섬유 프로브의 작은 직경으로 인하여 측정에 포함되는 세포의 수를 제한하는 능력이 더욱 향상되었다. 이것을 응용하여 측정된 신호와 모의 실험 신호와의 상관 분석을 통하여 다양한 섬모 운동 파라미터들이 측정되었다[11]. 최근에는 컴퓨터 및 영상처리 기술의 발달에 힘입어서 섬모 운동의 디지털 영상을 이용하여 자동적으로 CBF를 분석하는 방법이 등장하였다[12-17]. 디지털 영상을 이용하는 방법은 동시에 다수의 세포에 대한 측정이 가능하며 높은 재생성 등 다양한 장점을 가지고 있지만, 분석 시 고 배율의 섬모 영상을 요구하기 때문에 생체 내 측정에는 아직 응용되지 못하고 있다.

본 연구에서는 레이저와 광섬유 프로브 방법을 응용하여 임상에서 실시간으로 생체 내에서 섬모 운동 주파수를 측정할 수 있는 시스템을 개발하였다. 레이저 광원을 경상인의 비강 내 점막 세포에 직접적으로 적용하여 산란되는 신호를 획득한 후 PC에서 개발된 분석 프로그램을 이용하여 CBF를 측정하였다.

재료 및 방법

레이저 산란 기법을 이용한 섬모 운동 측정법은 세포 섬모의 주기적인 운동이 레이저에서 출력되는 빛을 산란시킬 때 산란되는 빛의 양이 섬모 운동 주파수(CBF)와 상관된다는 사실에 근거하고 있다. 레이저에서 출력되는 단파장의 빛은 측정 세포 부위에 도달할 때까지 거의 분산되지 않고 자신의 빔 폭을 유지하기 때문에 마이크로 단위의 크기를 갖는 주기적으로 운동하는 섬모의 측정 부위를 최소화할 수 있다. 산란되는 빛을 측정하기 위한 시스템은 크게 광 생성부와 광 검출처리부로 구성된다. 광 생성부는 레이저 다이오드(InGaAlP laser diode)에서 단 파장(670nm, 5mW)의 빛을 생성한다. 생성된 빛은 광케이블의 움직임에 의해서 생성되는 반점(speckle pa-

term)을 피하기 위하여 싱글모드(single mode, core-5 μ m) 광케이블을 통해서 점막이 존재하는 검출 하고자 하는 세포 부위에 전달된다. 광 검출부에서는 점막으로부터 산란되는 빛을 가능한 한 많이 감지하기 위해 멀티모드(multi mode, core-50 μ m) 광케이블을 통해 산란된 빛이 포토다이오드(photodiode)로 입력된다. 싱글모드 광원 케이블과 주위의 두 개의 멀티모드 검출 케이블이 하나로 묶이어서 프루브(probe, 5mm catheter)를 구성한다. 세포의 점막부위와 검출 프루브 사이의 상대적인 움직임에 의해서 생기는 변동을 줄이기 위해 두 개의 멀티모드 케이블이 산란된 신호를 검출한다. 점막으로부터 두 개의 멀티모드 케이블을 통하여 검출된 신호는 각각 포토다이오드를 통하여 전기적 신호로 전환되어 전치 증폭기(pre-amplifier)에서 증폭된다. 증폭된 두 개의 신호는 차분 증폭기(differential amplifier)를 거쳐서 두 신호의 차이에 해당하는 신호가 다시 만들어진다. 이 신호로부터 주위의 환경에서 발생하는 잡음을 제거하기 위해 서역통과(low-pass) 및 고역통과(high-pass) 필터를 통과시킨다. 저역통과 필터는 전원에서 생기는 60Hz 잡음을 제거하기 위해 cut-off 주파수를 50Hz로 하고 고역통과 필터는 증폭기의 노이즈 유입에 대하여 포화(saturation)되는 것을 막기 위해 cut-off 주파수를 약 0.5Hz로 한다. 증폭된 신호는 A/D 변환기를 거쳐 RS-232C 통신방식을 이용하여 시리얼 통신으로 PC로 전송된다. 이때 A/D 변환 속도(sampling rate)는 140Hz이다. 측정 시스템의 전체적인 구성도는 그림1과 같으며 그림2에 개발된 시스템의 외관사진이 나타나 있다.

PC에 전송 저장된 점막 운동 데이터는 실시간으로 디스플레이 되며 계산된 파워 스펙트럼에서 최고값을 나타내는 주파수가 측정 부위의 CBF로 결정된다. 신호의 파워 스펙트럼을 구하기 위해 autoregressive(AR) 추정 방법을 사용하였다. AR 스펙트럼 방법(식1)은 짧은 시계열 데이터의 스펙트럼 분석에 있어서 기존의 periodogram 스펙트럼 분석 방법에 비해 윈도우(windowing) 영향을 덜 받는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 maximum entropy method(MEM) 방법으로 알려진 Burg의 알고리즘을 이용하여 파라미터를 추정하였다. Autocorrelation을 이용한 AR방법은 실현 시 데이터의 좌우 영향을 추가하게 되는데 이로 인하여 prewindowing의 영향을 받게 된다. 데이터의 길이가 짧을 경우에는 이것이 정확도를 떨어뜨리는 요인이 된다. Burg의 방법은 이러한 단점을 극복하고 또한 최소위상 필터(minimal-phase filter)로서 구현 가능하게 한다[18]. Burg의 최소화 척도는 전 및 후 prediction error의 제곱의 합을 최소화하는 것이다(식2). 파라미터 추정에 사용된 전체 데이터 수는 512 또는 1024개이다. 차수 M은 보통 20~25 범위에서 CBF를 설정하기에 충분한 해상도를 제공하였다.

$$S_{AR}(\omega) = \frac{E_V}{|1 + a_1 e^{-j\omega} + a_2 e^{-j2\omega} + \dots + a_M e^{-jM\omega}|^2}$$

$$e_p^+(n) = y_n + a_{p1}y_{n-1} + a_{p2}y_{n-2} + \dots + a_{pp}y_{n-p}$$

$$e_p^-(n) = y_{n-p} + a_{p1}y_{n-p+1} + a_{p2}y_{n-p+2} + \dots + a_{pp}y_n$$
(1)

$$E = \sum_{n=p}^{N-1} [e_p^+(n)^2 + e_p^-(n)^2] = \min$$
(2)

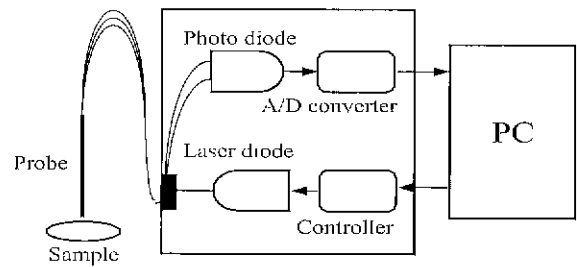


그림 1. 측정 시스템의 블록 다이어그램

Fig. 1. Block diagram of measurement system

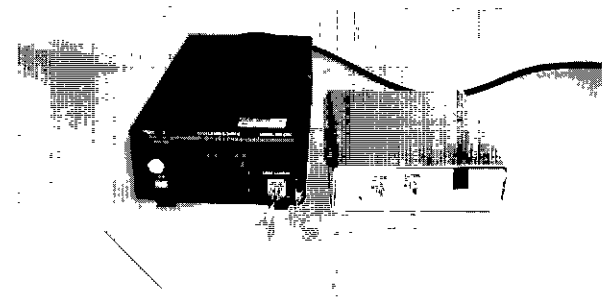


그림 2. 개발된 측정 시스템의 외관

Fig. 2. Appearance of measurement system designed

결과 및 토의

8명의 정상인에 대하여 검사자가 프루브를 손으로 지지하고 피검자의 비강 내에 직접적으로 적용하여 신호를 획득하였다. 신호 측정 부위는 비강 내 중비갑개 전단부(anterior end of middle turbinate in nasal cavity)였다. 시리얼 포트를 통하여 PC에 전송된 데이터는 비파를 거쳐 디스플레이 되고 하드 디스크에 저장되며 실시간으로 분석될 수 있다. 실시간으로 획득되고 있는 신호 및 AR스펙트럼을 통하여 분석된 결과를 보여주는 프로그램의 화면이 그림3에 나타나 있다. 그림3에 보이고 있는 전형적인 점막 운동 신호에 대하여 AR 방법 및 FFT 방법을 통하여 분석한 결과가 그림4에 나타나 있다.

광 케이블의 코어가 심모 세포들로부터 산란된 빛을 받아들이기 때문에, 어떤 경우에는 획득된 신호들이 2~3가지의 삼각함수가 중첩된 형태로 나타났다. 일반적으로 같은 집막(mucous membrane) 위에서 운동하는 점막을 가진 세포들의 CBF도 약간씩 차이를 보인다. 따라서 신호를 획득하는 부위가 여러 세포를 포함할 때 측정된 신호는 세포들의 이러한 특성

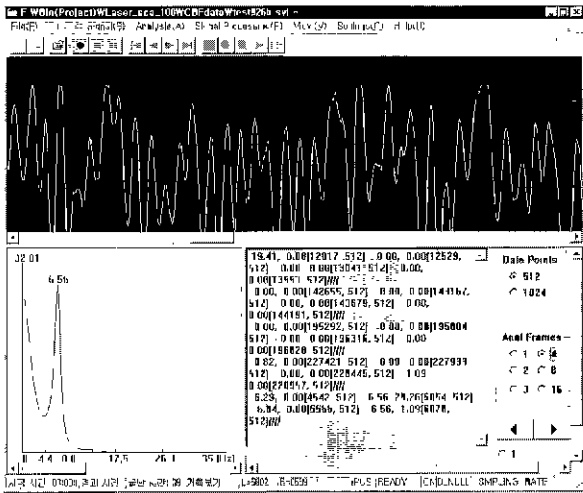


그림 3. 전형적인 섬모 운동 신호 및 AR 스펙트럼 분석 결과
 Fig. 3. Typical signal of ciliary beat and its analysis result by AR power spectrum

을 반영하게 된다. 그러나 피검사자에 따라서 특정한 주파수의 CBF가 지배적으로 나타난다. 이러한 CBF는 모든 점막에 걸쳐서 가장 높은 분포도를 갖는다. 이런 측면에서 볼 때 그림4에서 AR 스펙트럼 분석 결과가 FFT 스펙트럼 결과에 비해 섬모 운동 주파수를 더 명확하게 보여주고 있음을 알 수 있다. 신호의 베이스라인이 요동하는 경우도 나타났는데 이는 프루브를 지지하고 있는 검사자의 손의 떨림의 영향 및 피검사자의 호흡에 의한 영향 등이 반영되었을 것으로 생각된다. 이를 제거하기 위해서는 측정 프루브를 환자의 머리에 고정하고 측정하는 동안 피검사자가 호흡을 일시적으로 중지하는 방법 등을 생각해 볼 수 있다.

데이터를 수집한 후 부드러운 파형의 징현과들로 이루어진 부분을 선택한 후 AR 스펙트럼 분석을 통해 CBF를 결정하였

다. 피검자에 따라서 분석 대상 신호 부분은 1에서 10개 사이에서 서로 다르게 선택되었다. 분석된 CBF의 전체적인 결과가 그림5에 나타나 있다. 전반적으로 CBF는 5에서 10Hz 사이에서 분포했으며 평균적으로는 7.3 ± 1 Hz 값을 나타냈다. 각각의 피검자에 대한 CBF의 평균값 및 표준편차가 표1에 제시되고 있다. 여기에서 같은 피검자 내에서도 상당한 크기의 CBF 변동이 있음을 알 수 있다. 즉 피검자 내 표준편차가 0.39에서 2.88Hz 사이의 값을 나타내고 있다. 지금까지 보고된 호흡 상피 세포의 CBF는 생체 내외 및 사용된 측정 방법에 따라 매우 많은 차이를 보인다. 표2에 현재까지 발표된 CBF에 대한 결과가 나타나 있다. 생체 외 측정값은 10.35에서 13.8Hz에 이르는 반면 생체 내 측정값은 7.7에서 11.5Hz 사이에서 분포하고 있다. 또한 측정된 CBF들 간의 표준편차가 0.5에서 2.9Hz 사이에서 분포하고 있음을 알 수 있다. 생체 내외 측정값 사이의 낮은 상관관계는 배양 물질, 광학 시스템의 깨울 및 측정 온도 등에 있어서의 차이로 설명될 수 있다. Green 등은 온도가 19에서 32°C까지 변화할 때 CBF가 선형적으로 증가된다는 사실을 보고하였다[19]. 일반적으로 생체 외 측정값이 높는데 이것은 점막 섬모의 이물질 제거 시스템(mucociliary clearance)은 점막과 점액질(mucus)의 상호 작용에 의존하는데, 생체 외 실험 시 점액질의 부체가 섬모 운동을 어느 정도 촉진시켰다고 설명할 수 있다[20]. 배양액의 점성(viscosity)을 증가시킬 때 섬모 운동 주파수가 감소했을 뿐 아니라 섬모들 간의 상관관계도 낮아진다는 사실이 Ghcher 등에 의해 보고되었다[21]. 또한 CBF가 디지털 고속 촬영법, 포토멀티플라이어(photomultiplier) 및 포토다이오드(photodiode) 방법에 따라 많은 차이를 보인다는 것이 보고되었다[22].

결론

기도 내의 상피 세포의 섬모 운동이 병리학적, 생리학적

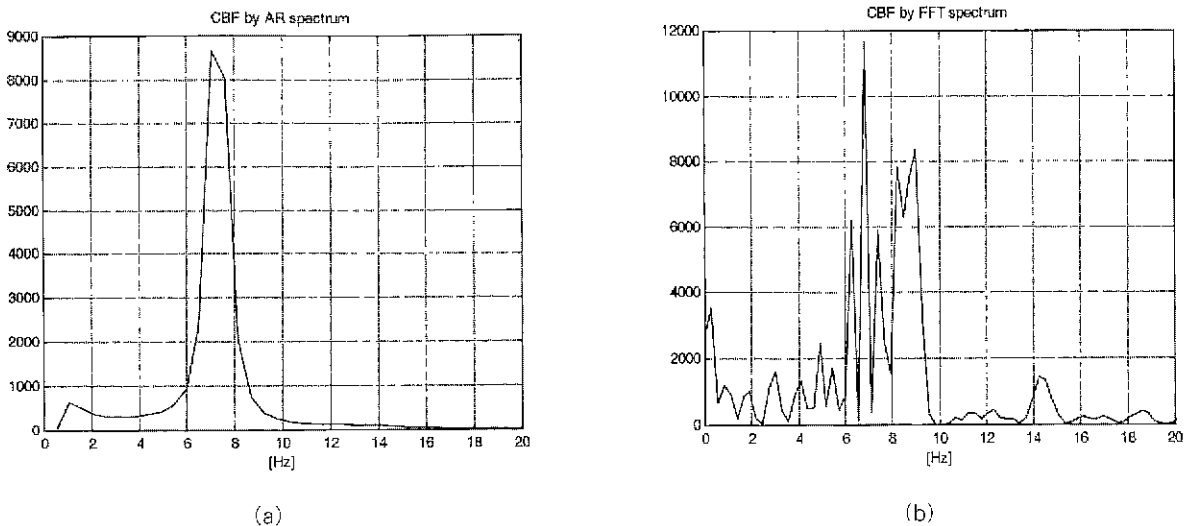


그림 4. 같은 섬모운동 신호 부분에 대한 분석된 파워 스펙트럼 결과 (a) AR 방법, (b) FFT 방법
 Fig. 4. Analysis result of power spectrum for the same ciliary beat signal by (a) AR method and (b) FFT method

표 1. 8명의 정상인에 대한 CBF의 평균 및 표준편차

Table 1. Means and standard deviations of CBFs for 8 normal subjects

	Mean(Hz)	Stdev(Hz)
subject1	5.9	0.74
subject2	6.8	0.39
subject3	8.1	2.88
subject4	7.3	0.77
subject5	6.7	0.60
subject6	9.1	1.31
subject7	6.2	1.19
subject8	8.1	0.82
average	7.3	1.09

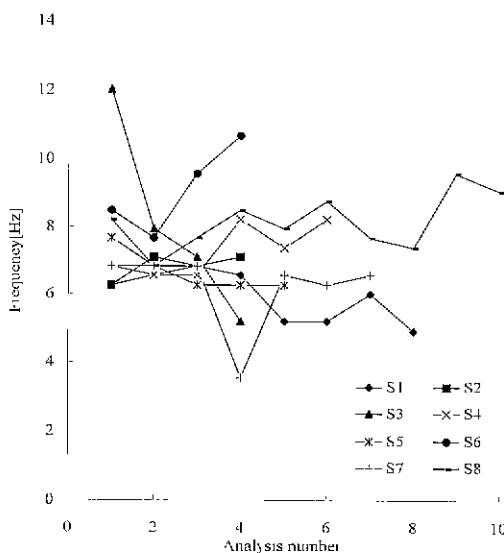


그림 5. 8명의 정상인에 대하여 AR 방법에 의해 결정된 CBF 분포도
 Fig. 5. Distribution of CBFs for 8 normal subjects determined by AR method

표 2. 현재까지 보고된 호흡 상피 세포의 CBF

Table 2. Reported ciliary frequencies of respiratory epithelium cells

	Mean(Hz)	Stdev(Hz)	Method
Yager J et al [3]	13.8	1.8	<i>in vitro</i>
Teichtahl H et al [6]	12	2	<i>in vitro</i>
Ingels K] et al [23]	10.55	2.26	<i>in vitro</i>
Phillips PP et al [24]	11.29	0.96	<i>in vitro</i>
Chilvers MA et al [22]	13.2	2.9	<i>in vitro</i>
Lindberg S et al [9]	13.3	1.4	<i>in vitro</i>
Lindberg S et al [9]	11.5	1.6	<i>in vivo</i>
Lindberg S et al [25]	7.8	1.6	<i>in vivo</i>
Paltiel Y et al [10]	7.7	0.5	<i>in vivo</i>

으로 매우 중요함에도 불구하고 이를 직접적으로 측정할 수 있는 방법이 국내에서는 아직까지 제대로 확립되지 않은 상태이다. 본 연구 결과는 생체 내 점모 운동에 있어서 간단한 방법으로 신뢰할 만한 결과를 도출할 수 있음을 보여준다. 이 방법은 고배율의 확대 영상을 필요치 않으며, 분석 결과로부터 여러 점모에 대한 평균적인 CBF 값을 도출할 수 있다. 본 연구 결과를 질병 및 약물투여와 관련된 임상 연구에 활용한다면 약물에 대한 점모 운동의 영향 및 질병 발달 과정에서의 점모 운동의 변화 추이 분석 등 다양한 연구에 응용할 수 있을 것으로 기대된다. 결론적으로 본 연구가 국내의 점모 운동에 관한 연구를 활성화시킬 수 있는 계기가 될 수 있을 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. U Mercke, C.H Hakansson, and N.G Toremalin, "A method for standardized studies of mucociliary activity", Acta Otolaryngol(Stockh), vol. 78, no. 1-2, pp. 118-23, 1974
2. A Reimer and N.G. Toremalin, "The mucociliary activity of the upper respiratory tract. II A method for *in vivo* studies on maxillary sinus mucosa of animals and human beings", Acta Otolaryngol(Stockh), vol 86, no. 3-4, pp. 283-8, 1978
3. J. Yager, T.M. Chen, and M.J. Dulfano, "Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium", Chest, vol. 73, no. 5, pp. 627-33, May, 1978
4. K.J. Ingels, H.L. van Strien, K. Graamans, G.F. Smoorenburg, and E.H. Huizing, "A study of the photoelectrical signal from human nasal cilia under several conditions", Acta Otolaryngol(Stockh), vol. 112, no. 5, pp. 831-8, Sep. 1992
5. J.R. Kennedy and KE. Duckett, "The study of ciliary frequencies with an optical spectrum analysis system", Exp Cell Res, vol. 135, no. 1, pp. 147-56, Sep, 1981
6. H. Teichtahl, P.L. Wright, and R.L.G. Kirsner, "Measurement of *in vitro* ciliary beat frequency : a television-video modification of the transmitted light technique", Med & Biol Eng & Comput, vol 24, pp. 193-6, 1986
7. W.I. Lee and P. Verdugo, "Laser light-scattering spectroscopy: a new application in the study of ciliary activity", Biophys J, vol 16, no. 9, pp 1115-9, Sep, 1976
8. K. Svartengren, L.G. Wiman, P. Thyberg, and R. Rigler, "Laser light scattering spectroscopy: a new

- method to measure tracheobronchial mucociliary activity", *Thorax*, vol. 44, no. 7, pp. 539-47, Jul, 1989
- 9 S Lindberg and T Runer, "Method for in vivo measurement of mucociliary activity in the human nose", *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 103, no. 7, pp. 558-66, Jul, 1994
 - 10 Y. Paltieli, M. Fradis, J. Ben-David, L. Podoshin, H. Shuti, and Z. Kam, "In vivo measurement of human nasal mucociliary motility using a laser light scattering instrument", *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol 106, no. 10 Pt 1, pp. 859-62, Oct, 1997
 - 11 L Gheber and Z Priel, "Extraction of cilium beat parameters by the combined application of photoelectric measurements and computer simulation", *Biophys J*, vol. 72, pp. 449-462, 1997
 - 12 I. Braverman, E.D Wright, C.G. Wang, D. Eidelman, and S. Frenkiel, "Human nasal ciliary-beat frequency in normal and chronic sinusitis subjects", *J Otolaryngol*, vol. 27, no. 3, pp. 145-52, Jun, 1998
 - 13 S.J. Hennessy, L.B. Wong, D.B. Yeates, and I.F. Miller, "Automated measurement of ciliary beat frequency", *J Appl Physiol*, vol. 60, no.6, pp.2109-13, Jun, 1986
 - 14 G Nasr, D. Schoevaert, F. Marano, A. Venant, and J.J. Legrand, "Progress in the measurement of ciliary beat frequency by automated image analysis: application to mammalian tracheal epithelium", *Anal Cell Pathol*, vol. 9, no. 3, pp 165-77, Oct, 1995
 - 15 W.J. Yi, K.S. Park, Y.G. Min, and M.W. Sung "Distribution mapping of ciliary beat frequencies of respiratory epithelium cells using image processing", *Med & Biol Eng & Comput*, vol. 35, no. 6, pp. 595-9, Nov, 1997
 - 16 S. Romet, A. Dubreuil, A. Baeza, A. Moreau, D. Schoevaert, and F. Marano, "Respiratory tract epithelium in primary culture - Effects of cytotoxic compounds", *Toxic in Vitro*, vol. 4, pp. 399-402, 1990
 17. S Romet, D. Schoevaert, and F. Marano, "Dynamic image analysis applied to the study of ciliary beat on cultured ciliated epithelial cells from rabbit trachea", *Biol Cell*, vol. 71, pp 183-90, 1991
 18. S J Orfanidis, *Optimal signal processing: An introduction*, 2nd ed. McGraw-Hill, 1988
 - 19 A Green, L.A. Smallman, A.C. Logan, and A.B. Drake-Lee, "The effect of temperature on nasal ciliary beat frequency", *Clin Otolaryngol*, vol. 20, no. 2, pp 178-80, Apr, 1995
 20. S. Lindberg, A. Cervin, T. Runer, and L. Thomasson, "Recordings of mucociliary activity in vivo: benefit of fast Fourier transformation of the photoelectric signal", *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 105, no. 9, pp 734-45, Sep, 1996
 - 21 L Gheber, A Korngreen, and Z Priel, "Effect of viscosity on metachrony in mucus propelling cilia", *Cell Motil Cytoskeleton*, vol. 39, no. 1, pp 9-20, 1998
 - 22 MA Chilvers, C O'Callaghan, "Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods", *Thorax*, vol 55, no. 4, pp. 314-7, Apr, 2000
 - 23 K.J. Ingels, F Meeuwsen, ILL. van Strien, K Graamans, and E.H Huzing, "Ciliary beat frequency and the nasal cycle", *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 248, no. 2, pp 123-6, 1990
 24. P.P Phillips, T.V. McCaffrey, and E.B. Kern, "Measurement of human nasal ciliary motility using computerized microphotometry", *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 103, no. 3, pp. 420-6, Sep, 1990
 25. S. Lindberg, A. Cervin, T. Runer, and L. Thomasson, "Recordings of mucociliary activity in vivo: benefit of fast Fourier transformation of the photoelectric signal", *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol 105, no. 9, pp. 734-45, Sep, 1996