

博士論文

詳細時間構造処理能力への
聴覚末梢の構造的要因の影響

大塚 翔

目次

| | |
|--------------------------------------|----------|
| 第1章 序論 | 1 |
| 第2章 関連研究 | 5 |
| 2.1 聴覚系 | 5 |
| 2.1.1 聴覚末梢 | 7 |
| 2.1.2 蝸牛 | 7 |
| 2.1.3 脳幹 | 11 |
| 2.1.4 遠心性投射 | 13 |
| 2.2 混合音中の聴取困難 | 14 |
| 2.3 詳細時間構造 | 16 |
| 2.3.1 TFS とは | 16 |
| 2.3.2 TFS 処理と周波数変調弁別 | 16 |
| 2.3.3 TFS と両耳位相差弁別 | 20 |
| 2.3.4 TFS 処理能力の評価方法 | 22 |
| 2.3.5 TFS 処理能力が低下する要因 | 23 |
| 2.4 聴覚末梢の構造的不規則性 | 24 |
| 2.5 耳音響放射 (OAE) | 24 |
| 2.5.1 OAE とは | 24 |
| 2.5.2 反射型の OAE | 25 |
| 2.5.3 非線形歪型の OAE | 29 |
| 2.5.4 外耳道反射率と OAE | 31 |
| 2.5.5 遠心性投射と OAE | 31 |
| 2.5.6 OAE 以外の聴覚末梢の評価方法との比較 | 32 |
| 2.6 聴覚モデル | 32 |
| 2.6.1 蝸牛モデルと OAE シミュレーション | 32 |
| 2.6.2 TFS 処理モデル | 33 |
| 2.7 これまでの研究の未解決点 | 34 |

| | | |
|------------|--------------------------|-----------|
| 第3章 | アプローチ | 35 |
| 3.0.1 | 実験1 | 36 |
| 3.0.2 | 実験2 | 38 |
| 3.0.3 | モデルによる検証 | 40 |
| 第4章 | 実験 | 43 |
| 4.1 | 実験1: 周波数変調弁別閾値と聴覚末梢特性の関係 | 43 |
| 4.1.1 | 方法 | 43 |
| 4.1.2 | 結果 | 48 |
| 4.2 | 実験2: 聴覚基礎特性と聴覚末梢処理特性の関係 | 60 |
| 4.2.1 | 方法 | 60 |
| 4.2.2 | 結果 | 66 |
| 4.3 | 考察 | 74 |
| 4.4 | 実験1 | 74 |
| 4.4.1 | 計測結果 | 74 |
| 4.4.2 | 主成分分析の結果 | 75 |
| 4.4.3 | 重回帰分析の結果 | 76 |
| 4.5 | 実験2 | 77 |
| 4.5.1 | 計測結果 | 78 |
| 4.5.2 | TSPEOAE と心理物理課題の関係 | 79 |
| 4.6 | メカニズムについての考察 | 79 |
| 4.7 | 実験結果の新規性と意義 | 81 |
| 4.8 | まとめ | 81 |
| 第5章 | モデルによる検証 | 83 |
| 5.1 | モデル概要 | 83 |
| 5.2 | 蝸牛モデル | 83 |
| 5.3 | TFS 処理モデル | 92 |
| 5.4 | 不規則性の導入 | 94 |
| 5.5 | CEOAE の算出方法 | 98 |
| 5.6 | シミュレーションの方法と統計処理 | 98 |
| 5.7 | 結果 | 99 |
| 5.7.1 | ガウス過程に従う不規則性 | 99 |
| 5.7.2 | OU 過程に従った不規則性 | 109 |
| 5.7.3 | 条件間の比較 | 115 |

| | |
|---|------------|
| 5.8 考察 | 115 |
| 第6章 結論 | 119 |
| 謝辞 | 121 |
| 付録 | 123 |
| 付録A TSPEPOAE の比較 | 123 |
| 付録B 極端な静的コンプライアンスの実験参加者を除いた回帰直線 | 124 |
| 付録C 聴神経発火モデルの導入 | 127 |
| 付録D ヘッドホンからの骨伝導の評価 | 131 |
| 参考文献 | 131 |

略語表

| 略号 | 英語名 | 和名 |
|---------|--|--------------|
| AC | auditory cortex | 聴覚皮質 |
| AMDL | amplitude modulation detection limen | 振幅変調弁別閾値 |
| AVCN | anteroventral cochlear nucleus | 蝸牛神経核前腹側核 |
| CEOAE | click-evoked otoacoustic emission | クリック誘発耳音響放射 |
| CRF | coherent reflection filtering | |
| DCN | dorsal cochlear nucleus | 蝸牛神経核背側核 |
| DPOAE | distortion product otoacoustic emission | 歪成分耳音響放射 |
| FDL | frequency detection limen | 周波数弁別閾値 |
| FMDL | frequency modulation detection limen | 周波数変調弁別閾値 |
| IC | inferior colliculus | 下丘 |
| IHC | inner hair cell | 内有毛細胞 |
| IPD | interaural phase difference | 両耳位相差 |
| LOCB | lateral olivo-cochlear bundle | 外側オリーブ蝸牛側 |
| LSO | lateral nucleus of the superior olive | 下オリーブ複合体内側核 |
| MNTB | medial nucleus of trapezoid body | 上オリーブ複合体台形体核 |
| MOCB | medial olivo-cochlear bundle | 内側オリーブ蝸牛側 |
| MSO | medial nucleus of the superior olive | 上オリーブ複合体内側核 |
| OAE | otoacoustic emissions | 耳音響放射 |
| OHC | outer hair cell | 外有毛細胞 |
| PVCN | posteroventral cochlear nucleus | 蝸牛神経核後腹側核 |
| SFOAE | stimulus frequency otoacoustic emission | |
| TFS | temporal fine structure | 詳細時間構造 |
| TSPEOAE | time-stretched-pulse-evoked otoacoustic emission | |
| VCN | ventral cochlear nucleus | 蝸牛神経核腹側核 |

第1章 序論

我々は、雑音の中でも対象の音や音声を聞き取ることができる。この能力は、人間にとって基本的かつ生きていく上で不可欠である。しかし、この能力が著しく低下する場合がある。能力低下の原因を解明するために、多くの研究が行われてきた。その原因の1つとして考えられていたのは、聴力(小さい音圧レベルの音を聴取する能力)の低下であった。聴力低下の主な要因は、加齢や強大な音にさらされたことによる聴覚末梢の増幅機能の低下であったため、雑音下の聴取でも増幅機能が重要であると考えられていた。しかし、その後、補聴器を取り付けても雑音下での聴取が改善しないことや聴力の低下と音声聴取能力の低下に相関が見られないことが報告されるようになってきた[1, 2, 3]。さらに、1990年代以降、難聴ではない(聴力検査が正常)にも関わらず音声聴取が困難である事例が知られるようになってきた[4, 5]。これらのことは、雑音下での聴取困難の原因が難聴以外にもあることを示唆していると同時に、聴力検査を用いた診療の限界を示している。

この限界を解決するために、聴覚研究者や耳鼻科医は、難聴以外の原因を探ってきた。その中で、周波数選択性などの聴覚末梢機能が重要であるという報告[6, 2, 7]やより高次の処理過程(選択的注意や作業記憶)が重要であるという報告[8, 9, 10, 11]がなされてきた。それに対して、近年、聴覚末梢に近い部分で処理されていると考えられている詳細時間構造(TFS: temporal fine structure)処理能力が、雑音下の聴取において重要な役割を果たしている可能性が指摘されるようになってきた[12, 13, 14]。

TFSは、音波形の中で振幅包絡に比べて高速に変化する部分であり、数学的にはヒルベルト変換した際の位相情報に相当する部分である。TFSを処理する能力、つまり、どれだけ微少なTFSの変化を弁別できるかという能力が、雑音下での聴取や複数音声下の聴取の成績と相関があることが報告されている[12]。TFS処理能力に個人差が生じる原因を解明することで、雑音下での聴取能力が低下する原因を解明する手がかりになると考えられる。これまで、TFS処理能力が低下する要因としては、神経系のレベル、特に脳幹での処理の影響が大きいと考えられてきた[12]。その一方で、聴力検査の成績や周波数選択性とTFS処理能力との間に相関が見られないことから、聴覚末梢の処理特性はTFS処理能力に影響を与えていないと考えられてきた

[12, 15, 16]。

しかし、聴覚末梢の処理特性には聴力検査や周波数選択性では評価できない側面もあることが知られている。聴覚末梢には基底膜と呼ばれる膜が存在する。鼓膜から入力された振動は基底膜上で外有毛細胞 (OHC: outer hair cell) によって増幅されると同時に、神経発火情報へと変化される。聴覚末梢には、OHC の配列の不規則性、OHC 一本一本の増幅特性の不揃いや基底膜の密度の不均一性などを含む構造的な不規則性があることが知られている [17, 18]。構造的な不規則性によって、増幅の大きさが基底膜上の場所によってばらつくため、中枢へ伝達される信号は変化すると考えられる。そのため、聴覚末梢の構造的な不規則性が TFS 処理へ影響を与える可能性が考えられる。しかし、その可能性は検証されてこなかった。本研究は、聴覚末梢の構造的な不規則性が TFS 処理能力に影響を与えている可能性を検証することを目的とする。

本研究では、聴覚末梢の構造的な不規則性を、耳音響放射 (OAE: otoacoustic emission) を用いる非侵襲的手法によって評価した。OAE は、聴覚末梢 (蝸牛) から放出される微少な音響信号である。OAE は難聴の場合には消失すること [19, 20] や聴力レベルと相関関係があること [21] から、内耳の機能、特に、OHC による増幅特性を非侵襲的に評価する方法として診療や聴覚研究において用いられてきた。OAE が構造的な不規則性の度合いの影響を受けていることが示唆されており [22]、OAE のスペクトル構造には不規則性の情報が含まれていると仮定できる。

そこで、OAE のスペクトル構造から不規則性の情報を取り出し、TFS 処理能力との関係を分析した。OAE は中耳伝達特性と増幅の大きさも反映していることから、中耳伝達特性と聴力レベルを同時に計測し、構造的な不規則性の情報の分離を試みた。OAE のスペクトルには遠心性投射の影響が含まれていると考えられるが、遠心性投射の切断前後で OAE のレベルは大きくとも数 dB 程度の変化しか見られないため [23]、OAE のスペクトル構造への影響は小さいと考えられる。OAE は、聴力レベルと同様に、増幅機能を非侵襲的に評価する指標として臨床や聴覚研究において多くの研究がなされてきたが [24]、TFS 処理能力との関係を調べるのは本研究が初の試みである。図 1.1 にて本研究の位置づけをまとめる。

本研究では、TFS 処理能力の評価指標として用いられている周波数変調弁別に関して、聴覚末梢の構造的な不規則性を含めた聴覚末梢の処理特性が影響を与えている可能性を検討した。次に、聴覚末梢の構造的な不規則性が TFS 処理に選択的に影響を及ぼしている可能性を検証するために、周波数変調弁別以外の基礎的な聴取課題との関連を調べた。最後に、計算機上にて聴覚末梢系のモデルを作成し、このモデルを用いて、どのような不規則性が TFS 処理能力に影響を与えうるのかを検討した。TFS を処理するモデルは従来から提案されているが [25, 26, 27]、聴覚末梢の不規則性を

第2章 関連研究

2.1 聴覚系

聴覚系とは音を処理する感覚器と神経系の総称である。人間の聴覚系は周波数にして数 Hz から数十 kHz に至るまで、音圧にして 100 dB 以上の範囲の音を処理することができる。また、雑音などによって遮られた状態においても対象の音を聞き取ることができる。このような処理を可能にしている聴覚系の神経メカニズムについて多くの研究が行われてきた [28]。その中で、聴覚系の主な処理の流れは次のようなものであると考えられている。まず、耳に達した音響信号は、中耳においてインピーダンス整合が行われ、内耳の蝸牛において周波数分析、および、増幅が行われ、神経信号へと変換された後、脳幹、視床を経て大脳皮質の聴覚野へと送られると考えられている [28](図 2.1)。この求心経路では、場所ごとに周波数特異的に反応するというトノトピーが存在することが知られている他、聴覚皮質までにピッチや振幅変調などの音の特徴に選択的に反応するニューロンが多く見つかっている [28]。前頭前野の各部位では、脳の各部と情報をやりとりしながら、音源の識別や音声の意味認識が行われると考えられている [29]。また、視覚系と同様に、情報伝達の双方向性という特徴が見られることが知られており、例えば、聴覚皮質からいくつかの神経核を経由して聴覚末梢への遠心性神経の接続が確認されている [30]。本節では、本研究の対象である TFS 処理と関連が深い脳幹までの経路について述べる。

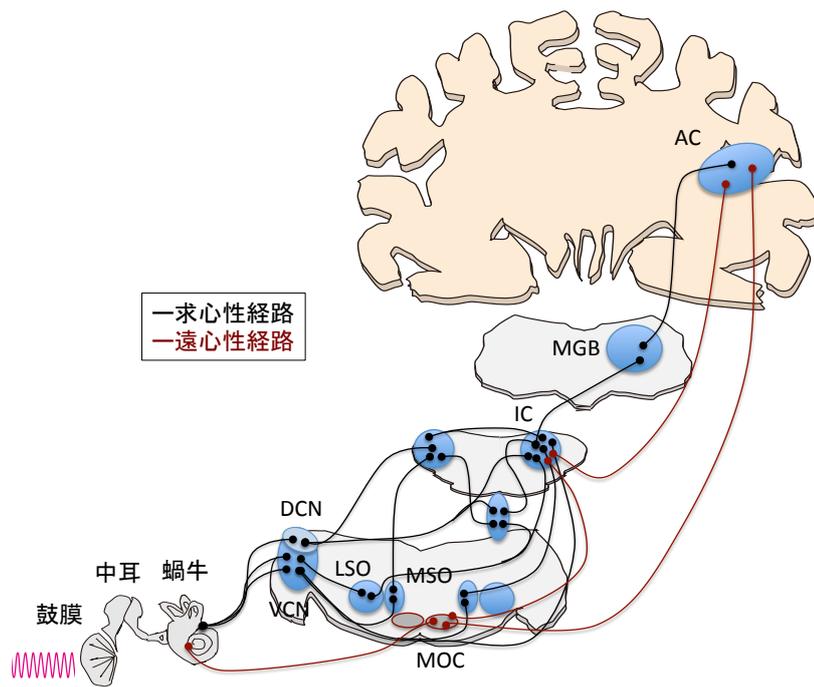


図 2.1: 聴覚系の経路図 (主な接続関係のみを示している)。蝸牛, 蝸牛神経 (CN: cochlear nucleus)、上オリーブ複合体 (SO: superior olive)、下丘 (IC: inferior colliculus)、視床 (MGB: medial geniculate body)、聴覚皮質 (AC: auditory cortex) の接続関係。求心性神経の接続の他に聴覚皮質から蝸牛へ至る遠心性神経の経路も確認されている [30]。

2.1.1 聴覚末梢

聴覚末梢については解剖学的な研究により、その構造や音の伝達機構が知られている [31]。それによると、次のようなことが明らかにされている。聴覚末梢は、構造的には、外耳、中耳、内耳の3部に分けられる (図 2.2)。耳介で集められた音のエネルギーは、外耳道、鼓膜を経由して、中耳へ伝達される。中耳の3つの骨 (ツチ骨、キヌタ骨、アブミ骨) は蝸牛へ伝達する過程で、大気圧と蝸牛との間のインピーダンス整合を行っていると考えられている [32]。また、その伝達特性としては1 kHz 付近を中心とするバンドパスフィルタのような形状をしていることが報告されている [33]。

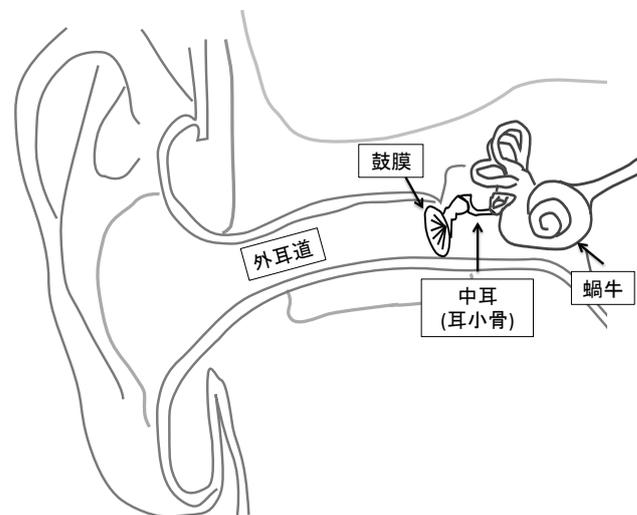


図 2.2: 聴覚末梢の構造。外耳、中耳、内耳の3部位に分けられる。

2.1.2 蝸牛

構造

蝸牛の内部構造については、次のようなことが知られている [31]。蝸牛は、約3回転したカタツムリのからに似た形状をしている (図 2.2)。引き延ばすと図 2.3A のような形状をしている。内部構造は、前庭階、中央階、鼓室階の3つのトンネルから構成されている (図 2.3B)。前庭階と鼓室階は、組織液とほぼ同じイオン組成の外リンパ液で満たされている。それに対して中央階は細胞内液とほぼ同じイオン組成の内リンパ液で満たされている。鼓膜からの振動は、中耳を伝って、前庭窓を振動させ、こ

の振動によってリンパ液に振動が生じる。このリンパ液の振動により、基底膜の根元部分が振動する。この基底膜の根元部分での振動は、基底膜上を先端方向へ進む (図 2.4A)。基底膜上にはコルチ器と呼ばれる器官がある。図 2.3C にコルチ器の拡大図を示す。コルチ器には、内有毛細胞 (IHC: inner hair cell) と外有毛細胞 (OHC: outer hair cell) がある。OHC は、基底膜振動に合わせて力学的フィードバックを行い、基底膜振動を増幅する役割を果たしている。IHC は基底膜振動を細胞内電位へと変換する役割を果たしている。

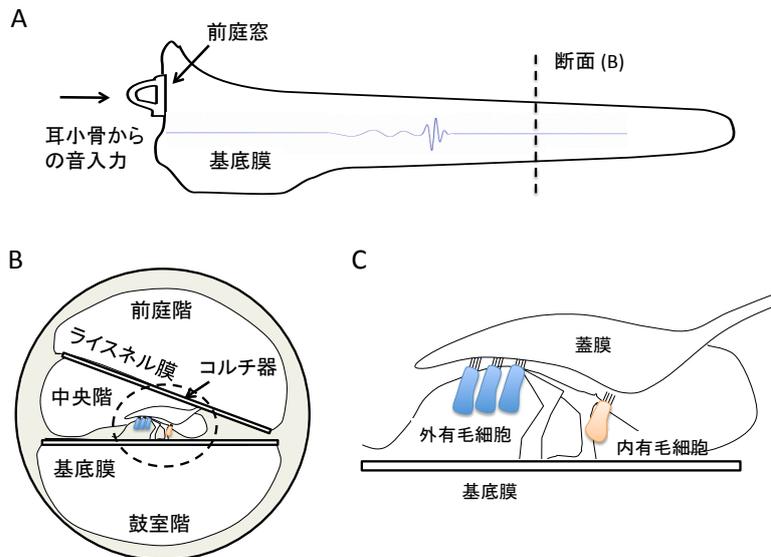


図 2.3: A: 蝸牛の構造 B: 蝸牛の断面図 C: コルチ器の拡大図

基底膜の振動特性と外有毛細胞による増幅

基底膜の基部の振動により、基底膜上には進行波が生じることが、Bekesy らによって明らかにされた [34]。それによると、高周波数の正弦波入力に対しては進行波は、蝸牛基部近くでピークが生じる。周波数が下がるにつれてピークの位置は蝸牛先端部へ移動する [34] (図 2.4)。ヒトの場合、基底膜上の位置と特徴周波数 (f_{cf}) の関係は、 $f_{cf} = A[10^{\alpha(L-x)} - k]$ ($A = 165.4\text{Hz}$, $\alpha = 0.06\text{mm}^{-1}$, $L = 35\text{mm}$, $k = 0.88$) となると考えられている [35]。Bekesy らの実験後、メスバウアー法などの新しい測定方法により、低音圧レベルでは、Bekesy らが観察した進行波に比べて、その振動のピークが鋭いことが分かってきた [36]。Brownell らは、基底膜に対して力学的なフィードバックを行う外有毛細胞 (OHC) によって増幅されている可能性を提案した [37]。OHC は、

コルチ器内に存在し、一般的に3列に並んでいる(図2.3C)。コルチ器は基底膜に隣接した繊細な構造であり、基底膜に付随する形で並んでいる[31]。音響刺激に反応して基底膜が振動すると、その位置に対応するコルチ器は基底膜の振動と同調して上下する。コルチ器が上下すると、蓋膜は有毛細胞の上部をスライドし、基底膜が上がると不動毛が蝸牛回転軸から遠ざける方向に動かし、逆に下がったときには蝸牛回転軸へ近づける方向に動かす(図2.5)。この不動毛のたわみによってOHC内にイオンが流入し内部電位が変化する。Brownellらは、この内部電位の変化に伴ってOHC自体が伸縮し、基底膜振動を増幅するモデルを提案した[37]。近年、Brownellの提案とは異なり、不動毛自体が力学的に力を出すことで基底膜振動を増幅するモデルも提案されており[38]、OHCの増幅機構については現在も議論が続いている。

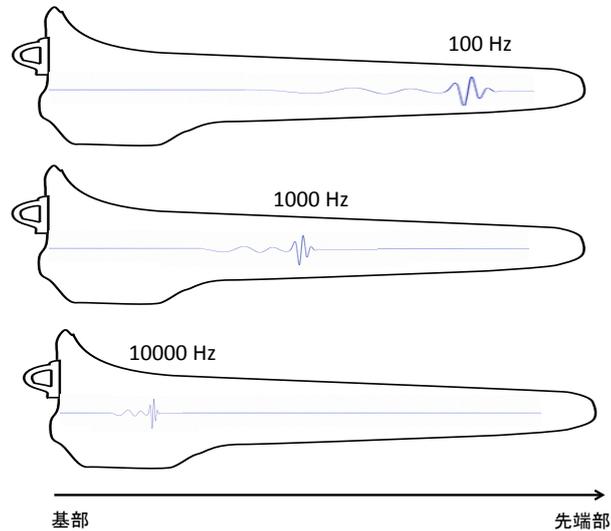


図 2.4: 基底膜振動の周波数の場所表現(トノトピー)。低い音は奥(右方向)、高い音は手前(左方向)へと表現され、周波数分解される。

末梢の基底膜状のある1点を観察すると、ある特定の周波数付近のエネルギーを選択的に通過させるバンドパスフィルタに似た振る舞いをしていると解釈できる。このフィルタは聴覚フィルタと呼ばれている[39]。図2.6に示すように、基底膜振動は提示音圧レベルが上がるにつれて増幅率が下がる非線形な振る舞いをする研究によって示されている[36, 40]。この非線形性は、振動の大きさに対するOHC伸縮の非線形性を反映した結果であると考えられている。

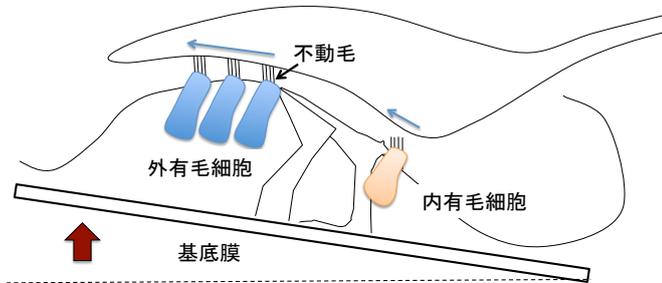


図 2.5: 基底膜が上方方向に移動した場合のコルチ器の動き。基底膜振動に合わせて、有毛細胞の不動毛が動く。

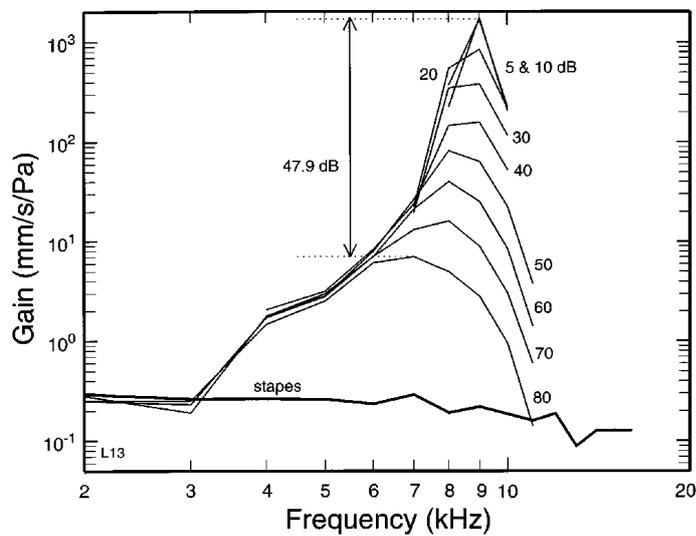


図 2.6: 基底膜振動の音圧に対する非線形性。横軸を入力音圧レベル、縦軸は基底膜上のある1点での測定された振動の振幅である。バンドパスフィルタのような振る舞いをし、音圧が上昇するにつれて、そのバンド幅は大きくなる。文献 [40] より引用。

内毛細胞による受容と聴神経の発火特性

OHCの列より蝸牛回転軸に近い側には、OHCと似た形状を持つ内毛細胞 (IHC) が存在している (図 2.3C)。IHC が音を受容する仕組みについては多くの研究がなされ次のようなことが分かっている [41]。IHC も OHC と同様に基底膜の振動に合わせて電位が変化する。基底膜が鼓室階方向 (図 2.5 中の上方向) へ変位した場合 (正の音圧) には、OHC と同様に、IHC は変位幅 (音圧) に応じて脱分極するのに対して、逆方向の変位に対しては、変位幅にかかわらず、わずかしか過分極しないことが知られている [41]。

1つのIHCには複数の聴神経がシナプス結合しており、IHCから放出された神経伝達物質により、各聴神経の内部電位が上昇し、閾値を超えると発火することが知られている [42]。聴神経の発火はIHCの脱分極の位相に同期して生じ、半波整流されたような特性を持つことが知られている (図 2.7)[43]。図 2.7 は正弦波に対する神経発火のヒストグラムを示しているが、振動の振幅が鼓室階方向 (図中では上方向) に最大になる部分で最もよく発火している。その一方で、逆方向に動いた場合には、ほとんど発火しない (半波整流特性)。また、提示を上昇させても発火頻度は増加しなくなるような特性を持っていることを示している。

このような、半波整流された刺激波形に同期した神経インパルス発火を位相同期発火あるいは位相固定 (phase locking) と呼ぶ [43]。聴神経の発火の特性は次のようなことが分かっている [43]。一般に、5 kHz 以上では同期発火はほとんど生じない。IHC の電位変化はコンデンサに似た性質を持っている。音響刺激に対する IHC の膜電位変化は、入力刺激の周波数が高くなるにつれて刺激音の位相に対して同期できなくなること反映している。この聴神経の位相に対して同期した発火パターンによって、刺激音の位相情報が表現されることになる。なお、聴神経は形態の異なる、有髄神経の1型と無髄神経の2型の2種類あり、脳幹での接続の仕方も異なる [44]。1型の聴神経が90%以上をしめており、多くの研究がなされており、本稿では、1型の聴神経を単に聴神経と呼ぶことにする。

2.1.3 脳幹

蝸牛神経核

聴神経から最初に投射される神経核は、蝸牛神経核 (CN: cochlear nucleus) である [28]。CN のニューロンの反応は聴神経の周波数選択性を反映しており、最適周波数が空間的に連続的に配列されている。蝸牛神経核は、背側核 (DCN: dorsal cochlear nucleus)

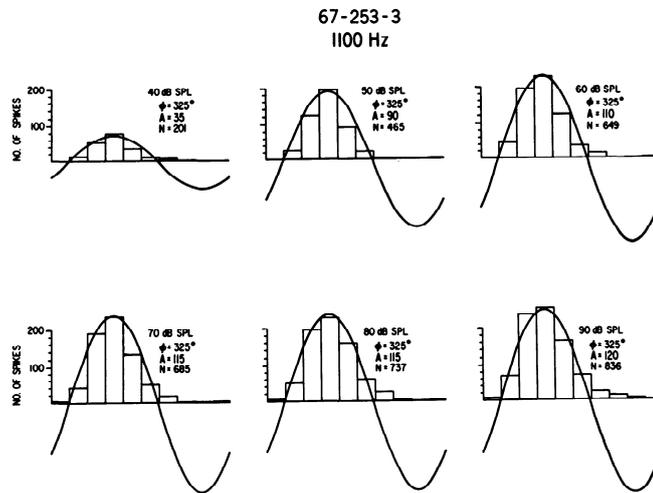


図 2.7: 提示音圧レベルが 40 から 90 dB の正弦波に対する聴神経発火のヒストグラム。聴神経発火のタイミングにはばらつきがあるが、長い時間加算したばあいには、基底膜振動を半波整流したような振る舞いをする。文献 [43] より引用。

と腹側核 (VCN: ventral cochlear nucleus) の 2 つに分けられ、腹側核はさらに、前腹側核 (AVCN: anteroventral cochlear nucleus) と後腹側核 (PVCN: posterorventral cochlear nucleus) に分けられる。蝸牛神経核は部位によって機能が異なり、聴神経からは投射の一方は AVCN に至り、もう一方は PVCN を得て DCN に至っている。AVCN は主に、球形細胞と大型球形細胞で構成されており、それらのニューロンには聴神経が 1 対 1 で接続している。聴神経に近い比較的単純な応答特性を示すものの、神経の発火パターンの位相同期度が高められていることが知られている [45, 46]。一方で、DCN の多くのニューロンは、VCN のニューロンに比べて複雑な応答特性を示すことが知られている。発火頻度も音圧に単純に対応してない、立ち上がりのみに応答するものや、立ち上がり後、いったん応答が低下してまた復活するものなどいくつかのタイプが見られる [47]。このことは、特に DCN において、時間的、周波数的な特徴抽出が始まっていることを示唆している。

上オリーブ複合体

蝸牛神経核からは上オリーブ複合体 (SOC: superior olivary complex) へ投射される。SOC では両耳からの神経が初めて収束する場所であり、左右の耳からの入力

比較され、両耳間の時間差や音圧レベル差など、音の空間位置に関する手がかりが抽出されると考えられている [28]。また、構造的には、上オリーブ複合体内側核 (MSO: medial superior olive) と下オリーブ複合体外側核 (LSO: lateral superior olive) に分けられ、それぞれ両耳処理に関わっていると考えられているが、その機能は以下のように異なると考えられている。MSO には、両側の AVCN の球形細胞から直接の投射があることが報告されており、両耳から同時に到達するような入力に対して興奮するような一致検出ニューロンが多く見つかった [45]。一致検出ニューロンは両耳の刺激の時間 (位相) 差を検出する役割を担っていると考えられている [48, 49]。また、LSO のニューロンは、同側の AVCN の出力と対側の AVCN の出力を台形体核を経由して受け取っている。LSO のニューロンは、同側耳への入力によって興奮し、対側耳への入力によって活動が抑制されるため、両耳刺激に対しては、両耳の音圧差によって反応強度が決まる。そのため、両耳のレベル差を検出する役割を担っていると考えられている。

2.1.4 遠心性投射

聴覚系には末梢から聴覚皮質へ向かう求心性系路の他に、高次から末梢に向かう遠心性系路が存在する [30]。末梢に存在する蝸牛増幅器の役割を果たす OHC には内側オリーブ蝸牛束 (MOCB: medial olivocochlear bundle) からの遠心性神経が直接接続している。MOCB には、高次の下丘 (IC: inferior colliculus) と聴覚皮質 (AC: auditory cortex) からの遠心性神経が接続していることが明らかになっている [30]。遠心性投射の役割として、以下の3つが指摘されている。1つ目は、聴覚的な刺激過剰から基底膜を守る役割である [50]。2つ目は、雑音下でのマスキング解除である。慢性的な雑音下にされされると、IHC の伝達物質が枯渇し、反応できるレンジが狭くなってしまふ。しかし、MOC による抑圧がある場合、伝達物質が枯渇しにくくなるため、新たな音に対するしきい値が上がりにくくなる [51]。3つ目は、トップダウンコントロールである。AC や IC などの高次の部分からの投射が存在するという事は、ある程度の処理がなされた後の情報が末梢の処理の段階で利用されている可能性がある。注意を必要とする視覚課題実行時に、実験動物の蝸牛の反応が非注意時より小さくなることが知られている [52, 53]。また、別の経路として外側オリーブ蝸牛束 (LOCB: lateral olivocochlear bundle) から IHC へ投射する経路があることが知られており、両耳のレベル差の処理に関与している可能性が指摘されている [54, 55]。MOCB と LOCB のどちらの投射についても、TFS 処理に影響を与えていることを報告した研究はない。神経核からのフィードバックの他に、OHC が接続している 2 型

の聴神経からのローカルなフィードバックがあることが指摘されている [56]。刺激過剰からの防御する役割がある可能性が指摘されている [57]。2型の聴神経は数も少なく (聴神経全体の5-10%程度)、接続も弱いため [58]、どのような機構になっているのかは不明な部分が多い。近年の研究では、2型の聴神経から OHC への作用は強大音にさらされた場合のみに生じる可能性が指摘された [59, 60]。

2.2 混合音中の聴取困難

図2.8は2つの音声を重ね合わせた混合音である。我々はこのような複数の音が混合された状態でも一つの音声を聞き取ることができる。このような能力は選択的聴取と呼ばれる。この能力なしではコミュニケーションは成り立たず、生きていく上で必要不可欠な能力の一つである。しかし、この基本的な聴覚能力である、複数音下での聴取が困難になる場合がある。よく知られている症状としては、音をセンシングする部分にあたる聴覚末梢の障害である。いわゆる難聴というものである。難聴の有無を判断する指標として、聴力検査が広く用いられてきたが、聴力検査が正常な場合でも、雑踏の中での聴取や対象に選択的な注意を向けることが難しいという事例が報告されている [4, 5]。例えば、聴力検査が正常にもかかわらず、雑踏の中での聴取が困難な例として、King-Kopetskey 症候群が知られている [61, 62, 63]。また、難聴者の間でも、聴力の低下度合いと雑音下での聴取課題の成績の間に相関が見られないことが報告されている [1, 2, 3]。また、難聴者の多くは補聴器を利用した場合でも日常での聞こえにくさは改善しないことも知られており、複数音声下、または、雑音下での聴取では、聴力とは別の要因が重要な役割を果たしている可能性を示唆されている [2]。このような聴力検査の限界を補うために多くの研究が行われてきた。当初、難聴者の多くが周波数選択性が低下している (聴覚フィルタのバンド幅が広い) ことから、雑音下での聴取に周波数選択性が重要であるということが指摘されていた [6, 2, 7]。近年、King-Kopetskey 症候群の聴覚フィルタが健常群に比べて広いことも指摘されている [70]。聴力レベルや周波数選択性といった聴覚の末梢の要因に加えて、より脳の高次機能に関わる要因の検討も行われている [11]。より直接的な研究として、聴力検査では正常にも関わらず雑音下での困難な事例 (King-Kopetskey 症候群など) を対象とした研究も行われてきた。その中で、ワーキングメモリが雑音下での聴取において重要である可能性が指摘されている [8, 9, 10, 11]。

聴覚情報処理に関する研究分野では、聴覚系が「どんな音が、どこで、どのように鳴っていて、他の音とどのような関係になっているのか」を分析する過程を聴覚情景分析と呼び、多くの研究が行われてきた。Bregman らは、ABA- (A と B は周波数

の異なる純音、-は無音区間とする)という音系列を用いて、人間がどのような法則に基づいて音源の分離し、まとめているのかについての研究を行った [64]。近年では、ABA-音系列に関して、脳イメージングや実験動物を使った電気生理の実験から、脳幹 [65]、聴覚皮質 [66]、および、より高次の頭頂間溝 [67] など様々な脳領域が関与していることが指摘されている。さらに、一方向の処理の流れだけではなく、聴覚皮質と視床との間のフィードバックループが関与している可能性も指摘されている [69]。ABA-音系列は実験室的な単純な音系列であるが、より複雑な混合音中でも同様に脳内の様々な領域の活動が関与していると考えられる。こうした聴覚の情景分析とは別の文脈として、音の詳細時間構造 (TFS: temporal fine structure) を処理する能力が雑音下や複数音声下での聴取成績と相関があることが示されている [12, 13]。TFS は、振幅包絡に比べて高速に変化する成分であり、数学的にはヒルベルト変換を行った際の位相情報に相当する部分である。TFS 情報は、主に雑音下での聴取において有効な手がかりになると考えられている [14]。TFS 処理能力は次節で述べるように、比較的簡単に評価できることから、TFS 処理能力の評価を臨床へ応用することが提案されている [71]。

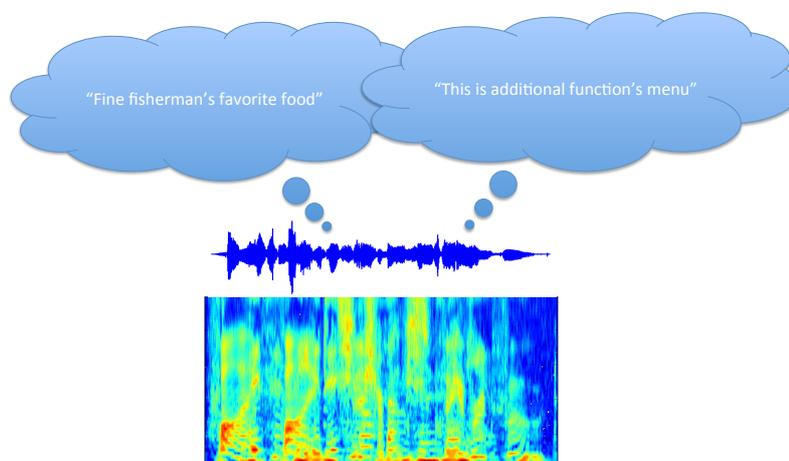


図 2.8: 2つの音声を混合した混合音の例。

2.3 詳細時間構造

2.3.1 TFS とは

詳細時間構造 (TFS: temporal fine structure) とは、数学的にはヒルベルト変換を行った際の絶対値に相当する部分が振幅包絡であり位相情報に相当する部分が TFS である [72]。聴覚系においては、音は振幅包絡情報と TFS に分けて処理されていることが指摘されている [73]。音声の波形をスペクトラムで表現した場合に、ある帯域の信号は、ゆっくりした時間変化を示す振幅包絡と高速に変化する成分である TFS に分けることができる (図 2.9)。周波数変調 (FM) 音 と振幅変調 (AM) という観点から見ると、TFS は FM に相当し、振幅包絡情報は AM に相当すると考えることができる [74]。聴覚系では、TFS は刺激音に同期した神経発火のパターンで表現され、振幅包絡は神経の平均発火率の変化として表現されると考えられている [75]。

音声波形を分けた場合に、どちらの手がかりが音声識別において重要であるかについて多くの研究がなされてきた [74, 76, 77, 78, 79]。これらの研究では、音声の波形を、TFS 情報と振幅包絡情報に分け、TFS 情報のみを保持した場合と振幅包絡情報のみを保持した音声を作成し、その聴取成績を静音下と雑音下で計測を行った。それらの研究の結果、音の振幅包絡情報が、静音中の音声聴取に十分な手がかりになっているのに対して [80]、TFS 情報は、主に雑音下での聴取において有効な手がかりになると考えられている [14]。TFS 処理を雑音下での音声認識に応用する研究 [81] また、現在、人工内耳には振幅情報のみを伝達しているが、TFS 情報、または、神経の位相同期特性を導入することも検討されている [82]。

2.3.2 TFS 処理と周波数変調弁別

FM 検出の2つの手がかり

前述したように、TFS のみを残した波形は、FM 音ととらえることができる。そのため、純音を搬送波とした FM 音を用いて、TFS 処理の能力を評価する研究が多く行われてきた [12, 83, 15]。まず、FM 音の聴覚系での表現を以下に述べる。前節で述べたように、聴覚末梢に位置する基底膜は、場所ごとに異なる特徴周波数を持っているため、FM 音に対する基底膜振動のパターンは、基底膜上の位置を縦軸にとり、時間を横軸にとると図 2.10 のようなスペクトログラムとして表現することができる。基底膜の一点の振動パターンは、図 2.10 の右パネルのように、バンドパスフィルタを通過させたようになる。右下パネルはピーク位置での振動パターンを示し、右上パネ

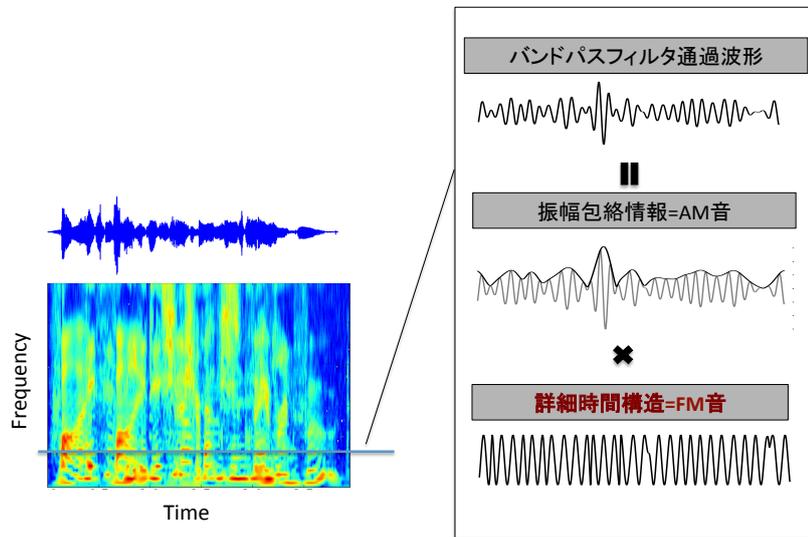


図 2.9: 音声信号の表現。スペクトルのある帯域の信号に対して、ヒルベルト変換を行うことで、TFS と振幅包絡情報に分けることができる。

ルはピークより手前の位置の振動パターンを示す。ピーク位置では振幅は変化しないが、ピークより手前では振幅変調に変換される (FM-AM 変換 [84, 85])。これは、進行波のピーク位置は周波数が高い方向へ変化するため、ピーク位置より手前で基底膜振動の振幅は大きくなり、逆に低い方向へ変化すると基底膜振動は小さくなる。そのため、周波数の変化はピーク位置より手前、または奥の位置では振幅の変化として表現される。一方で、ピーク位置付近では移動による振幅変化はほとんど生じないため、FM 音として表現されることになる。この現象は音声を刺激音として入力した場合にも同様に生じることが指摘されている [78]。

このように、FM 音や音声に含まれる周波数変化は必ずしも、TFS 情報を使って表現されるわけではなく振幅包絡情報も手がかりになる [86]。どちらの手がかりを使って FM を検出しているかについては、Moore らを中心に多くの研究が行われてきた [84, 87, 88, 89, 90, 91, 86]。それらの結果から、Moore らは、搬送波周波数が低く ($< 4000\text{Hz}$)、変調速度が小さい ($< 5\text{Hz}$) 場合は、TFS を手がかりとして弁別しており、搬送波周波数が高い、または、変調速度が大きい場合には振幅変調の手がかりを使って検出していると結論づけている [84]。以後、変調速度が小さい場合の FM 検出閾値を low-rate FMDL (low-rate frequency modulation detection limen) と呼

び、変調速度が大きい場合の FM 検出閾値 を high-rate FMDL (high-rate frequency modulation detection limen) と呼ぶことにする。以下に Moore らが行った実験を述べる。まず、周波数変調音に振幅変調を付加したことによる閾値の変化を調べた実験では、搬送波周波数が高い場合、または、変調速度が大きい場合には、振幅変調の負荷によって FMDL が大きくなるが、搬送波周波数が低く (< 4000Hz) 変調速度が小さい (< 5Hz) 場合には、FMDL はあまり変化しないことを報告した [88, 89, 86]。振幅変調を手がかりとして検出している場合には振幅変調の付加に依って、振幅変化が打ち消しあい、検出が難しくなると考えられる。そのため、この結果は、搬送波周波数が高い場合、または、変調速度が大きい場合には、振幅変調を手がかりとして検出している可能性を示唆している。また、周波数変化に伴う振幅変化は、進行波のピークが急峻なほど大きくなると考えられる。刺激音の周波数によらず、進行波のピークの鋭さはほぼ一定であるため、振幅変化を手がかりとしている場合、搬送波周波数によらず、FMDL はほぼ一定になると予測される。しかし、low-rate FMDL は、一定にならず 4 kHz 以上で急激に上昇することが知られており、low-rate FM の弁別には振幅変調以外の手がかり、つまり、TFS 情報が使われている証拠であると考えられている [90]。搬送波周波数が高い場合に TFS 情報を使っていない要因としては、IHC のコンデンサ特性によって位相同期が失われることが挙げられており、変調速度が大きい場合に TFS 情報を使っていない要因としては、聴覚系の時間処理メカニズムが TFS の素早い時間変化を処理できないことが挙げられている [84]。それに加えて、Ernst と Moore は、提示音圧レベルが極端に低い (e.g., 20 dB SL) 場合には、low-rate FMDL が大きくなる (弁別能力が低くなる) ことを報告している [92]。これは、音圧が下がると神経発火頻度が少なくなり位相同期の情報が減少するため、TFS の情報をあまり有効に抽出できないことが原因であると考えられている [92]。しかし、それ以上の提示音圧レベルでは FMDL はほとんど変化しないことが知られている [93]。これらのことから、ある程度大きい提示音圧レベルで提示した場合、low-rate FM は TFS を手がかりとして弁別していると考えられている [12, 15, 16]。

FM 検出の神経メカニズム

聴覚系では、基底膜振動パターンは神経の発火情報へと変換されて処理される。前述したように、聴神経の神経発火は刺激音の位相に同期するように生じるため、刺激音の TFS 情報は聴神経発火の時間パターンによって表現されている。脳幹の AVCN や MSO には複数の聴神経からの入力を受け、発火の位相同期度を高める細胞が見つかる [94, 46]。脳幹や聴神経の位相同期した発火の時間パターンから、周波数

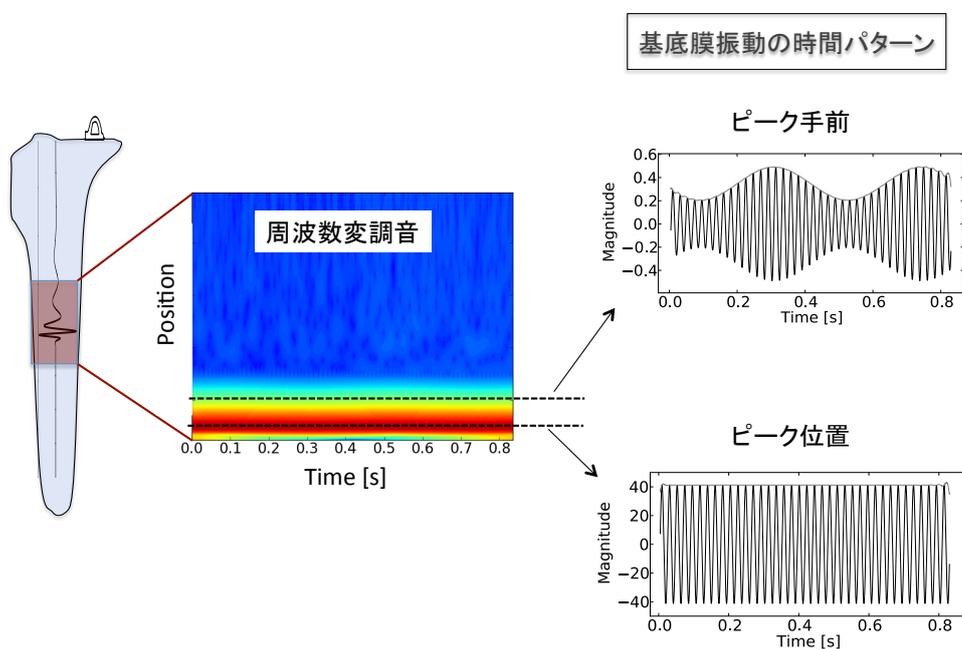


図 2.10: FM 音の聴覚末梢表現。右パネルはピーク位置とピークより手前の位置の振動パターンを示す。ピーク位置では振幅は変化しないが、ピークより手前では振幅変調に変換される。

変化を検出する方法には大きく分けて、自己相関モデル (図 2.11 上) と相互相関モデル (図 2.11 下) の 2 種類が提案されている。

自己相関モデルは、神経発火の時間間隔 (inter-spike interval: ISI) を計算する方法である [95]。ISI は刺激音の自己相関のパターンに似ているため、神経発火の時間パターンの自己相関を計算することで、ISI を算出することができる [96]。自己相関の計算には一致検出ニューロンの存在が仮定されている [95]。一致検出ニューロンは、2つの聴神経ないしは AVCN の神経から入力を受け、それらの入力と同時に発火した場合にのみ発火するニューロンである。数学的には、2つの入力の発火パターンの相関が計算されることになる。このようなふるまいをするニューロンは AVCN [97]、MSO [45] などで見ついている。一致検出ニューロンへ2つの入力に時間差を与えるような遅延器を接続することで、神経の発火パターンに含まれる時間感覚を表現することができる (図 2.11)。但し、実際にこのような回路が存在する証拠は見つかっていない。

2つ目は、相互相関モデルである [98, 99, 100]。自己相関モデルと同様に、脳幹の AVCN や MSO に見ついている一致検出ニューロンを使う方法であるが、一致検出ニューロンは基底膜上の異なる位置からの出力と連結する方法である。基底膜での振動パターンは、場所ごとに位相が異なる、または、音入力からの遅延時間が異なるため、基底膜上の異なる2点を接続することで、遅延回路の代わりにすることができる。そのため、時間間隔は一致検出ニューロンのパターンとして表現される。Loebらは、基底膜上に配置されたあらゆる聴神経の組み合わせに対して一致検出ニューロンを接続し、その反応のパターンを使って周波数弁別を行うモデルを提案している [98]。また、基底膜上の異なる2点に接続されている一致検出ニューロンが AVCN に見ついている [97]。

2.3.3 TFS と両耳位相差弁別

TFS の情報は空間定位においても重要な役割を果たしていると考えられている [48, 49]。音源の水平方向の空間位置把握のためには、両耳に到達する時間と音圧レベルが主な手がかりとなることが知られている。右耳から聞こえる音の方が、早く入力された場合には、音源が右から提示されていることの手がかりになる。このように、両耳に入力された音の時間差または位相差を表現する神経メカニズムとしては、それぞれが異なる遅延を持つ一致検出ニューロンを並べた構造を持ち、この配列上のどのニューロンが発火したかによって、位相 (時間) 差を知るモデル (ジェフレスモデル) が提案されている [48] (図 2.12 上)。ジェフレスモデルでは、遅延の時間差は一致検出

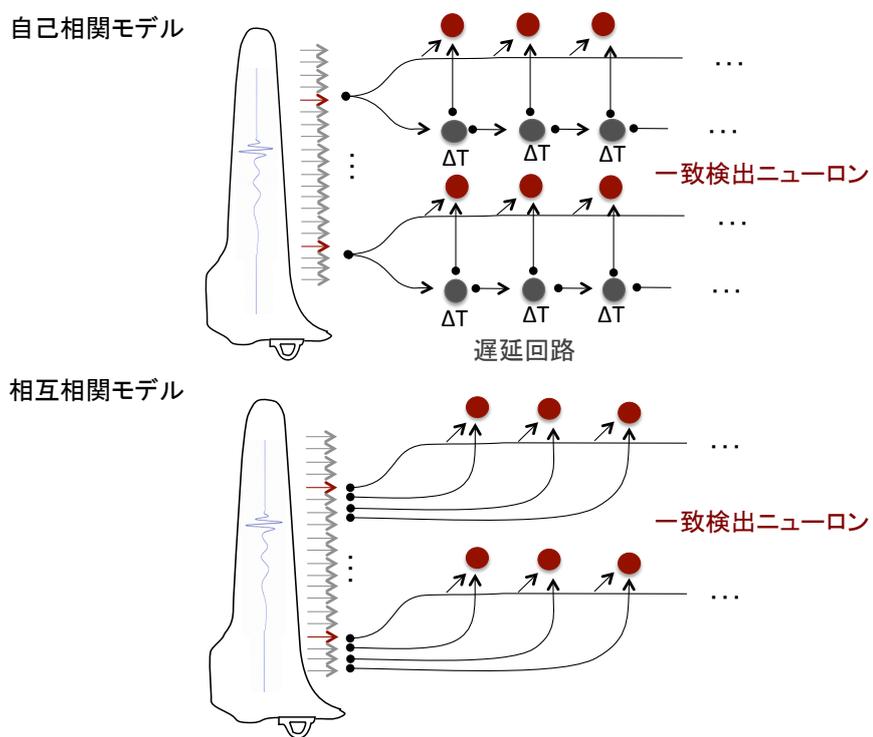


図 2.11: TFS 情報を使った周波数変化の弁別メカニズム。上: 自己相関モデル、下: 相互相関モデル。

ニューロンに接続する軸索の長さの違いによって表現される。このような回路が、ほ乳類のMSOに存在するという証拠は限定的であるため、2チャンネルでIPDを表現する別のモデルも提案されている [101, 49]。前述した相互相関モデルの両耳処理の延長として、両耳の基底膜の異なる位置からの入力の相互相関をあらゆる組み合わせで計算し、そのパターンで位相差を表現するモデルも提案されている [26](図 2.12 上)。このモデルにおいても、左右で基底膜上で異なる位置の聴神経と接続することによって遅延回路の代わりにしている。そのため、両耳の位相差は一致検出ニューロンのパターンとして表現される。

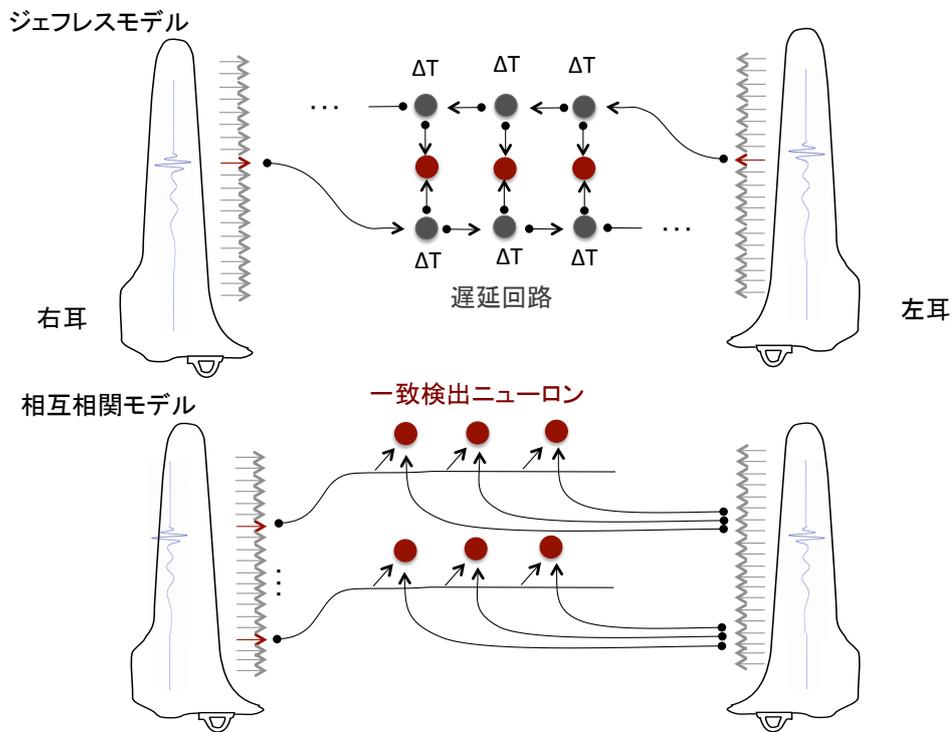


図 2.12: 両耳の TFS 処理メカニズム。上: ジェフレスモデル、下: 相互相関モデル。

2.3.4 TFS 処理能力の評価方法

TFS 処理能力の評価では、振幅の包絡情報を一定に保ちながら TFS のみが異なる音を提示し、その弁別閾値を計測する。もっとも単純な例としては、周波数変調弁別が用いられている。純音と周波数変調音を提示し、どちらが変調していたかを答え

る課題を行い、その弁別閾値 (FMDL: frequency modulation detection limen) を計測する。Moore らは、TFS を手がかりとして周波数変調を弁別するのは低速度変調 (< 5 Hz) の場合に限られると指摘している [84]。そのため、周波数変調を TFS 処理能力の評価指標として用いる場合は、低速度変調の FMDL (low-rate FMDL) が計測される [12, 15, 16]。また、周波数差の弁別課題 (frequency detection limen: FDL) も同様に TFS を使って弁別している課題だと考えられている [102]。

別の評価方法として、両耳間での位相差の弁別閾値を計測する場合もある [15]。両耳で位相の異なる純音を提示すると、位相差に応じて聞こえてくる方向が変わる。その方向の変化が知覚できる位相差の閾値 (IPD: Interaural phase difference) を計測する。IPD は両耳処理が関わってくると考えられるが、IPD と片耳の処理である low-rate FMDL の間に有意な相関があることが報告されていることから、片耳での TFS 処理の影響も大きいと考えられている [15]。その他の TFS 処理能力の評価方法としては、複合音を用いて、中身の位相のみを変化させる方法 [103, 104] や音声波形から振幅包絡情報のみを取り除いた信号を用いる方法 [13] などが提案されている。純音の周波数弁別閾値 (FDL) も low-rate FMDL と同様に TFS を手がかりとしていると考えられている [102, 93]。

2.3.5 TFS 処理能力が低下する要因

TFS 処理能力が低下する事例として多くの報告があるのは感音性難聴 (聴力レベルが著しく高い) の場合である。感音性難聴の場合には、FDL [102, 93, 105]、low-rate FMDL [106, 107, 108, 83, 109]、IPD [83, 109] が上昇することが知られている。また、複合音や音声の TFS のみを取り出した刺激音の弁別閾値も上昇することが知られている [13, 110]。

しかし、これらの結果は、増幅の大きさが TFS 処理能力に与えている可能性を示しているものの、これらの結果と矛盾する結果も報告されている。聴力レベルや周波数選択性と TFS 処理能力との間に相関が見られないことが知られている [109]。また、部分感音性難聴 (一部の周波数のみ聴力レベルが上がっている) の場合に、健常な聴力の領域でも TFS 処理能力が極端に低い事例があることが知られている [111]。さらに、健常聴力者内でも low-rate FMDL には大きな個人差があることが知られており [12]、TFS 処理能力の低下には、OHC の増幅の大きさなどの聴覚末梢の要因以外の要因があると考えられている。Ruggles ら [12] の研究では、脳幹の反応である聴性脳幹反応と TFS 処理能力が関連している可能性を指摘しており、脳幹が重要な役割を果たしている可能性を示唆している [12, 16]。また、Zeng らは、聴力レベルが低下している

難聴者の場合よりも、脳幹に障害がある場合の方が TFS 処理能力の低下量が大きいことを示している [112]。脳幹の要因の他に、Strelcyk と Dau は、聴神経や IHC へのダメージが TFS 処理能力に影響を与えている可能性を示唆している [109]。ダメージによって、AVCN の球形細胞などのいくつかの聴神経からの入力をまとめる役割を持つ神経 [46, 94] での神経発火の情報は減少することになり、その細胞の位相同期度が減少し、結果として TFS 処理能力が低下する可能性が指摘されている [12, 109]。雑音暴露などによる聴神経や内有毛細胞へのダメージでは、細胞自体へのダメージが確認されている一方で、聴力レベルはあまり変わらないことが報告されており [113, 114]、聴力レベルと TFS 処理能力に相関が見られないという結果には矛盾していない。以上のように、TFS 処理能力が低下する要因は、基底膜振動の特性よりも、IHC 以降の神経的な処理の特性の影響が大きいと考えられている。

2.4 聴覚末梢の構造的不規則性

基底膜のもつ振動増幅特性は、基底膜上の場所によってばらつきがあると考えられている [115, 116]。その原因として、基底膜振動を増幅する役割を果たしている OHC の配列の不規則性、OHC 一本一本の増幅特性の不揃いがあるとされる [17, 18]。本研究ではこれらを構造的な不規則性と呼ぶことにする。図 2.13 は、死後の人間の OHC と IHC 配列の一部である。ある部分では OHC が 4 列 (通常は 3 列) になっている領域が存在していることが見て取れる。

構造的な不規則性による OHC の増幅の大きさのばらつきによって基底膜上にインピーダンスが不連続になる部分が生じ、基底膜の至る所で進行波が反射されると考えられている (次節で述べる OAE に相当) [115, 116]。この不規則性が TFS 処理などの知覚にどのような影響を与えているかについては検証されてこなかった。

2.5 耳音響放射 (OAE)

2.5.1 OAE とは

耳音響放射 (otoacoustic emission: OAE) は、蝸牛 (内耳) で生じ、外耳道から放出される微少な音響信号である [24]。OAE は感音性難聴の場合には消失することが知られており、OHC の機能 (増幅機能) が正常に機能しているかを非侵襲に評価できる方法として臨床に応用されている。OAE には、非線形歪型と反射型の 2 つの異なる

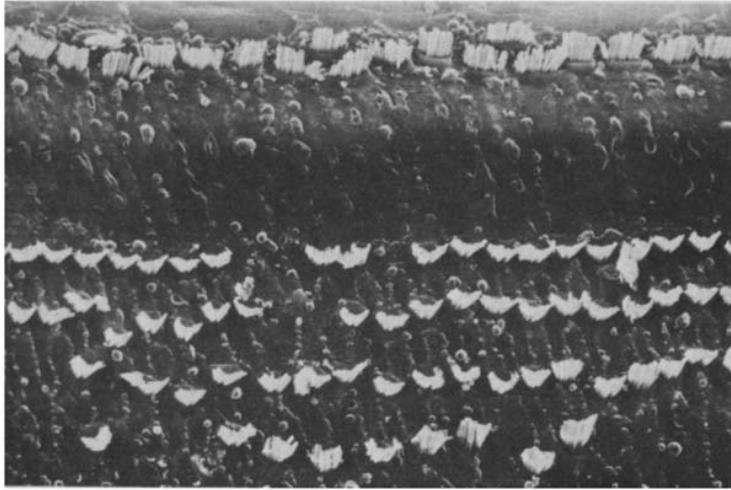


図 2.13: 人間の OHC (下列)、および、IHC 配列 (上列) の不規則性。文献 [17] より引用。

発生メカニズムがあると考えられている [117]。以下に、それぞれの OAE について述べる。

2.5.2 反射型の OAE

反射型の OAE は基底膜上のインピーダンスの不連続性によって生じる OAE である。前述したように、聴覚末梢には構造的な不規則性があることが知られている [17, 18]。このような不規則性によって、基底膜上にはインピーダンスの不連続な部分が生じる。進行波はその部分で反射され、基底膜上を逆方向に進むと考えられている [115, 116]。この反射波は、中耳を介して外耳道に放出され、5-20 ms の潜時を持った微少な音響信号 (反射型の OAE) として測定される [115]。このような反射はどの刺激音に対しても生じると考えられるが、聴覚研究や診療においては単純化のためにトーンバーストやクリック音が用いられている。特にクリック音によって生じた OAE はクリック誘発耳音響放射 (CEOAE: Click evoked otoacoustic emission) と呼ばれている。図 2.15 に、実際に計測した CEOAE の例を示す。また、刺激音として純音を使って測定される SFOAE (Stimulus frequency otoacoustic emission) [118] やスイープ音を用いた OAE の測定も行われている [119, 120, 121]。スイープ音の一種である TSP (time-stretched pulse) 信号を用いて計測する方法も提案されている (本稿

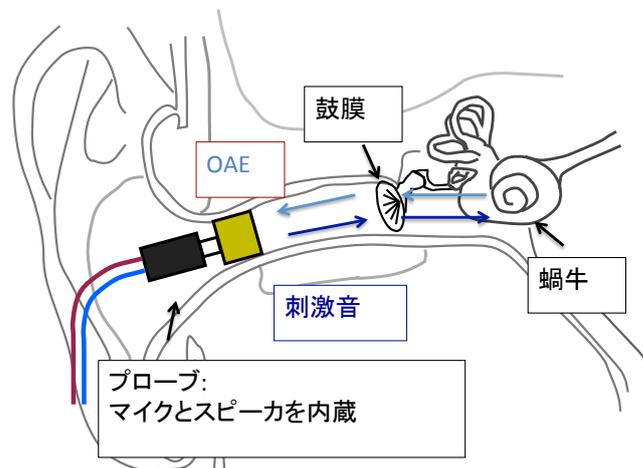


図 2.14: 一般的な OAE の計測系。小型のマイクとスピーカが一体となった、耳栓型の測定装置を外耳道に挿入する。スピーカから刺激音を提示し、その音に誘発されて生じた OAE をマイクによって計測する。

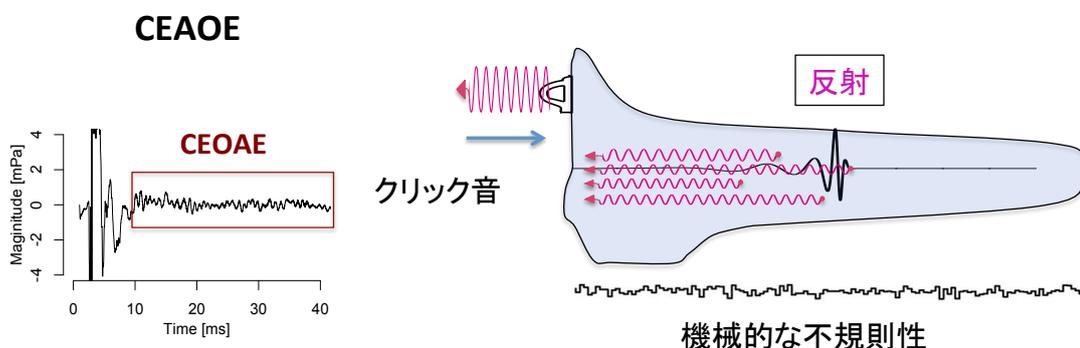


図 2.15: CEOAE の概略図。 A: CEOAE の計測例、B: 基底膜上で CEOAE が発生する様子を示す模式図。

では、TSPEOAE と呼ぶ)[122]。TSP 信号は主に音響空間のインパルス応答の計測に用いられており、計測された波形に反転したスイープ信号を畳み込むことで、インパルス応答を算出することができる。これらの OAE は、反射をメカニズムとして生じており、周波数特性の類似性が知られている [123, 121]。

反射波が生じるメカニズムの説明として最も広く普及しているモデルである、coherent reflection filtering theory (CRF 理論)[116] によると、不規則性のパターンによって反射型の OAE のレベルは変化すると考えられている。CRF 理論では、進行波の反射は不規則性の空間周波数 (f_s) が $2/\lambda_{peak}$ (λ_{peak} を進行波のピークでの波長とする) に一致する場合に強くなるとされる。この条件下では、基底膜上のピーク付近で反射された波は、位相が同期 (coherent) し (図 2.16B)、強い反射が生じると考えられる。しかし、 f_s が大きい (図 2.16A)、または、 f_s が小さい場合 (図 2.16C) には、ピーク付近の反射波は同期せず打ち消されてしまう。そのため、構造的な不規則性のパターンの中に空間周波数で $2/\lambda_{peak}$ に相当する成分がどの程度含まれているかで反射音の強度 (反射型 OAE のエネルギー) が決まると考えられる。

このように、反射型の OAE は増幅の大きさを反映しているだけでなく、構造的な不規則性のパターンも反映していることが示唆されている。Hilger ら [22] は、実験動物を用いて、CEOAE のレベルと OHC 配列の不規則性を比較し、OHC 配列が不規則になっている部分が多いほど、CEOAE のレベルが大きくなることを報告した。このことは、CEOAE のレベルには増幅特性だけではなく、不規則性のパターンの情報も含まれていることを意味している。

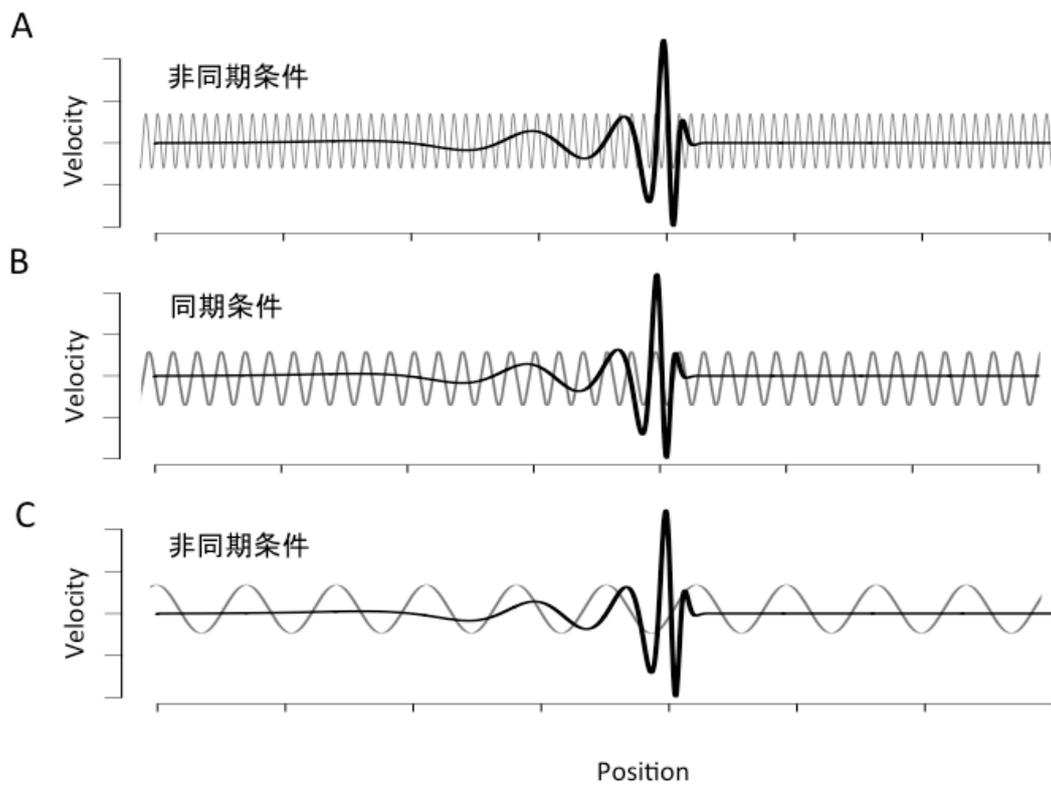


図 2.16: CRF 理論の説明図。進行波 (黒太線) と不規則性のパターン (グレー線)。不規則性によって生じる反射波が同期する条件 (B) と 同期しない条件 (A, C)。

反射型 OAE の利用例

反射型の OAE のレベルは、基底膜振動の振幅の大きさ、または、OHC による増幅の大きさを評価する指標として用いられてきた。以下に反射型の OAE と OHC の増幅機能の関係についての研究をまとめる。聴力レベルと CEOAE レベルとの相関は確認されていなもの [124]、感音性難聴の場合には CEOAE が消失すること、また周波数特異的に感音性難聴がある場合には、対応する帯域の CEOAE が消失することが知られている [125, 126, 127]。CEOAE や SFOAE のスペクトルには、100-200 Hz 程度の周期を持つ微細構造が観察されており [120, 128, 129, 130]、その微細構造のパターンと聴力レベルに対応関係があることが示唆されている [131, 132, 133]。定在波が影響している可能性が示唆されているが、対応関係がある理由については詳しくは分かっていない [129, 134]。

進行波は、基底膜上での特徴周波数付近に近づくと振幅が急激に大きくなる性質を持っているため、反射された波のエネルギーの大部分はピーク位置付近から生じたものであると考えられている [116]。そのため、OAE の遅延時間から、進行波の振幅がピークに達するまでの遅延時間を推定することができると考えられている。ここで、進行波のピークの鋭さ (聴覚フィルタの帯域幅が狭いことに相当) と進行波の遅延時間には比例関係があることが指摘されていることから [135]、OAE の遅延時間を使って聴覚フィルタの帯域幅を推定する方法が提案されている [136, 137, 138]。この方法で推定された帯域幅は、心理物理課題を用いて推定した聴覚フィルタの帯域幅に近い値であることが知られている [139, 140]。しかし、実験動物で計測した進行波の遅延時間と OAE の遅延時間を比較した研究では、低い周波数領域では OAE の遅延時間の方が基底膜上で計測される進行波の遅延時間よりも短くなっていることが指摘されており、手法の妥当性が疑問視されている [141, 142, 135]。

2.5.3 非線形歪型の OAE

一般に非線形なシステムに対して、2つの異なる音を入力した場合、入力音の周波数とは別の周波数の信号が発生する。基底膜振動は圧縮性の非線形な入出力関数になっているため (図 2.6)、非線形歪みが生じる。この信号を非線形歪みと呼ぶ。非線形歪みが原因で生じる代表的な OAE として、歪成分耳音響放射 (Distortion product otoacoustic emission: DPOAE) が挙げられる。DPOAE は、周波数が f_1 と f_2 ($f_1 < f_2$) である 2つの純音が入力されたときに放出される、周波数が $2f_1 - f_2$ の OAE である (図 2.17)。2つの異なる周波数 (f_1 と f_2) の刺激音に対して歪みが生じ、OAE と

して放出されると考えられている [143]。DPOAE の周波数は刺激音とは異なるため、刺激音と OAE の分離の必要がなく、測定が容易であるという利点がある。

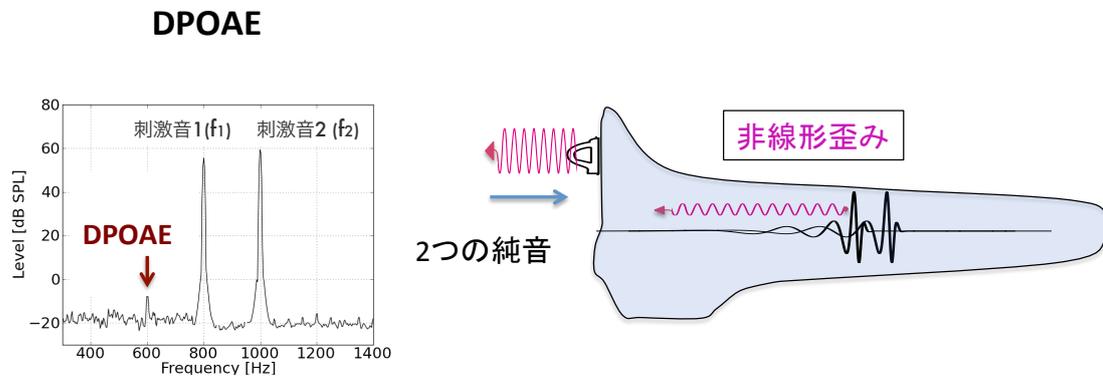


図 2.17: DPOAE の概略図。A: DPOAE の計測例、B: 基底膜上で DPOAE が発生する様子を示す模式図。

非線形型 OAE の利用例

DPOAE のレベルと聴力レベルの間には有意な相関があることが報告されている [21]。また、DPOAE の入出力関数は、OHC の入出力関数と類似しており [144]、ヒトのラウドネス関数との関連が示唆されている [145, 146, 147]。DPOAE の入出力関数から DPOAE の閾値を推定する方法が提案されており、DPOAE のレベルと聴力レベルとの相関に比べて、相関が高いことが示されている [144, 148]。また、DPOAE のレベルは、 $2f_1 - f_2$ に近い周波数の純音を入力することにより抑圧されることが知られている [149]。この抑圧は基底膜振動の非線形性によって生じるものであると考えられており、抑圧のパターンから、ヒトの基底膜振動のチューニング特性を推定する研究も行われている [150]。DPOAE のレベルは、反射型の OAE の 1 つである CEOAE のレベルと有意な相関があることが知られているものの [151]。CEOAE のレベルと聴力レベルとの間に有意な相関が見られないのに対して、DPOAE と聴力レベルには相関が見られるなどの相違が見られる。このことは DPOAE と CEOAE の発生メカニズムが異なることを反映している [151]。

2.5.4 外耳道反射率と OAE

中耳の伝達特性の評価として、外耳道反射率 (ear-canal reflectenca)[152] が提案されている。外耳道反射率は、入力音と鼓膜で反射された音圧の比である。反射は、鼓膜と外耳道との間で生じるインピーダンスの不一致によって生じる。鼓膜でのインピーダンスは、それに接続した中耳の耳小骨のインピーダンスの影響を強く受けるため、反射率を見ることで、中耳の伝達特性を評価できると考えられている [153]。小さな反射率はより多くの振動エネルギーが中耳へと伝達されることを意味しており、逆に大きな反射率は伝達されるエネルギーが小さいことを意味している。一般には、低い周波数 (<500 Hz) では 1 に近い値 (ほとんどすべてのエネルギーが吸収されない) をとり、3-4 kHz で最小値をとり、高い周波数になるにつれて再び 1 に近い値をとるようになる。外耳道反射率は中耳炎や耳小骨硬化症によって変化することが知られていることから、診療に応用されつつある [154, 155, 156, 157]。また、CEOAE と DPOAE レベルとの相関も報告されている [158]。Keefe らは、外耳道反射率を用いて、DPOAE と CEOAE のレベルの個人差の約 25 % 程度を中耳伝達特性の要因で説明できることを示している [158]。また、OAE から中耳伝達特性を推定する方法も提案されており、解剖学的に知られる中耳伝達特性に近い値を推定できることが報告されている [159]。

2.5.5 遠心性投射と OAE

OAE は、遠心性投射の影響を評価する方法としても用いられている。OAE は、対側耳に雑音を付加することによって、レベルが抑圧されることが知られている。これは、遠心性投射の影響であると考えられている [160, 161, 162, 163]。Francis らは、対側雑音付加によって SFOAE の群遅延が小さくなることを確認し、進行波の増幅率は小さくなると推測している [164]。この知見は、対側雑音付加によって、進行波のチューニングが広くなるという生理学的な知見と合致している [165, 166]。

遠心性の神経が末梢までつながっているということは、より高次の脳機能からのトップダウンなコントロールが原理的には可能であることを意味している。注意によって OAE が変化するか否かに関して多くの研究がなされてきた。結果にはばらつきはあるものの、注意が必要な視覚課題実行時に OAE が抑圧されることが確認されている [167, 168, 169]。雑音下での検出課題を実行中の OAE は、課題を課していない状態または視覚課題実行時の OAE に比べて、そのレベルが小さいということが報告されている [170, 171, 172]。Giraud らは、左右のいずれかに注意を向けた状態を比較し、OAE のレベルに差が生じることを明らかにしている [173]。このように OAE

に注意の影響が示唆されているものの、その変化量は、CEOAE と DPOAE のいずれについても変化量は 1-2 dB であり、かなり小さい [170, 171, 172, 173]。

実験動物の遠心性神経を切除前後で OAE を比較する研究も行われている。Kakigi らは、guinea pig の遠心性神経の切除によって CEOAE の全体的なレベルが 1-2 dB 程度上昇することを報告している [23]。Murao らも guinea pig の遠心性投射を切除した結果、CEOAE のレベルが数 dB 上昇することを報告している [174]。しかし、Littman らは guinea pig の遠心性神経の切除前後で DPOAE のレベルが変化しないことを報告している [175]。このように、計測された OAE には遠心性投射の影響が含まれていることが示唆されているものの、その影響は小さいと考えられる。

2.5.6 OAE 以外の聴覚末梢の評価方法との比較

蝸牛機能の評価方法として、蝸電図が用いられることも多い [44]。蝸電図は、蝸牛マイクロホン電位 (CM)、加重電位 (SP)、蝸牛神経複合活動電位 (AP) で構成されており、聴神経の活動または OHC の活動を評価する方法である。聴覚研究では、主に電極を外耳道に設置し測定される。OAE に比べて様々な刺激を使って測定できる点で有利であるものの、OAE に比べて S/N 比が悪いという欠点がある [176]。蝸電図で測定される反応には、蝸牛全体の聴神経と OHC の活動の両方が含まれている。

2.6 聴覚モデル

1986 年に、Neely と Kim が力学的な蝸牛モデルを提案して以来 [177]、多くの蝸牛物理モデルが提案されている [178, 130, 179, 180, 178, 181, 182]。TFS 処理をシミュレーションするモデルも構築されているが [25, 26, 98, 27]、これらの研究では信号処理的に蝸牛の処理が表現されている [183, 184, 185]。しかし、TFS 処理モデルと力学的な蝸牛モデルを組み合わせた研究は行われてこなかった。

2.6.1 蝸牛モデルと OAE シミュレーション

より現実に近いシミュレーションを行うために 3次元の有限要素法を用いて蝸牛をモデル化する試みがある一方で [186, 187]、より単純な 1次元モデルも提案されている [178, 130, 179, 180, 178, 181, 182]。1次元モデルは、大幅に計算量が削減できる上、その挙動が実際の動物実験で測定された基底膜振動の挙動とよく一致することから、広く使用されている。1次元モデルでは、コルチ器を含めた基底膜に相当する部

分を力学モデルで近似し、リンパ液は波動方程式で表現される。力学モデルには単純なものから複雑なものまで数多く提案されている [178, 130, 179, 180, 178, 181, 182]。また、1次元モデルにおいて、OHCによる能動的な増幅を模擬する方法として、時間遅れを伴ったステイフネスフィードバックをかける方法 [130, 181] と負のダンピングのフィードバックをかける方法 [188, 182, 179] が提案されている。これらの方法は、OHCの物理的な性質を再現したものではないが、算出された進行波は実験動物で測定された結果の特徴をよく再現している。また、近年になって、OHCの物理モデルを組み込み、能動的な増幅を再現する方法も提案されている [189, 190]。蝸牛モデルからOAEを再現し、OAE生成のメカニズムを解明しようとする試みがある。DPOAEは、能動的なフィードバックに対して非線形性を加えることによって再現されている [189, 181, 191, 180]。構造的な不規則性は、基底膜の振動特性としては増幅の大きさの場所ごとのばらつきとして現れるため、場所ごとにランダムな変動をフィードバック係数に加えることでCEOAEを再現する試みもある [178, 182]。測定されたSFOAEとモデルから算出されたSFOAEの比較を行い、増幅率の大きさや不規則性の大きさなどのパラメータを予測する方法が提案されている [120]。

2.6.2 TFS 処理モデル

TFS処理をシミュレーションするモデルでは、蝸牛の部分は力学的モデルは用いず、バンドパスフィルタとしてモデル化している [183, 184, 185]。フィルタからの出力は、IHCと聴神経モデルを介して神経発火情報に変換される。IHCと聴神経をそれぞれ電気回路としてモデル化する場合 [192, 193, 194] と聴神経の発火特性を数式で再現するモデルが提案されている [195, 96]。前者のモデルでは、発火の時間的順応などを含んだより複雑な現象がモデル化されている。

聴神経の発火の時間パターンからTFS情報を取り出すモデルは、前述したように (2.3.1節)、神経発火の時間間隔 (inter-spike interval: ISI) の分布パターンを使う方法 [96] と一致検出ニューロンを用いた相互相関モデルが提案されている。後者のモデルでは、Loebらが周波数弁別を行うモデルを提案している [98] 他、雑音下での純音の検出 [25]、両耳時間差の検出 [26]、音の強度弁別 [27] を再現する聴覚モデルにも用いられている。

2.7 これまでの研究の未解決点

前述したように、TFS 処理能力の低下が雑音下での聴取能力の低下へとつながっている可能性があり、TFS 処理能力が低下する要因を特定することで、雑音下での聴取能力の改善への手がかりが得られると考えられる。近年は、TFS 処理能力を評価する指標として、周波数弁別課題や両耳位相差の弁別課題が用いられており、診療への応用が期待されている。診療への応用のためには、TFS 処理能力が低下する要因を切り分ける必要があると考えられる。つまり、どの程度が中枢処理によって決まっ
ていて、どの程度が聴覚末梢の処理で決まっているかという問題である。その要因について、脳幹あたりの中枢神経の処理が重要であると考えられてきた。聴力レベルや周波数選択性などとの相関が見られないことから、聴覚末梢の処理特性は TFS 処理へ影響を与えていないと考えられてきた。

確かに、増幅の大きさや周波数選択性は聴覚末梢の処理の重要な側面である。しかし、その他の要因として OHC 配列の不規則性などの聴覚末梢の構造的な不規則性があることが知られている。構造的な不規則性は反射型の OAE の発生メカニズムとして多くの研究がなされてきた。その中で、OAE のレベルと不規則性の度合いに対応関係があることや聴覚末梢モデルに不規則性を導入することで、OAE を再現することができるということが知られている。構造的な不規則性によって基底膜の振動パターンが変化することになるため、TFS 処理に影響を与える可能性も考えられるが、その可能性については検討されてこなかった。聴覚末梢の処理を含めた TFS 処理をモデル化する研究も多く行われている一方で、構造的な不規則性を聴覚末梢モデルを含んだモデルは提案されていない。

TFS 処理に個人差が生じる要因が、聴覚末梢でどの程度決まっているのかを知るためには、聴覚末梢の構造的な不規則性を含めて聴覚末梢 (蝸牛) を評価し、それが TFS 処理能力に影響を与えている可能性を検証する必要がある。

第3章 アプローチ

本研究では、TFS 処理能力に個人差が生じる要因として、OHC 配列の不規則性などの聴覚末梢の構造的な不規則性に着目した [17, 18]。構造的な不規則性により、基底膜上には反射波が生じることから、反射波と進行波との干渉により TFS 処理能力が変化するという仮説を立てた。TFS 情報の脳幹での処理メカニズムとして、基底膜上の異なる点に配置された聴神経からの発火パターンの相互相関を計算するモデルが提案されているが [25, 98, 26]、これらのモデルでは基底膜振動の位相関係が重要になる。その位相関係が、構造的な不規則性に依って生じた反射波によって変化し、最終的には TFS 処理能力が変化すると考えた。過去の研究においては、TFS 処理能力に影響を与えうる要因として OHC の増幅の大きさ (聴力レベルとして計測) や基底膜振動の周波数選択性が考えられてきたものの、OHC の配列の不規則性などの聴覚末梢の構造的な不規則性に着目したのは本研究が初めてである。

構造的な不規則性を評価する方法として反射型の OAE の 1 つである CEOAE を用いた。CEOAE のレベルは OHC 配列の不規則になっている数と相関があるということが報告されている [22]。さらに、CRF 理論 (2.5.2 節) によると反射された音の強度 (CEOAE のスペクトルの周波数成分のエネルギー) は、不規則性のパターンと対応関係があることが示唆されている [116]。これらのことから、CEOAE のスペクトル構造を分析することで、不規則性の情報を取り出すことができると考えられる。

実験 1 では、TFS 処理能力を low-rate FMDL を用いて評価し、構造的な不規則性を反映していると考えられる CEOAE との関連を調べた。構造的な不規則性以外の要因との関連を調べるために、DPOAE、外耳道反射率、および、聴力レベルを併せて計測し、その結果を比較した。次に、構造的な不規則性に関連している要因に絞り、それが TFS 処理に選択的に影響を与えているかどうかを検証した (実験 2)。OAE と TFS 処理能力との関係を調べるのは本研究が初の試みである。最後に、蝸牛モデルに構造的な不規則性を加えた聴覚モデルを作成し、どのような不規則性が TFS 処理に影響を与えうるのかを検討した。以下に、それぞれの実験の方針とモデルの基本的な構成について述べる。

3.0.1 実験1

TFS 処理能力の評価には低速度変調の周波数変調弁別閾値 (low-rate FMDL) を用いた。Moore らの一連の研究により (e.g., 文献 [84])、搬送波周波数は低く ($< 4\text{kHz}$) かつ変調速度が小さい ($< 5\text{Hz}$) 場合には、TFS を手がかりとして弁別していると考えられているため、本研究では、1, 1.5, 2 kHz の搬送周波数を用い、変調速度は 2 Hz とし、TFS 処理能力を評価した。提示音圧について、Nelson らは FMDL は音圧にほとんど依存しないことを報告している [93]。しかし、Ernst と Moore は、提示音圧レベルが極端に小さい場合 (e.g., 20 dB SL) には、TFS 情報を使っていない可能性を示しているため [92]、提示音圧レベルは、中程度の音圧レベルである 55 dB とした。

前述したように、CEOAE は、増幅の大きさと構造的な不規則性の他に、中耳伝達特性も反映していると考えられるため、外耳道反射率と聴力レベルも同時に計測し、不規則性の要因の分離を試みた。それに加えて DPOAE も計測した。DPOAE は、増幅の大きさは反映しているものの、構造的な不規則性の影響は受けていないと考えられていることから、同時に計測することで構造的な不規則性が low-rate FMDL に影響を与えているのかを判断する上で有効であると考えられる。

CEOAE、DPOAE、オージグラム、外耳道反射率の周波数特性と low-rate FMDL との関係を調べるために、まず、主成分分析を用いて、周波数特性に含まれる情報の次元を縮約した。次に、それぞれの周波数特性から抽出された特徴量と low-rate FMDL との関係を重回帰分析を用いて分析し、聴覚末梢の要因で low-rate FMDL の個人差のうちどの程度が説明できるのかを調べた (図 3.1)。回帰直線から構造的な不規則性が周波変調の処理に影響を与えている可能性を検証した。

前述したように、聴覚末梢には遠心性神経の投射があり、OHC の増幅機能を制御している可能性があることが示唆されている。遠心性神経は OAE 測定中も活動しており、それが OAE のスペクトル形状に影響を与えている可能性が考えられる。しかし、遠心性神経を切断した場合に、CEOAE のレベルは、切断前から数 dB 程度しか変化せず [23, 174]、DPOAE のレベルは切断前後で変化が見られないことから [175]、遠心性神経の OAE のスペクトルへの影響は小さいと考えられる。また、2 型聴神経からの OHC へのフィードバック [56] の影響も考えられるが、強大音にさらされた場合のみに作用する可能性が指摘されているため [59, 60]、こちらも OAE のスペクトルへの影響は小さいと考えられる。

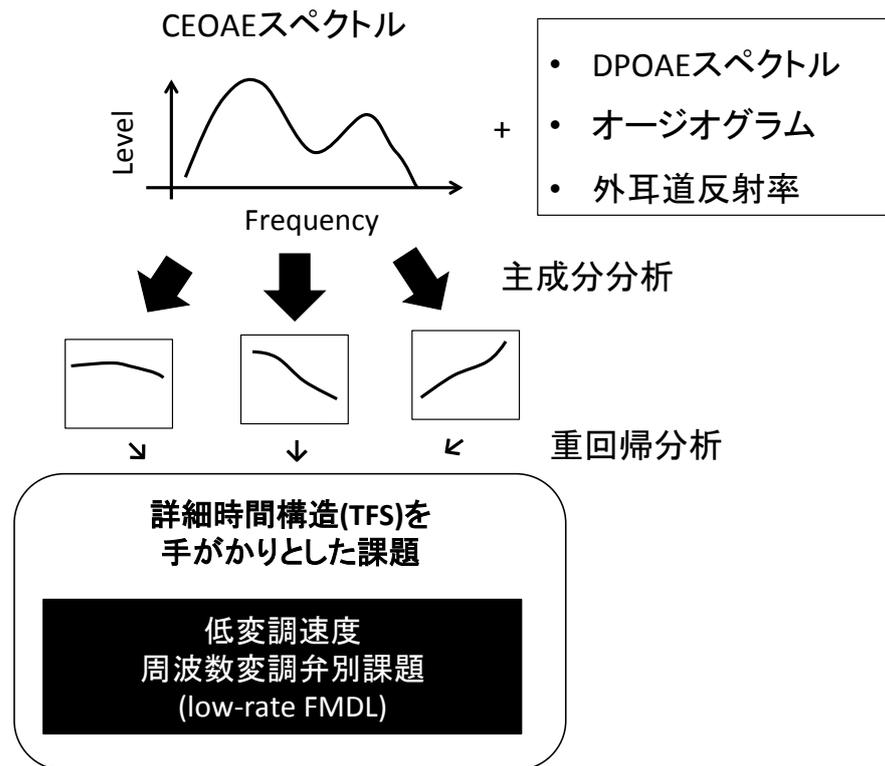


図 3.1: 実験 1 の概要。CEOAE、DPOAE、オーディオグラム、外耳道反射率を用いて中耳まで含めた聴覚末梢特性を評価し、主成分分析を用いて特徴量を取り出す。取り出した特徴量と低速度変調の周波数変調弁別閾値 (low-rate FMDL) の相関関係を重回帰分析を用いた分析した。

3.0.2 実験2

実験1では、周波数変調弁別と関連の深い聴覚末梢の要因の特定を試みた。実験2では、その要因がTFS処理に特有に関連しているのかを検証する実験を行った。FMDLに加えて、両耳の位相差の弁別閾値(IPD)、および、振幅変調弁別課題の閾値(AMDL)を測定し、OAEとの関連を調べた。実験1では、変調速度が比較的小さい場合の周波数変調弁別閾値(low-rate FMDL)のみを計測したが、実験2では、それに加えて変調速度が比較的大きい場合の周波数変調弁別閾値(high-rate FMDL)を計測した。変調速度が大きい場合には、TFS情報を使っていない可能性が指摘されていることから[84]、もし実験1で特定した要因がTFS処理に特有に関連しているとする、high-rate FMDLとの間には相関が見られないと考えられる。ここで、high-rate FMDLの場合には、基底膜振動のピークより手前の部分の振幅変調としてとらえられていると考えられており[88]、振幅変調との干渉も報告されている[89, 86]。そのため、FMDLとの関連が深い課題として振幅変調弁別課題も併せて計測した。両耳位相差(IPD)の弁別についても、TFSを手がかりとした課題であると考えられていることから[15]、実験1で特定した要因がTFS処理全般と関わっているとすると、IPDとも相関が見られると考えられる。

なお、実験2では、CEOAEではなく、TSP信号(Time-stretched pulse)を刺激音としたOAE(TSPEOAEと呼ぶ)を計測した。TSP信号は、logスケールで周波数をスイープした信号であるが、クリック音と同様に基底膜上の反射音を測定していると考えられている[116, 122]。クリックの場合には、同時に複数の周波数成分が入力されるため、基底膜振動の非線形性による歪成分が生じる可能性が指摘されている[196]。それに対して、スイープ音は瞬間的な入力としては、単一の周波数しか含まれていないため、歪成分は生じないと考えられる。そのため、基底膜上の反射成分を計測するためには、TSP信号が有効であると考えた。

実験1と同様、OAEのスペクトルから主成分分析を用いて特徴を抽出し、それらを変数として重回帰分析を行い、それぞれの心理物理課題の成績の個人差がどの程度説明できるのかを分析した(図3.2)。それぞれの心理物理課題とOAEとの関係を比較することによって、聴覚末梢の構造的不規則性がTFS処理に特有に関連している可能性を検証した。

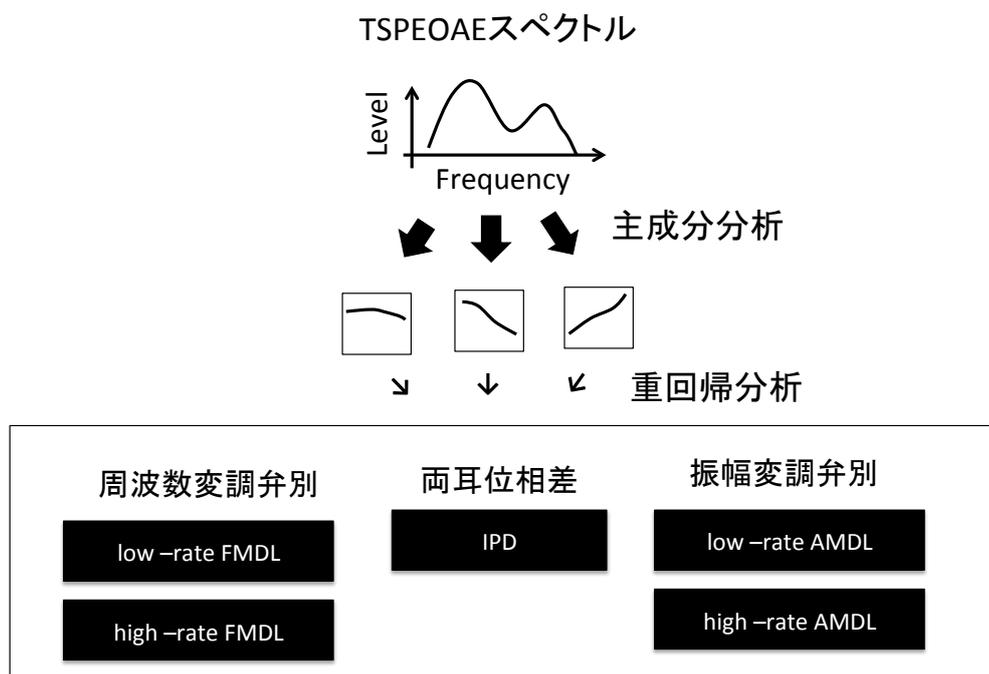


図 3.2: 実験 2 の概要。主成分分析を用いて TSPEOAE から特徴量を抽出し、高速度と低速度変調の周波数変調弁別課題 (low-rate FMDL と hig-rate FMDL)、両耳位相差の弁別課題の閾値 (IPD)、高速度と低速度変調の振幅変調弁別課題 (low-rate AMDL と hig-rate AMDL) と抽出した特徴量との相関関係を重回帰分析を用いた分析した。

3.0.3 モデルによる検証

実験 1, 2 では、聴覚末梢の構造的な不規則性が TFS 処理能力に影響を与えている可能性を検証したが、将来的に、診療へ応用することを考えた場合、どのような不規則性が影響を与えているかを知ることが必要である。例えば、不規則性の中でも、OHC の 1 本 1 本の特性のばらつきのような空間周波数的に高い不規則性が影響を与えているのか、それとも、基底膜上のある領域の OHC が欠如しているような大域的な不規則性が TFS 処理能力に影響を与えているのかという問題である。その問題を検証するために、TFS 処理モデルと不規則性を加えた蝸牛モデルを作成し、不規則性が TFS 処理能力に与える影響を調べた。どれくらいの空間周波数の不規則性が TFS 処理能力に影響を与えているを検証した。白色ガウスノイズにカットオフ周波数を変えたハイカットフィルタをかけ、TFS 処理能力に与える影響を比較した。それに加えて、大域的な変動を再現する確率モデルとしてオルンシュタイン＝ウーレンバック過程 (OU 過程) を用いた。

以下にモデルの概要を述べる (図 5.2)。TFS 情報を用いて周波数弁別を模擬するモデルを作成した。実験には周波数変調弁別課題を TFS 処理能力の評価指標として用いていたが、単純化のために周波数弁別課題をモデルの TFS 処理能力の評価指標として用いた。TFS を用いて周波数差を弁別する方法としては、発火の時間間隔を測定する方法 [96] と相互相関を計算する方法 [98] の 2 種類が提案されている (2.3.2 節)。後者の方が前者に比べて神経メカニズムの解明が進んでいることから [98]、後者を TFS 検出モデルとして採用した。なお、実際には神経発火のタイミングにはばらつきが見られるが、積分時間を十分にとった場合には半波整流器に近いふるまいをするため [43]、本研究では発火タイミングのばらつきは加えなかった。蝸牛モデルには、計算量が少なく、実際の基底膜振動の特徴をよく再現できる 1 次元モデルを用いた。1 次元蝸牛モデルには不規則性を導入した。不規則性を導入し、OAE を再現するモデルは数多く提案されているため [178, 130, 179, 180, 178, 181, 182]、それらの方法に従いモデルを作成した。導入した不規則性によって、相互相関のパターンがどのように変化するかを調べた。蝸牛モデルで再現した CEOAE と TFS 処理モデルの弁別成績の間の関係を実験 1, 2 と同様に分析し、TFS 処理能力と相関がある CEOAE の特徴量を特定した。

TFS を処理するモデルは従来から提案されており (e.g., 文献 [98])、不規則性を導入した蝸牛モデルも先行研究があるが (e.g., 文献 [130])、両者を組み合わせたモデルは今までに提案されていない。

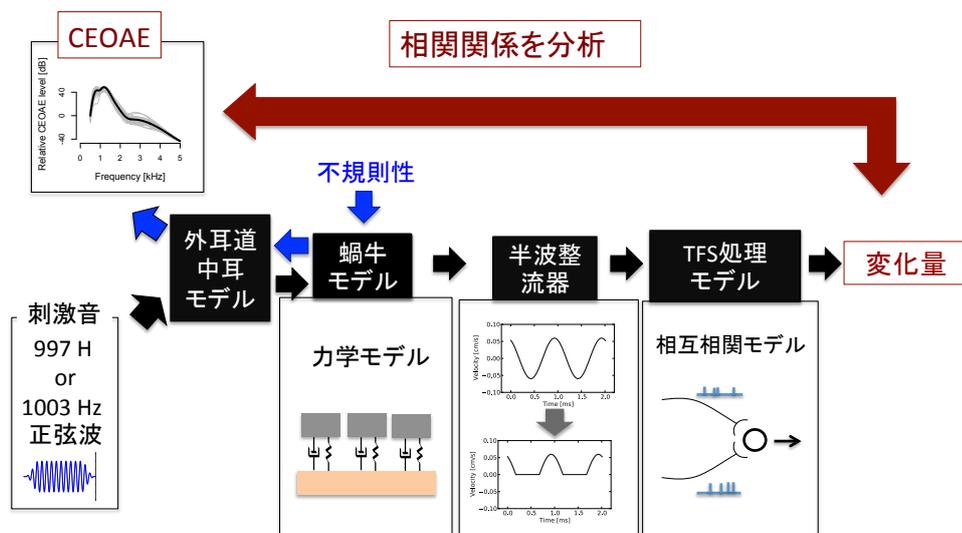


図 3.3: モデルの概要。外耳道・中耳モデル、蝸牛の力学モデル、聴神経・IHCを模擬した半波整流器、一致検出ニューロンを用いたTFS処理モデル(相互相関モデル)で構成した。997 Hzと1003 Hzの純音を刺激音として、周波数弁別をシミュレーションした。TFS処理モデルからは弁別のし易さを示す指標を算出した。また、蝸牛モデルには、OHC配列または1本1本の特性のばらつきを模擬した不規則性を導入した。導入した不規則性によって、CEOAEをシミュレーションすることができる。算出されたCEOAEとモデルの周波数変調弁別のし易さを示す指標との相関関係を調べた。

第4章 実験

4.1 実験 1: 周波数変調弁別閾値と聴覚末梢特性の関係

4.1.1 方法

実験装置

OAE と FMDL の計測に用いた刺激音は、オーディオインタフェース (Edirol UA-101) から出力した。サンプリング周波数は、OAE 計測には 96 kHz を用い、FMDL 計測には 44 kHz を用いた。24 bit で入出力を行った。FMDL 計測用の刺激音は、HDA 200 ヘッドホンから出力した。また、OAE の計測には、小型の OAE 計測用のマイクを内蔵した計測機器 (Etymotic Research 社製 ER-10B low-noise microphone system) を用いた。OAE 計測用の刺激音の提示には、ER-10B に接続した チューブ型のイヤホン (Etymotic Research 社製 ER-2A) を用いた。ER-10B は耳栓型の実験装置であるが、医療目的にも使用されており外耳道や鼓膜を傷つけることがないように設計されたものである。出力した音圧のキャリブレーションには人工耳 (Bruel and Kjaer Type 4257 ear) を用いた。またヘッドホンからの骨伝導の大きさを評価する実験を行い、この実験で用いた刺激音の音圧レベルでは骨伝導の影響を無視できることを確認した (付録 D)。

DPOAE の測定

DPOAE は、周波数が f_1 と f_2 ($f_1 < f_2$) である 2 つの純音が入力されたときに、外耳道から放出される周波数が $mf_1 - nf_2$ (m, n は整数) の音である。蝸牛の増幅特性は、圧縮性の非線形性を持っているため、この成分はスピーカの共変調歪と似たメカニズムで生じるものであると考えられている。本実験では、周波数 $2f_1 - f_2$ ($m=2, n=1$) の DPOAE のレベルが最も高いことから、この周波数の DPOAE を分析に用いた。DPOAE のレベルは、2 つの刺激音の音圧 (L_1 と L_2) に依存することが知られているが、Kummer ら [197] は、様々な L_1 と L_2 の組み合わせで DPOAE を計測し、そ

のレベルが最大となるような L_1 と L_2 の組み合わせを算出した。最適なレベルの組み合わせには個人差があることが知られているが、平均して、 $L_1 = 0.4L_2 + 39$ の組み合わせで DPOAE のレベルが最大になることが指摘されている。この式に従い、 L_1 の提示音圧レベルを 61 dB とし、 L_2 の提示音圧レベルを 55 dB とした。刺激音の時間長は 300 ms とし、10 ms の raised-cosine ramp をかけた。提示回数は 10 回とし、録音された波形は極端に大きな振幅値 ($>0.01\text{Pa}$) を持つ場合を除いて平均した。測定した周波数帯域は 0.5 から 2.5 kHz (f_2 で表記) とし、90 Hz ステップで計測を行った。平均した波形に含まれる $2f_1 - f_2$ に相当する周波数を取り出すために、測定された波形に 8092 サンプルのハミング窓をかけて FFT を行い、対応する周波数成分を取り出した。また、ノイズレベルは、 $2f_1 - f_2$ 近傍の前後の 3 つビンの平均として定義した。各実験参加者の反応の S/N 比を評価するために、ノイズフロア、および、DPOAE のスペクトルの信頼区間をブートストラップ法を用いて計算した。それぞれの周波数に対して 10 個の反応を計測するが、その中からランダムに 10 個、重複を許して抽出し、その 10 個の反応に対して、上述した処理と同様の処理を行い、DPOAE のスペクトルとノイズフロアを算出した。この作業を 1000 回行い、1000 個の DPOAE のスペクトルとノイズフロアを算出した。信頼区間は、各周波数で DPOAE レベルが小さい順に並べ、下位と上位 5 % になる値を 95 % 信頼区間として採用した。

CEOAE の測定

刺激音にはクリック音を用いた。クリックの提示方法は、double-evoked 法 [198] に従った。この方法は、3 種類のクリック提示パターン (S_1 、 S_2 、 S_{12}) で構成され、 S_1 では、クリックを出力用のスピーカ (ER-2A) のチャンネル 1 のみから提示し、 S_2 は、クリックをチャンネル 2 のみから提示し、 S_{12} では、チャンネル 1 と 2 から同時にクリックを提示した。それぞれの提示するクリックは、時間長が $100\mu\text{s}$ であり、ピーク値に換算した提示音圧レベルを、 S_1 では 70 dB、 S_2 では 60 dB と設定した。 S_1 、 S_2 、 S_{12} をそれぞれ 2 回ずつ連続して提示した。クリックの提示間隔は、100 ms とし、上述の系列を 250 回提示した。それぞれの区間に含まれるノイズの量を評価するために、隣接する反応を減算して、ノイズとして定義した。それぞれの区間 (S_1 、 S_2 、 S_{12}) に対して、CEOAE とノイズを算出した。それぞれの区間で測定した波形を W_1 、 W_2 、 W_{12} とする。クリック刺激のリングングの成分を取り除くために、 $W_1 + W_2 - W_{12}$ の計算を行い、非線形な成分を取り出した。系が線形であれば、 $W_{12} = W_1 + W_2$ となるはずであるが、実際の基底膜振動は圧縮的非線形性を持っているため、 $W_{12} < W_1 + W_2$ になる。そのため、 $W_{12} - (W_1 + W_2)$ を算出することで非線形な成分のみが抽出さ

れ、線形的な振る舞いをする刺激音のリングングは除去されることになる。今回の実験でも同様の処理を行ったが、一部の実験参加者については十分な S/N 比が得られなかった。そのため、解析には、非線形成分の抽出は行わなかった。時間窓を用いて、 W_1 (提示音圧が 70 dB のクリック) から潜時の短い刺激音のリングングを取り除き、CEOAE として用いた。外部からのノイズ (咳や呼吸音など) の影響を小さくするために、250 個の反応のうち、ノイズの量 (100 ms 全区間での RMS として定義) が小さい方から 200 個の反応のみを選び出した。次に CEOAE のスペクトルを算出するために、クリックのピーク位置から 7 ms 後を開始点として時間幅が 1028 サンプル (10.2 ms) の区間に対して FFT を用いて周波数分析を行った。なお、窓には 2.5 ms の raised-coine ramp をかけた。窓によって切り取られた波形には 0 を埋め、長さが 9600 サンプルになるようにした (算出されるスペクトルの周波数間隔は 10 Hz)。この計算を 250 個の波形に対して行い、スペクトル (複素数) を算出した ($P^m [k]$: $m = 1-200$, $k = 1-4799$ (< ナイキスト周波数))。各実験参加者の CEOAE のスペクトルは、 P^m を平均したものの絶対値として定義した。ノイズフロアは以下に示す式を用いて算出した [199]。k 番目の周波数ビンのノイズエネルギーは、次式として定義した。

$$|P_N[k]|^2 = \frac{\frac{\sum_{m=1}^M |P^m[k]|^2}{M} - \left| \frac{\sum_{m=1}^M P^m[k]}{M} \right|^2}{M-1} \quad (4.1.1)$$

M は 200 (波形の数) とする。それぞれ算出された CEOAE のスペクトルとノイズフロアは 500 Hz 幅の移動平均を用いて平滑化した。CEOAE のスペクトルは、90 Hz ステップになるようにダウンサンプリングし、周波数帯域は 0.5-4 kHz に限定した。DPOAE と同様に、スペクトルの S/N 比を評価するために、ブートストラップ法を用いた。計測した 250 個の波形からランダムに繰り返しを許して 200 個の波形を選びだし、上述の処理に従い、CEOAE のスペクトルを算出した。この操作を 1000 回行い、1000 個の CEOAE のスペクトルとノイズフロアを算出した。信頼区間は、それぞれの周波数でレベルが小さい順に並べて、下位と上位 5 % になる値を 95 % 信頼区間として採用した。

オーディオグラム

オーディオグラムは、リオン社製オーディオメータ AA-57 を用いて計測した。測定を行った周波数は、250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz であった。閾値計測は 5 dB ステップであった。

外耳道反射率の測定

29名の実験参加者の内、24名については、中耳の伝達特性の評価として、外耳道反射率 (ear-canal reflectenca)[152] を計測した。外耳道反射率は、入力音と鼓膜で反射された音圧の比である。反射は、鼓膜と外耳道との間で生じるインピーダンスの不一致によって生じる。鼓膜でのインピーダンスは、それに接続した中耳の耳小骨のインピーダンスの影響を強く受けるため、反射率を見ることで、中耳の伝達特性を評価できると考えられている [154]。小さな反射率は、より多くの振動エネルギーが中耳へと伝達されることを意味しており、逆に大きな反射率は、伝達されるエネルギーが小さいことを意味している。反射率の周波数特性を見ると、低い周波数 (< 500 Hz) では、1に近い値 (ほとんどすべてのエネルギーが吸収されない) をとり、2から3 kHzで最小値をとり、高い周波数になるにつれて再び1に近い値をとるようになる。中耳炎や耳小骨硬化症などになると、外耳道反射率が変化することが知られており、診療に応用されつつある [154]。測定には、OAEと同じ測定装置 (ER-10B) を用いた。刺激音は、以下の式で定義される sinc 信号を用いた [196]。

$$s(t) = \cos^2\left(\frac{\pi t}{0.003}\right) \frac{\sin(2\pi f_c t)}{2\pi f_c t} (-0.0015 < t < 0.0015) \quad (4.1.2)$$

f_c は低域通過フィルタのカットオフ周波数であり、10 kHz とした。刺激長は、3 ms である。このクリック音を1秒間に10回繰り返し提示した。提示回数は500回であった。測定された500回の信号を平均し、その周波数特性をクリックオンセットから8096 サンプルの時間窓を使ってFFTを行い周波数特性を計算した ($P[k]; k=0-8095$)。周波数帯域は0.25-4 kHz ($k=0-582$) とした。まず、テブナンの定理を用いて、外耳道のインピーダンスを以下の式を用いて算出した [152]。

$$Z[k] = \frac{Z_0}{\frac{P_0[k]}{P[k]} - 1} \quad (4.1.3)$$

Z_0 、および、 P_0 は、事前に計測した測定装置のインピーダンスと音圧である。測定装置の特性は、Keefeら [152] が提案した方法で事前に計測した値を用いた。反射率は外耳道インピーダンス ($Z[k]$) を用いて、以下のように算出した [152]。

$$R[k] = \frac{Z[k] - Z_c[k]}{Z[k] + Z_c[k]} \quad (4.1.4)$$

$Z_c[k]$ は $\rho c/A$ として近似した。 ρ は空気の密度、 c は音速、 A は平均的な外耳道の断

面積である。このようにして計測された反射率 ($R[k]$) のうち、低周波数 (<500 Hz) で反射率が小さい ($R[k] < 0.8$) 場合には、耳栓の密閉が不完全である可能性が疑われるため再測定を行った。

周波数変調弁別閾値 (FMDL) の測定

TFS 処理能力の評価には、周波数変調弁別課題を用いた。変調速度が小さく、微小な周波数変調の検出には、もっぱら、聴神経の発火の時間パターンが関わっていると考えられており、TFS 処理能力の評価に用いられてきた [84, 15]。刺激音は、次式のように作成した [15]。

$$s(t) = \sin\left[2\pi f_c t + \frac{\Delta f}{f_m} \sin(2\pi f_m t + \theta)\right] \quad (4.1.5)$$

f_c は搬送波周波数であり、周波数変調弁別閾値 (FMDL) は、搬送波周波数が 1, 1.5, 2 kHz の 3 つについて計測を行った。なお、4 名の実験参加者については 1 kHz のみ計測を行った。 f_m は Δf は変調の大きさ、 f_m は変調速度である。また位相 θ は提示ごとにランダムに変化させた。 f_m は 2 Hz とし、TFS 処理が重要であると考えられている値に設定した [84]。刺激音の時間長は 750 ms であり、20 ms の raised-cosine ramp をかけた。刺激音の提示音圧レベルは 55 dB とした。閾値の計測には、二肢強制選択法を用い、2-down 1-up 変形上下法を用いて、正答率が 70.7 % [200] となる Δf を FMDL とした。二肢強制選択では、周波数変調を持つ音と持たない音を提示し、周波数変調を持つ音の順番を答えた。変形上下法では、 Δf の初期値を 40 Hz とし、最初の 4 遷移点までは、0.84 を係数とし、それ以降は 0.71 を係数として減少させた。12 遷移点分の測定を行い、4 遷移点以降を平均した値を閾値とした。この計測をそれぞれの搬送波周波数について 3 回行った。同一の参加者内での FMDL が安定しない (FMDL の標準偏差を平均値で割った値が 2 以上) 場合には 1 または 2 回の計測を追加した。すべての計測した FMDL を平均したが、その際、極端に大きい値 (\log_{10} 換算で平均値の 2 倍以上) は除いた。

統計処理

計測した DPOAE、CEOAE のスペクトル、および、オーディオグラム、外耳道反射率の周波数特性の特徴を抽出するために主成分分析を行った。主成分分析は、それぞれの OAE のスペクトルについて別々に行った。変数は、OAE スペクトルの各周波数の値とした。相関係数行列に対する主成分を算出し、回転は行わなかった。主成分の

累積寄与率が90%以上になるように第1主成分から順番に抽出した。なお、変数の数は、CEOAEが39個、DPOAEが23個、オーディオグラムが4個(500, 1000, 2000, 4000 Hz)、外耳道反射率が74個であった。重回帰分析を用いて、FMDLと相関がある成分を特定した。搬送波周波数が1 kHz, 1.5 kHz、および、2 kHzのFMDLに対してそれぞれ1つずつ回帰直線を算出した。leave-one-out cross-validation (LOOCV) [201]の誤差を使って、最適な変数(主成分)の組み合わせを選んだ。LOOCVでは、1つのデータ点(テストデータ)を除いた他のデータから回帰直線を算出し、テストデータの値を推定し、その誤差の二乗平均平方根(MSE)を算出する。この操作をすべての実験参加者がテストデータになるまで繰り返し、算出したMSEを平均した。この平均したMSEをすべての変数の組み合わせに対して計算し、MSEが最小になる変数の組み合わせを選択した。なお、すべての統計解析においてFMDLは \log_{10} スケールに変換して行った。なお、回帰分析の妥当性はクックの距離を用いて検証した。クックの距離は、1つのデータがモデルの当てはまりへの影響力を測るために使用される。クックの距離が0.5を超えると影響が大きい、1を超えると特異的に大きいと判断される。

実験参加者

男性10名、女性19名の計29名(平均年齢27.6歳、年齢の標準偏差3.12)に対して実験を実施した。実験方法は、NTTコミュニケーション科学基礎研究所の研究倫理委員会の承認を受けた。参加者は実験の同意書にサインをした。参加者は、0.25-8 kHzの純音に対して正常な聴力を有しており、中耳の機能を調べるチンパノメトリ検査でも正常であった。

4.1.2 結果

計測結果

FMDLの個人ごとのデータのばらつきを図4.1に示す。エラーバーは全体的な傾向に比べて小さいことが見てとれ、それぞれの実験参加者の弁別閾値の差を記述できているものと考えられる。また、全実験参加者のFMDLの平均値は、搬送周波数が、1 kHzの場合には3.21 Hz (SD = 0.17), 1.5 kHzの場合には、5.86 Hz (SD = 0.19)、2 kHzの場合には8.33 Hz (SD = 0.13)であった。なお、標準偏差は \log_{10} スケールで表記した。FMDL間の順位相関は高かった(図4.2)。1-kHz FMDLと1.5-kHz FMDLとの間 ($Kendall's \tau_{22} = 0.48, p = 0.0012$), 1-kHz FMDLと2-kHz FMDL

との間 ($Kendall's \tau_{22} = 0.50, p < 0.001$) と 1.5-kHz FMDL と 2-kHz FMDL との間 ($Kendall's \tau_{22} = 0.60, p < 0.001$) で有意な相関が見られた。計測された OAE のスペクトルの例を図 4.3 に示す。DPOAE のスペクトルでは、0.5 kHz 付近を除いて、ノイズフロアは DPOAE のレベルに比べて小さかった (< -10 dB)。CEOAE のスペクトルについては、4 kHz 付近を除いてノイズフロアよりも有意に大きい値となっていた。CEOAE と DPOAE のどちらのスペクトルも特に 1 kHz より高い周波数にかけてレベルが減少する傾向が見られたが、そのほかの実験参加者についても同様の傾向が見られた (図 4.4)。

OAE スペクトルの比較

実験参加者を、それぞれの搬送波周波数の FMDL が大きい群 (high-FMDL グループ) と小さい群 (lower-FMDL グループ) に分けて、それぞれの DPOAE と CEOAE のスペクトルを比較した。1-kHz FMDL については、low-FMDL グループが 15 名、high-FMDL グループが 12 名、1.5-kHz FMDL については、lower-FMDL グループが 13 名、high-FMDL グループが 11 名、2-kHz FMDL については、low-FMDL グループが 11 名、high-FMDL グループが 13 名で構成された。2 つのグループ内で平均した CEOAE および DPOAE のスペクトルを図 4.4 に示す。two-way split-plot ANOVA を用いて両者の比較を行ったところ、1.5 kHz の場合に CEOAE でグループ間に有意な主効果が見られた ($F_{1,22} = 4.43, p = 0.047$)。また、CEOAE のスペクトルについては、有意な交互作用が 1-kHz FMDL ($F_{38,950} = 5.8, p < 0.001$)、1.5-kHz 搬送波周波数 ($F_{38,836} = 2.63, p < 0.001$)、および、2-kHz 搬送波周波数 ($F_{38,836} = 1.70, p = 0.0058$) において見られた。また、交互作用が見られた CEOAE のスペクトルについて、どの周波数帯域に有意な差が見られるかを検証するために、CEOAE のスペクトル 500 Hz ごとに 7 分割し (中心周波数は、770, 1220, 1760, 2300, 2750, 3290 and 3740 Hz であった)、それぞれの帯域の中でレベルを平均した。それぞれの帯域で、low-FMDL グループと high-FMDL グループに差が見られるかを T 検定で評価した。 p 値はボンフェローニの補正を行った。補正を行った結果、有意な差が見られた帯域は、760 Hz ($T_{22} = 3.1862, p = 0.0047$) と 2300 Hz ($T_{22} = 3.1147, p = 0.0056$) であった。1.5-kHz の FMDL で分類した CEOAE のスペクトルは 2-3 kHz 付近で顕著に、high-FMDL グループにおいて凹みが見られることから、搬送波周波数に依らず一貫した結果であるといえる。

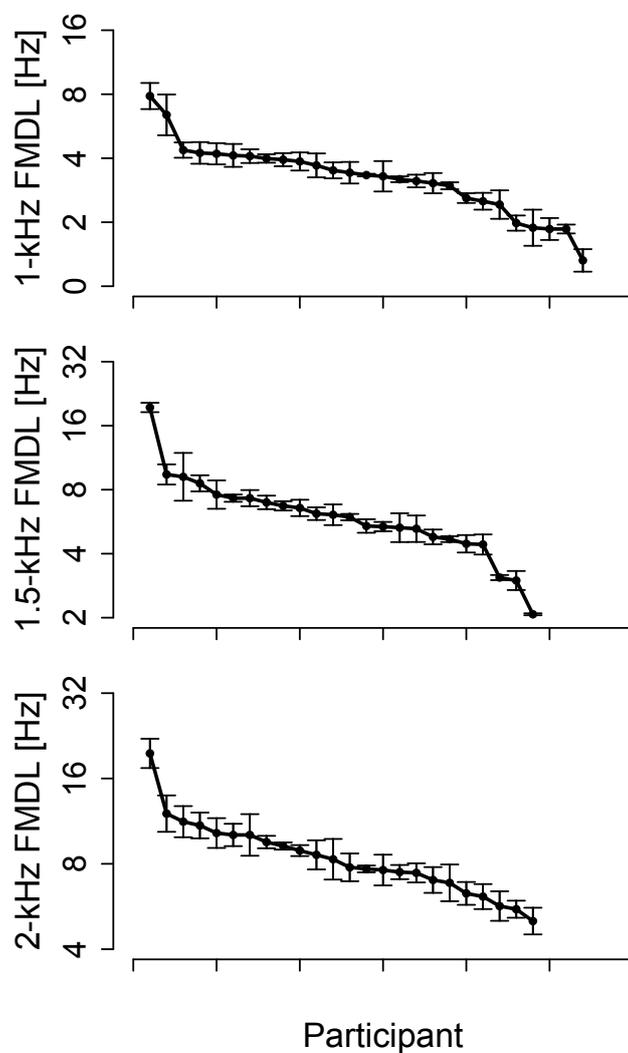


図 4.1: 各実験参加者の FMDL の計測結果。上段: 1-kHz FMDL、中段: 1.5-kHz FMDL、下段: 2-kHz FMDL。各実験参加者のデータを閾値の高い方からならべなおしたものである。エラーバーは 3-5 回計測した FMDL の値の標準誤差を示している。

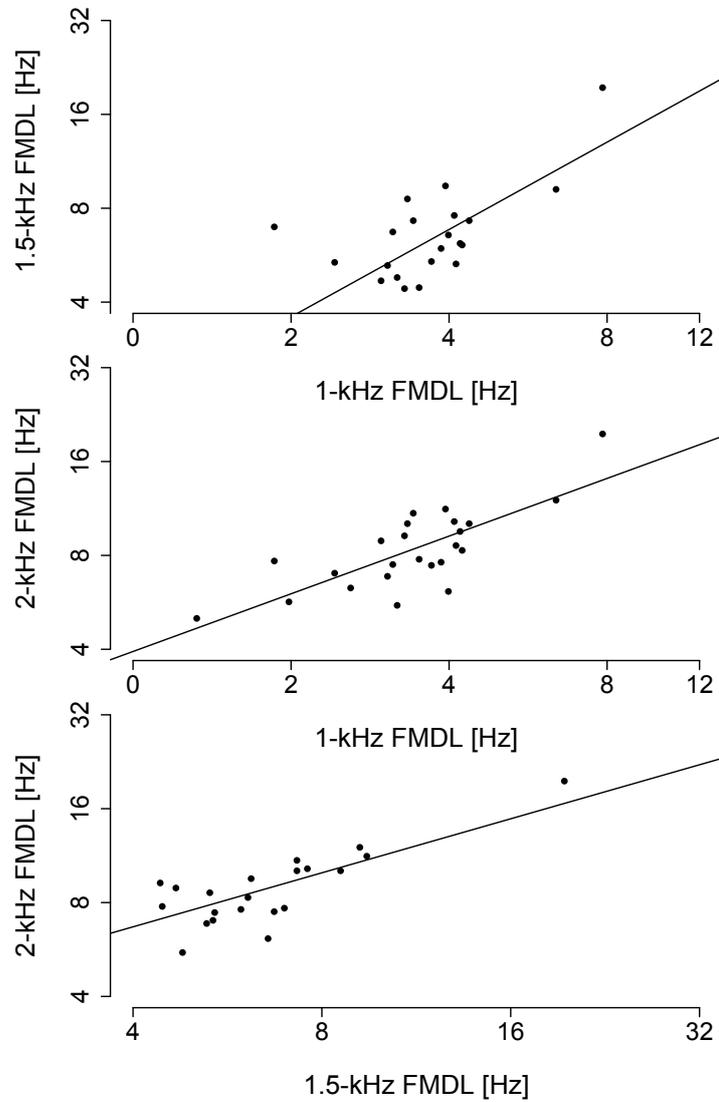


図 4.2: 各搬送波周波数の FMDLs の相関関係を示す散布図。上段: 1-kHz FMDL と 1.5-kHz FMDL の相関、中段: 1-kHz FMDL と 2-kHz FMDL の相関、下段: 1.5-kHz FMDL と 2-kHz FMDL の相関。各点は個人のデータを示し、黒線は回帰直線を示す。

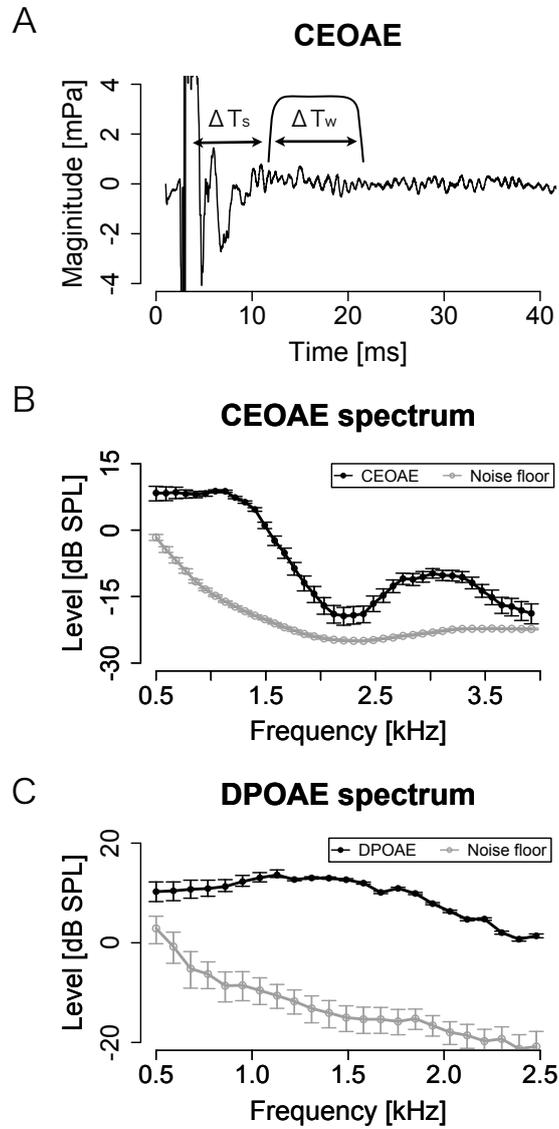


図 4.3: CEOAE、および、DPOAE の測定例。A: CEOAE の波形、B:CEOAE のスペクトル、C:DPOAE のスペクトル。黒線は、CEOAE、または DPOAE のスペクトルを示し、グレー線はノイズフロアを示す。エラーバーはブートストラップ法で算出した 95 %信頼区間を示す。

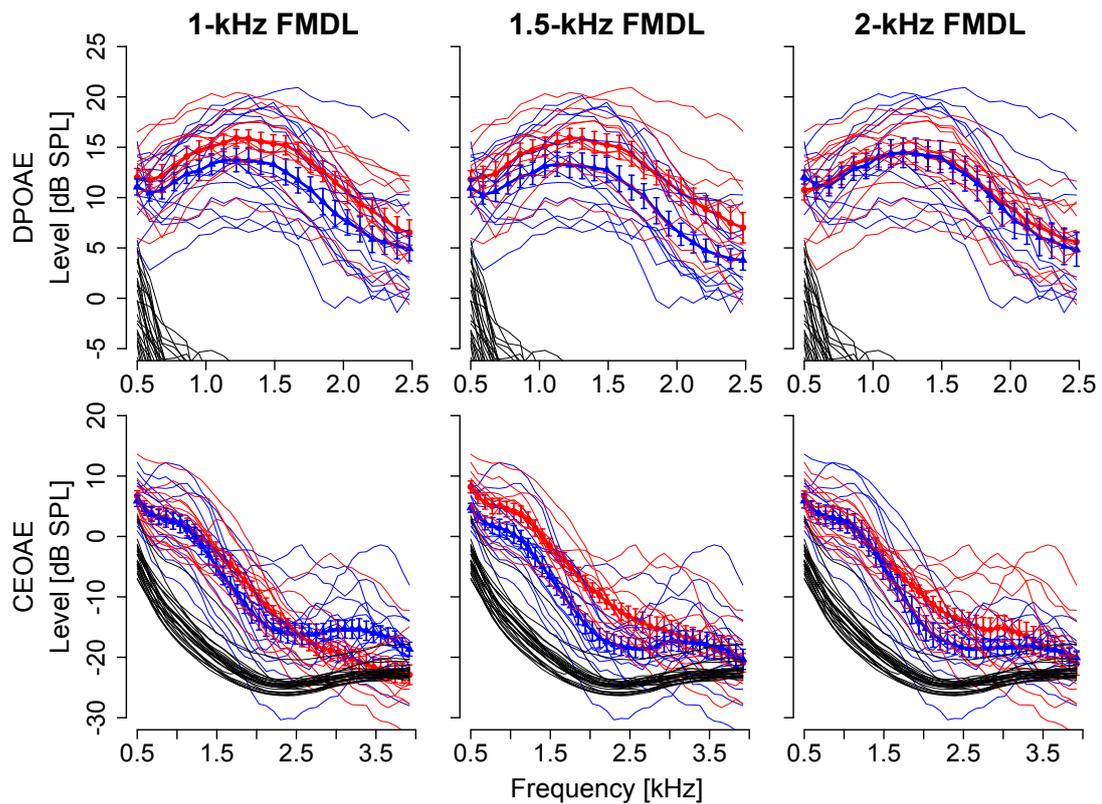


図 4.4: high-FMDL グループ (青線) と low-FMDL グループ (赤線) のスペクトルの比較。上段: DPOAE のスペクトルのグループ間比較、下段: CEOAE のスペクトルのグループ間比較。左から搬送波周波数が 1 kHz、1.5 kHz、2-kHz の FMDL における比較を示す。エラーバーは、標準誤差を示す。

OAE スペクトルから抽出された特徴量

主成分分析によって DPOAE と CEOAE のスペクトルから抽出された主成分を図 4.5 に示す。累積寄与率が 90 % 以上になるまで、第 1 主成分から順番に主成分を抽出した。その結果、DPOAE のスペクトルからは第 2 主成分まで (寄与率 76.2 % (D1), 15.6 % (D2); 累積寄与率 91.8 %) が取り出され、CEOAE のスペクトルについては、第 3 主成分まで (寄与率 57.8 % (C1), 25.1 % (C2), 7.54 % (C3); 累積寄与率 90.4 %) を抽出した。累積寄与率が 90 % 以上となるため、これらの主成分によって、それぞれのスペクトルの特徴をほぼ表現できると考えられる。DPOAE と CEOAE から抽出された主成分は類似した傾向を示していた。第 1 主成分は全体的なレベルを反映しており、第 2 主成分は高い周波数にかけての減少傾向を示していた。また、CEOAE の第 3 主成分は 2-3 kHz の凹みの深さを反映していると考えられる。C1-C3 と D1-D2 の相関は、多くの組み合わせで有意ではないものの (*Pearson's r* > 0.5)、D1 と C1 の間 (*Pearson's r*₂₅ = 0.67, *p* < 0.001)、および、D1 と C2 の間 (*Pearson's r*₂₅ = 0.45, *p* = 0.018) で有意な相関が見られた。

FMDL と OAE スペクトル特徴量との関係

OAE のスペクトルの特徴量のうちどの特徴量が、FMDL のばらつきを説明できるのかを特定するために重回帰分析を行った。LOOCV を用いた変数選択の結果、D1、C1、および、C3 が 1-kHz FMDL の回帰直線の変数として選択された。MSE は 0.023 (\log_{10} スケール) であった。D1 と C3 が 1.5-kHz FMDL の回帰直線の変数として選択された。MSE は 0.028 (\log_{10} スケール) であった。また、C3 が 2-kHz FMDL の回帰直線の変数として選択された。MSE は 0.011 (\log_{10} スケール) であった。算出された回帰直線を以下に示す。

$$\log_{10}(1\text{-kHz FMDL}) = -0.023^* D1 + 0.014 C1 + 0.051^{**} C3 \text{ (Adjusted R-square : 0.32^{**})} \quad (4.1.6)$$

$$\log_{10}(1.5\text{-kHz FMDL}) = -0.015^* D1 + 0.066^{**} C3 \text{ (Adjusted R-square : 0.37^{**})} \quad (4.1.7)$$

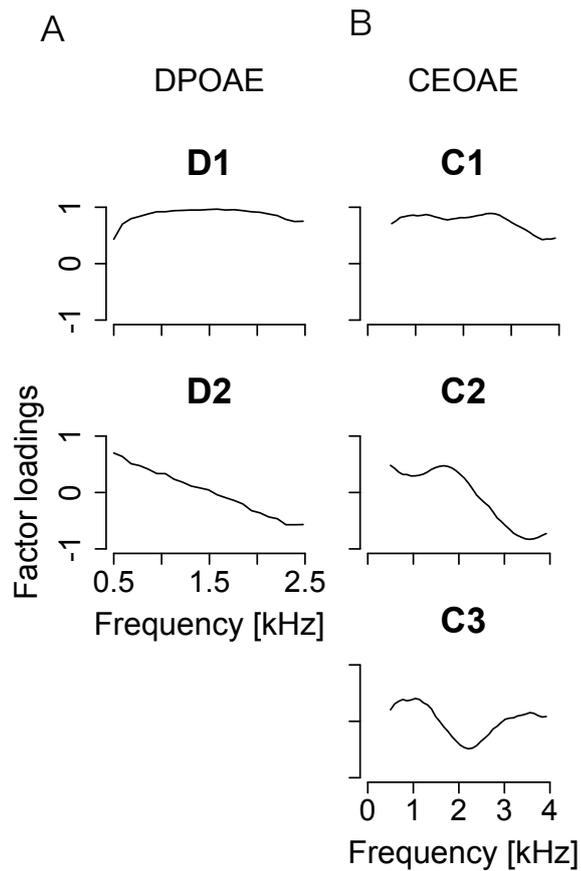


図 4.5: A: DPOAE のスペクトルから抽出した主成分 (D1-D2)、B: CEOAE のスペクトルから抽出した主成分 (C1-C3)。縦軸は因子負荷量を示す。

$$\log_{10}(2\text{-kHz FMDL}) = 0.048^{***} C3 \text{ (Adjusted R-square : 0.40}^{***}\text{)} \quad (4.1.8)$$

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

これらの結果は、D1 と C3 が比較的好く FMDL のばらつきを説明できることを示している。D1 の回帰係数は負であることを考えると、比較的高い DPOAE のレベルを示す実験参加者は、FMDL の値が小さい、または、FM 検出の成績がよい傾向にあった。また、C3 の係数が正である点を踏まえると、2-3 kHz の CEOAE の凹みが深いほど、FMDL の値が大きい、または、FM 検出の成績が悪い傾向にあった。これらの2つの変数 (1-kHz FMDL については C1 も含まれている) を用いて、32-40 % の FMDL のばらつきを説明できた。これらの回帰直線が、一部の外れ値によって影響を受けている可能性を検証するために、クックの距離を用いて回帰診断を行った。クックの距離をすべての実験参加者について計算したところ、1 名の実験参加者 (# 20) が 1.5-kHz FMDL、および、2-kHz FMDL の回帰において 0.5 以上の値を示していた。一般に、クックの距離が 0.5 以上の値を持つときには、そのデータが回帰に大きな影響を与えている可能性があると考えられる。そこで、この1名の実験参加者を除いて、再び LOOCV を用いた変数選択を行い重回帰分析を行った。得られた回帰直線を以下に示す。

$$\log_{10}(1.5\text{-kHz FMDL}) = -0.019^{**} D1 + 0.048^{**} C3 \text{ (Adjusted R-square : 0.45)} \quad (4.1.9)$$

$$\log_{10}(2\text{-kHz FMDL}) = -0.007 D1 + 0.036^{**} C3 \text{ (Adjusted R-square : 0.40)} \quad (4.1.10)$$

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

実験参加者 # 20 の有無によって傾向は変わらなかったものの、D1 が 2-kHz FMDL にも係数として選択されており、回帰直線の搬送波周波数に対する一貫性は高くなっていた。このことから、実験参加者 20 は 2-kHz FMDL の回帰に影響を与えていた可能性がある。図 4.6 に D1 と C3 と FMDL の間の単回帰分析の結果を示す。有意な相関

が得られたのは、C3 と 1-kHz FMDL の間 ($Pearson's r_{25} = 0.46, p = 0.015$)、C3 と 1.5-kHz FMDL の間 ($Pearson's r_{22} = 0.55, p = 0.005$)、および、C3 と 2-kHz FMDL の間 ($Pearson's r_{22} = 0.65, p < 0.001$) であった。また、D1 と 1-kHz FMDL との間 ($Pearson's r_{25} = -0.26, p = 0.20$)、D1 と 1.5-kHz FMDL ($Pearson's r_{22} = -0.25, p = 0.23$)、および、D1 と 2-kHz FMDL との間 ($Pearson's r_{22} = -0.05, p = 0.82$) には有意な相関は見られなかった。

オーディオグラムとの関係

オーディオグラムの平均を図 4.7 に示す。オーディオグラムと OAE、および、FMDL の関係を調べるために、オーディオグラムに対しても主成分分析を行い、OAE から抽出した主成分、および、FMDL との関係調べた。オーディオグラムから抽出された成分を図 4.8 に示す。OAE の場合と同様に、累積寄与率が 90 % を超えるように主成分を抽出したところ、第 4 主成分まで抽出した (寄与率 40.0 % (A1), 27.1 % (A2), 15.1 % (A3), 13.0 % (A4); 累積寄与率 95.3 %)。A1-A4 と FMDL の間には有意な相関は見られなかった ($|Pearson's r_{22}| < 0.37, p > 0.079$)。その一方で、CEOAE のスペクトルから抽出した C3 と A4 の間には有意な相関が見られた ($Pearson's r_{25} = 0.39, p = 0.042$) が、そのほかの主成分同士の相関は見られなかった ($|Pearson's r_{25}| < 0.34, p > 0.084$)。また、LOOCV を基準にして変数選択を行い、重回帰分析を行った。算出された回帰直線を以下に示す。いずれの搬送周波数においても有意な相関は見られなかった。

$$\log_{10}(1\text{-kHz FMDL}) = 0.01 A3 \text{ (Adjusted R-square : 0.037)} \quad (4.1.11)$$

$$\log_{10}(1.5\text{-kHz FMDL}) = 0.065 A3 \text{ (Adjusted R-square : 0.042)} \quad (4.1.12)$$

$$\log_{10}(2\text{-kHz FMDL}) = 0.027 A3 \text{ (Adjusted R-square : 0.010)} \quad (4.1.13)$$

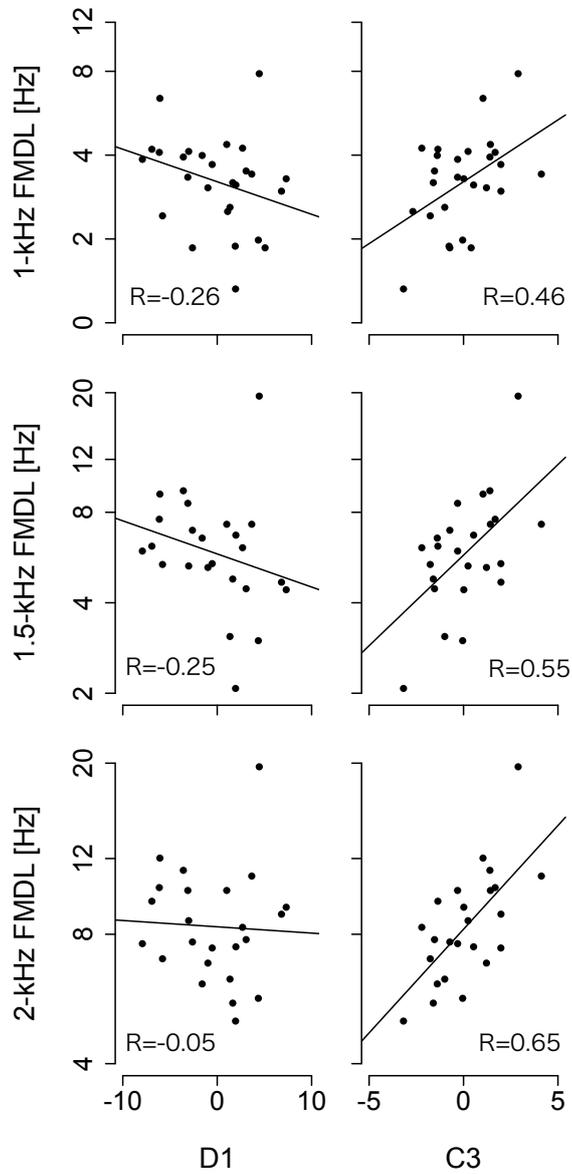


図 4.6: D1、および、C3 と 1-kHz、1.5-kHz、2-kHz FMDL との相関関係を示す散布図。各点は個人のデータを示し、黒線は回帰直線を示す。

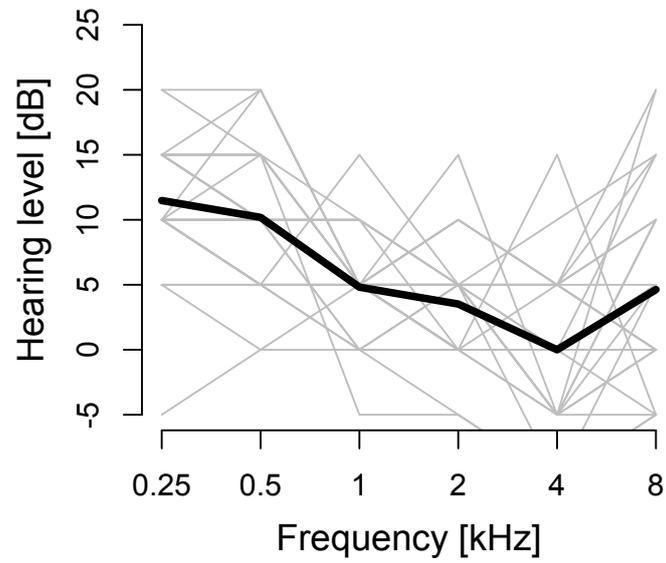


図 4.7: オーディオグラムの平均値 (黒線) と各実験参加者のオーディオグラム (グレー線)。

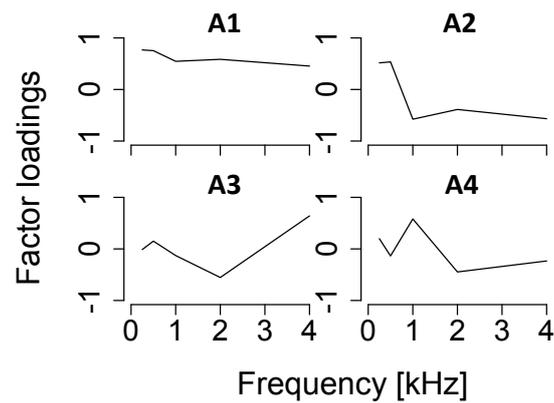


図 4.8: オーディオグラムから抽出した主成分 (A1-A4)。縦軸は因子負荷量を示す。

外耳道反射率との関係

OAE から抽出した主成分と FMDL の相関が、中耳の伝達特性を反映した擬似相関である可能性を排除するために、中耳の伝達特性を反映していると考えられている外耳道反射率を計測した。実験参加者全体を平均したものを図 4.9 に示す。外耳道反射率からも OAE の場合と同様に主成分分析によって特徴を抽出した。OAE の場合と同様に、累積寄与率が 90 % を超えるように主成分を抽出したところ、第 4 主成分まで抽出した (寄与率 51.4 % (R1), 32.6 % (R2), 8.1 % (R3), 5.32 % (R4); 累積寄与率 94.3 %: 図 4.10)。抽出された主成分を図 4.10 に示す。R1-R4 と C1-C3、および、D1-D2 の間には有意な相関は見られなかった ($|Pearson's r_{25}| < 0.36, p > 0.064$)。このことは、C3 が中耳由来である可能性を排除するものであるため、上述した FMDL との相関は、内耳由来である可能性が高いと考えられる。また、LOOCV を基準にして変数選択を行い、重回帰分析を行った。算出された回帰直線を以下に示す。いずれの搬送周波数においても有意な相関は見られなかった。

$$\log_{10}(1\text{-kHz FMDL}) = -0.00077 R1 \text{ (Adjusted R-square : 0.043)} \quad (4.1.14)$$

$$\log_{10}(1.5\text{-kHz FMDL}) = -0.0092 R1 \text{ (Adjusted R-square : 0.051)} \quad (4.1.15)$$

$$\log_{10}(2\text{-kHz FMDL}) = 0.021 R4 \text{ (Adjusted R-square : 0.070)} \quad (4.1.16)$$

4.2 実験 2: 聴覚基礎特性と聴覚末梢処理特性の関係

4.2.1 方法

実験装置

実験 1 と同様のものを用いた。

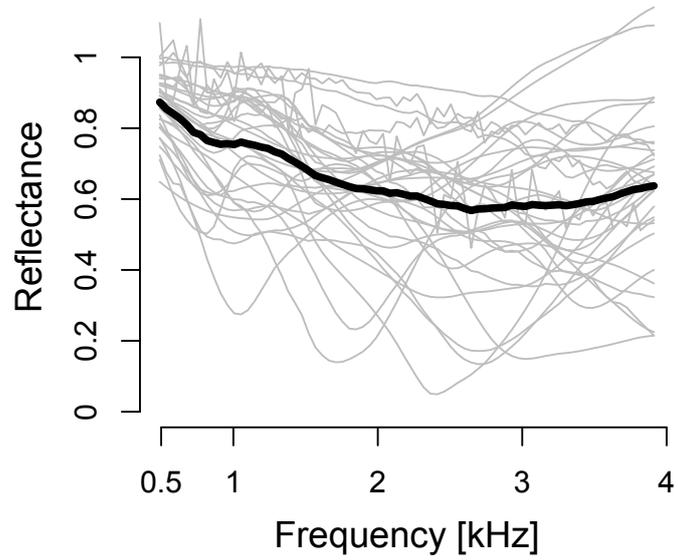


図 4.9: 外耳道反射率の平均値 (黒線) と各実験参加者の外耳道反射率 (グレー線)。

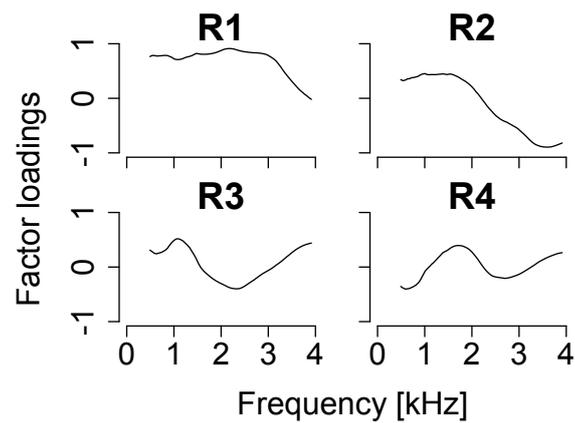


図 4.10: 外耳道反射率から抽出した主成分 (R1-R4)。縦軸は因子負荷値を示す。

心理物理的閾値の測定

周波数変調弁別閾値 (FMDL) の計測には、搬送波周波数が 1 kHz、変調周波数が 2, 16 Hz の周波数変調音を用い、それぞれの弁別閾値を low-rate FMDL と high-rate FMDL と呼ぶことにする。両刺激ともに、時間長を 750 ms (刺激の始まりと終わりには 20 ms のコサイン窓をかけている) とし、提示音圧レベルは 55 dB とした。

振幅変調弁別閾値 (AMDL) の計測のための、振幅変調音は式 (4.2.1) のように作成した。

$$s(t) = \sin[2\pi f_c t + \frac{\Delta f}{f_m} \sin(2\pi f_m t + \theta)] \quad (4.2.1)$$

搬送波周波数 (f_c) は 1000 Hz、 θ は提示ごとにランダムな値、時間長は 750 ms (刺激の始まりと終わりには 20 ms のコサイン窓をかけている) とし、提示音圧レベルは 55 dB とした。変調速度 (f_m) は 2, 16 Hz で計測を行い、それぞれの弁別閾値を low-rate AMDL と high-rate FMDL と呼ぶことにする。FMDL と AMDL の測定は、二肢強制選択法を用い、2-down 1-up 変形上下法を用いて、正答率が 70.7 % となる Δf を FMDL とした。二肢強制選択では、周波数変調を持つ音と持たない音を提示し、変調を持つ音の順番を答えた。変形上下法では、 Δf の初期値を 40 Hz として、最初の 4 遷移点までは、0.84 を係数とし、それ以降は 0.71 を係数として減少させた。12 遷移点分の測定を行い、4 遷移点以降を平均した値を閾値とした。この計測をそれぞれの搬送波周波数について 3 回行った。FMDL が安定しない (FMDL の標準偏差を平均値で割った値が 2 以上) 場合には 1 または 2 回の計測を追加した。すべての計測した FMDL を平均したが、その際、極端に大きい値 (\log_{10} 換算で平均値の 2 倍以上) は除いた。

両耳位相差を元にした定位の弁別閾の計測には、時間長が 400 ms で周波数が 1000 Hz のトーンバーストを用いた。提示音圧レベルは 55 dB とした。刺激音には 100 ms の raised-cosine ramp をかけた。音の立ち上がり立ち下りを緩やかにすることで、位相変化に伴う振幅の変化を十分に小さくできると考えられる。課題としては、両耳で位相がわずかに異なるトーンバーストを 2 回提示した。それぞれの提示で、位相の向きを逆にする、例えば、1 回目は右から提示される音の位相のみを $\Delta\theta$ だけすすめ、2 回目は左から提示されている音の位相のみを $\Delta\theta$ だけ進めて提示すると、音源は左から右へ移動したように知覚される。このような音刺激を移動方向をランダムに変えながら提示し、実験参加者は音源の移動方向を答えた。2 down-1 up 変形上下法を用いて、音源移動が検出できる最小の $\Delta\theta$ を弁別閾値 (IPD) として測定した。変形上

下法では、 $\Delta\theta$ の初期値を $50 \mu s$ として、最初の 4 遷移点までは、0.84 を係数とし、それ以降は 0.71 を係数として減少させた。1 kHz における聴力レベル (AT: Absolute threshold) を計測した。その他の聴覚課題の閾値測定と同様に、2 肢強制選択法と 2 down-1 up 変形上下法を用いて測定した。実験参加者に提示した画面の色を 2 回変え、2 回のうち、どちらか一方の区間で音を提示する。実験参加者は、どちらの区間で音が提示されたかを答えた。1 回目になるか 2 回目になるかは、試行ごとにランダムに変えた。色が変わっている時間はおよそ 1 s とし、提示した音は、時間長が 400 ms (10 ms の raised-cosine ramp をかけた)、周波数が 1 kHz の純音とした。

TSPEOAE の計測

TSP (time-stretched pulse) 信号を用いて OAE を計測した [122]。このときの OAE を TSPEOAE と呼ぶことにする。TSP 信号 (周波数上昇型) は、以下のように定義した [202, 203]。

$$H(k) = \begin{cases} 1 (k = 0) \\ \frac{\exp[-jak \log(k)]}{\sqrt{k}} (0 < k < N/2) \\ H(N - k) (N/2 < k < N) \end{cases} \quad (4.2.2)$$

但し、

$$a = \frac{2m\pi}{(N/2) \log(N/2)} \quad (4.2.3)$$

N (信号長) は 8094 サンプルとした。上述の TSP 信号に FFT を行い、その周波数特性 ($S[k]$) を反転し、IFFT を行い、反転した TSP 信号を生成した。反転した TSP 信号と外耳道で測定された TSP 信号を畳込むことによってインパルス応答を算出した (図 4.11)。

刺激音の提示は、実験 1 と同様に double-evoked 法 [198] を用いた。3 種類のクリック提示パターン (S_1 , S_2 , S_{12}) には、提示音圧が 55 dB の TSP 信号を用いた。測定された波形 (W_1 , W_2 , W_{12}) を使って、非線形成分を式 $W_1 + W_2 - W_{12}$ を用いて算出した。計測された信号に対して、逆 TSP 信号を畳み込み TSPEOAE を算出した。スペクトルの算出には、ウェーブレット変換を用いた。周波数間隔は 10 Hz とした。ウェーブレット変換を用いてスペクトログラムを算出したのち、2.5 から 40 ms の区間のスペクトログラムを時間方向に平均し、スペクトルを算出した。また周波数帯域

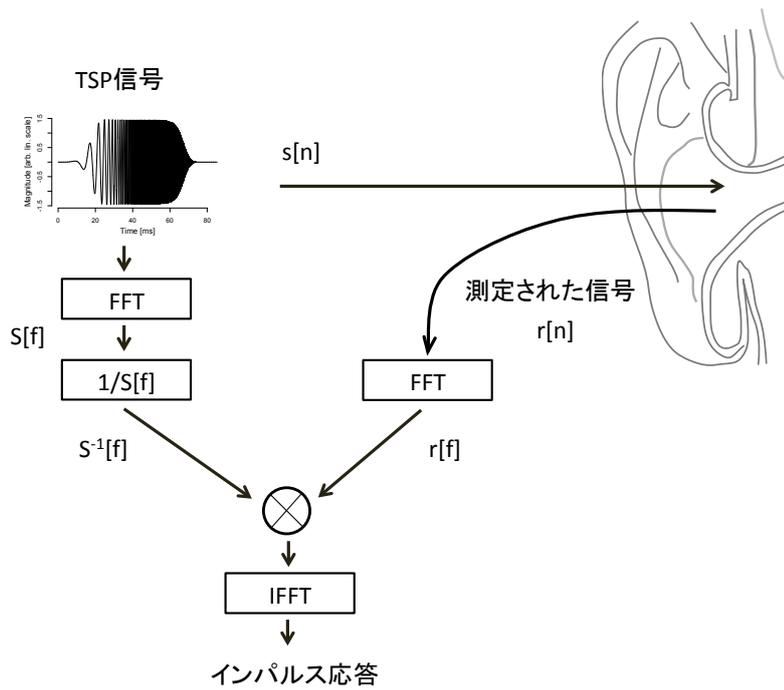


図 4.11: TSPEOAE の計測手順。TSP 信号 ($s[n]$) を刺激音として提示し、外耳道で測定された信号を $r[n]$ とする。 $s[n]$ に高速フーリエ変換を行い、その逆数を算出した ($s^{-1}[f]$)。 $r[n]$ を高速フーリエ変換した信号 ($r[f]$) と $s^{-1}[f]$ を掛け合わせて、インパルス応答を算出した。このインパルス応答が TSPEOAE である。

は 0.5-5 kHz とした。TSPEOAE のレベルは、全実験参加者、全帯域のレベルを平均した値で正規化した。

統計処理

TSPEOAE のスペクトルの特徴を主成分分析を用いて抽出した。各スペクトルの値を変数とした主成分分析を行った。相関係数行列に対する主成分を算出し、回転は行わなかった。主成分の累積寄与率が 90 % 以上になるように第 1 主成分から順番に抽出した。重回帰分析を用いて、どの主成分と FMDL が相関があるのかを分析した。1-kHz、1.5-kHz、および、2-kHz の FMDL に対してそれぞれ 1 つずつ回帰直線を算出した。leave-one-out cross-validation (LOOCV) [201] の誤差を使って、最適な変数 (主成分) の組み合わせを選んだ。LOOCV では、1 つのデータ点 (テストデータ) を除いた他のデータから回帰直線を算出し、テストデータの値を推定し、その誤差の二乗平均平方根 (MSE) を算出する。この操作をすべての実験参加者がテストデータになるまで繰り返し、算出した MSE を平均した。この平均した MSE をすべての変数の組見合わせに対して計算し、MSE が最小になる変数の組み合わせを選択した。なお、すべての統計解析は閾値を \log_{10} スケールに変換して行った。

実験参加者

low-rate FMDL、low-rate AMDL、high-rate FMDL については、男性 12 名、女性 21 名の計 33 名 (平均年齢 29.2 歳、年齢の標準偏差 4.23) に対して実験を実施した。そのうち、IPD の計測は 24 名 (男性 11 名、女性 13 名)、high-rate AMDL の計測は 24 名 (男性 9 名、女性 15 名)、AT の計測は 26 名 (男性 12 名、女性 14 名) に対して実施した。実験方法は、NTT コミュニケーション科学基礎研究所の研究倫理委員会の承認を受け、参加者は実験の同意書にサインをした。参加者は、0.25 - 8 kHz の純音に対して正常な聴力を有しており、チンパノメトリ検査でも正常であった。実験 1 で中耳伝達特性と FMDL に相関が見られなかったことから、中耳の振動のしやすさを示すスタティックコンプライアンスが大きい 2 名についても実験参加者として加えた。2 名を除いた場合の結果は付録 B に示した。なお、その他に 2 名の実験参加者については十分な S/N 比の OAE が測定できなかつたため実験参加者には含めなかつた。

4.2.2 結果

計測結果

図 4.12 にそれぞれの課題に対するすべての実験参加者の弁別閾値を示す。なお、各弁別閾値が小さい (弁別能力が高い) 順に並べ直している。エラーバーは、各実験参加者ごとの 3-5 回計測した弁別閾値の標準誤差を示している。エラーバーは全体的な傾向に比べて小さく、それぞれの実験参加者の弁別閾値の差を記述できているものと考えられる。また、全実験参加者の弁別閾値の平均値は、low-rate FMDL は 3.50 Hz (SD = 0.20, \log_{10} スケール), low-rate AMDL は 0.16 (SD = 0.22, \log_{10} スケール), IPD は 35 μs (SD = 0.4, \log_{10} スケール), high-rate FMDL は 3.09 Hz (SD = 0.13, \log_{10} スケール), high-rate AMDL は 0.15 (SD = 0.05, \log_{10} スケール), AT は 4.29 dB (SD = 4.37 dB) であった。各弁別閾値間の相関関係を表 4.1 に示す。いくつかの課題の間には相関が見られ、特に、low-rate FMDL、low-rate AMDL、および、IPD の間の相関が高かった。

表 4.1: 心理物理課題の閾値間の相関関係。それぞれの値は相関係数を示し、括弧内の値は p 値を示す。

| | low-rate FMDL | low-rate AMDL | IPD | high-rate FMDL | high-rate AMDL | AT |
|----------------|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| low-rate FMDL | - | 0.57 ($p < 0.001$) | 0.56 ($p < 0.001$) | 0.40 ($p = 0.021$) | 0.16 ($p = 0.45$) | -0.012 ($p = 0.95$) |
| low-rate AMDL | - | - | 0.48 ($p = 0.016$) | 0.34 ($p = 0.048$) | 0.38 ($p = 0.066$) | -0.22 ($p = 0.27$) |
| IPD | - | - | - | 0.10 ($p = 0.63$) | -0.38 ($p = 0.16$) | 0.097 ($p = 0.69$) |
| high-rate FMDL | - | - | - | - | 0.53 ($p = 0.0077$) | -0.19 ($p = 0.36$) |
| high-rate AMDL | - | - | - | - | - | 0.088 ($p = 0.70$) |
| AT | - | - | - | - | - | - |

ある実験参加者の TSPEOAE の波形とスペクトルを図 4.13 に示す。また、全実験参加者の TSPEOAE のスペクトルを平均した結果を図 4.14 に示す。また、TSPEOAE

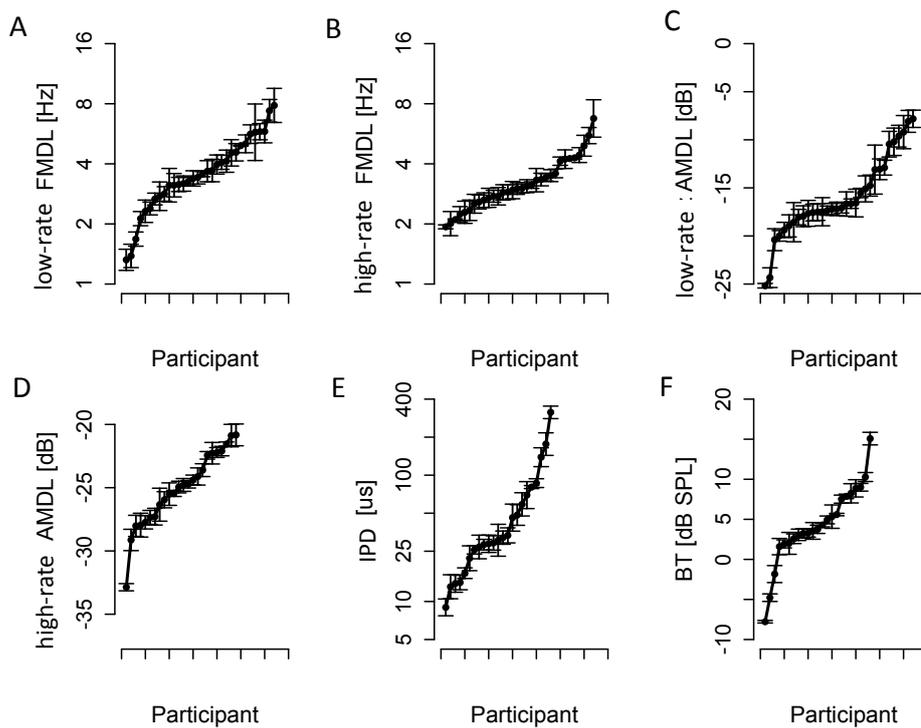


図 4.12: 個人の心理物理課題の成績。A: low-rate FMDL、B: high-rate FMDL、C: low-rate FMDL、D: high-rate FMDL、E: IPD、F: AT。実験参加者は弁別閾値が大きい順に並べ変え、横に並べた。エラーバーは3-5回計測した弁別閾値の個人内の標準誤差を示す。

のスペクトルに対して主成分分析を行った結果を図 4.15 に示す。第 5 主成分まで抽出した (寄与率 63.5 % (T1), 15.8 % (T2), 6.5 % (T3) 4.9 % (T4) 2.8 % (T5) ; 累積寄与率 93.5 %)。実験 1 と同様に、第 1 主成分は全体的なレベルを反映しており、第 2 主成分は高い周波数にかけての減少傾向を示しており、第 3 主成分以降は、スペクトルの凹凸を示すような主成分であった。

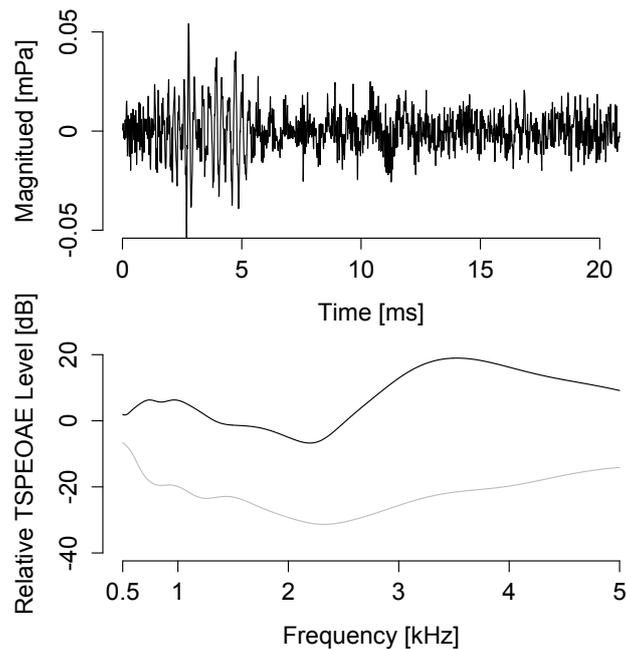


図 4.13: TSPEAOE の測定例。上段: TSPEAOE の波形、下段: TSPEAOE のスペクトル。

TSPEAOE のスペクトル特徴量と心理物理課題の成績との関係

TSPEAOE のスペクトルから抽出した主成分を説明変数、各弁別閾値を独立変数とした重回帰分析を行った結果、回帰直線の式は次のようになった。

$$\log_{10}(\text{low-rateFMDL}) = 1.3 \times 10^{-1} T1 + 3.4 \times 10^{-3} T4 + 5.92 \times 10^{-3} T5 \quad (4.2.4)$$

(Adjusted R-square : 0.26**)

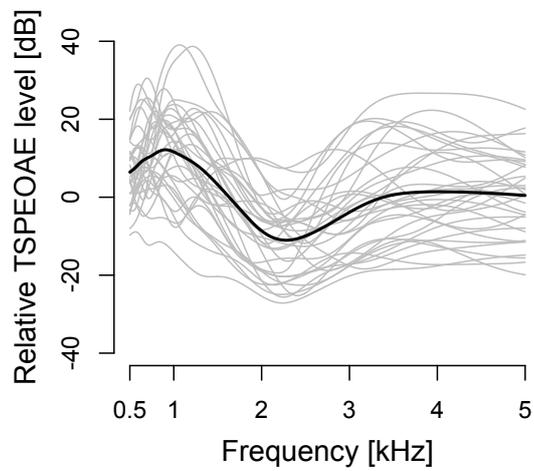


図 4.14: TSPEOAE の平均値 (黒線) と各実験参加者の TSPEOAE (グレー線)。

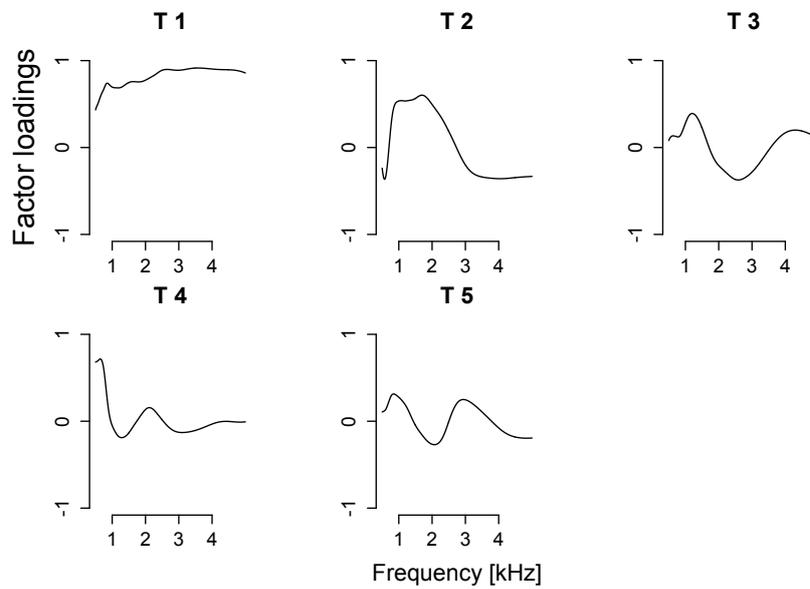


図 4.15: TSPEOAE のスペクトルから抽出された主成分 (T1-T5)。縦軸に因子負荷量を示す。

$$\log_{10}(\text{low-rateAMDL}) = 2.3 \times 10^{-4} T1 + 4.3 \times 10^{-3} T5 \text{ (Adjusted R-square : 0.18*)} \quad (4.2.5)$$

$$\log_{10}(\text{IPD}) = 1.1 \times 10^{-2} T5 \text{ (Adjusted R-square : 0.21*)} \quad (4.2.6)$$

$$\log_{10}(\text{high-rateFMDL}) = -0.35 \times 10^{-4} T2 \text{ (Adjusted R-square : 0.00024)} \quad (4.2.7)$$

$$\log_{10}(\text{high-rateAMDL}) = -2.40 \times 10^{-3} T3 \text{ (Adjusted R-square : 0.087)} \quad (4.2.8)$$

$$AT = -3.8 \times 10^{-2} T3 \text{ (Adjusted R-square : 0.02)} \quad (4.2.9)$$

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

T1、T4、T5がlow-rate FMDLの回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.033, \log_{10} スケール)、T1とT5がlow-rate AMDLの回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.048, \log_{10} スケール)。T5がIPDの回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.14, \log_{10} スケール)、T2がhigh-rate FMDLの回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.0019, \log_{10} スケール)。T3がhigh-rate AMDLの回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.023, \log_{10} スケール)。T3がATの回帰直線の変数として選択された (MSE = 20.4, dB スケール)であった。なお、一部の実験参加者が回帰に強い影響を与えている可能性をクックの距離を用いて回帰診断を行ったところ、すべての回帰において、実験参加者のクックの距離は0.5以下 (0.5以上は相関係数に影響が大きいデータを示す)であったことから、回帰に極端に強い影響を与えている実験参加者は含まれていないと考えられる。

重回帰分析の結果、T1-T5を変数として統計的に有意に説明できたのは、low-rate

FMDL、IPD、low-rate AMDLであった。これら3つに共通する成分はT5であった。T5と各弁別閾値の単回帰分析をした結果を図2に示す。T5はlow-rate FMDLとの間 ($Pearson's r = 0.45, p = 0.0092, N = 33$)、および、IPDとの間 ($Pearson's r = 0.47, p = 0.021, N = 24$) に有意な相関が見られた。また、low-rate AMDLとの間には優位傾向が見られた ($Pearson's r = 0.29, p = 0.098, N = 33$)。

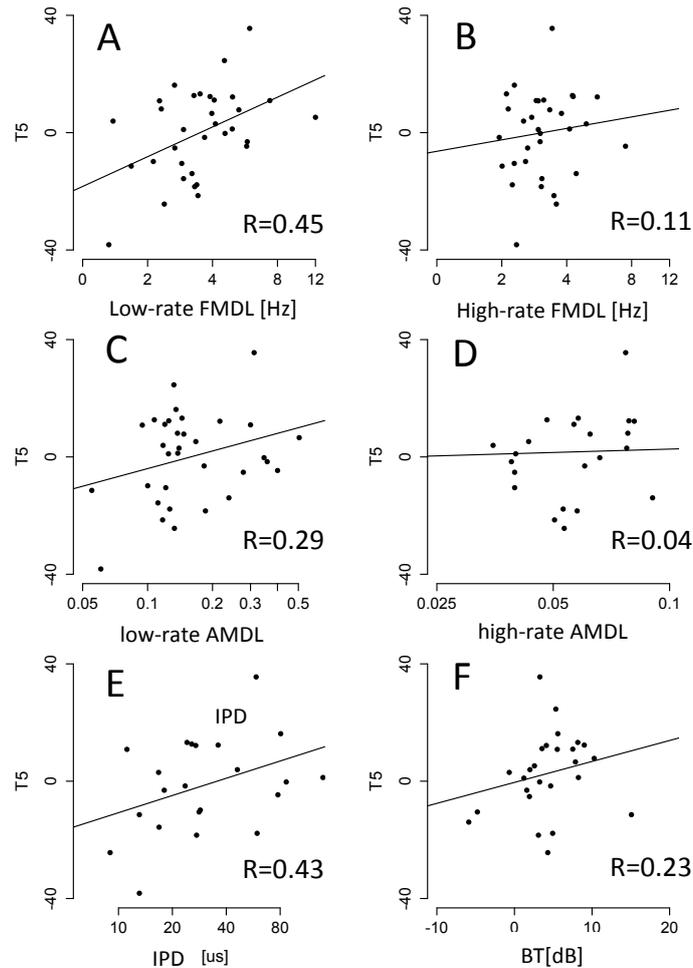


図 4.16: C5 と各心理物課題の閾値との相関関係を示す散布図。A: low-rate FMDL、B: high-rate FMDL、C: low-rate FMDL、D: high-rate FMDL、E: IPD F: AT。各点は個人のデータを示し、黒線は回帰直線を示す。

因子分析を用いて、low-rate FMDL、low-rate AMDL および IPD の間の共通因子 (CM) を取り出した。共通性は、low-rate FMDL は 63.8 %、IPD は 47.9 %、low-rate AMDL は 58.9 % であった。CM を独立変数、T1-T5 を説明変数とした重回帰分析を行った結果、T5 が変数として選択され、MSE は 0.78 であった。T5 と CM の相関関係は図 4.17 のようであった。算出された回帰直線を次式にしめす。

$$CM = 0.03^* T5 \text{ (Adjusted R-square : 0.22}^*) \quad (4.2.10)$$

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

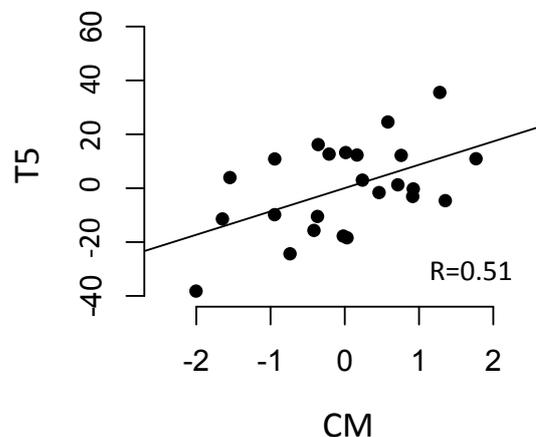


図 4.17: 2-Hz FMDL, ITD および 2-Hz AMDL の共通成分 (CM) と T5 との間の相関関係を示す散布図。各点は個人のデータを示し、黒線は回帰直線を示す。

ここで、図 4.18 に low-rate FMDL と high-rate FMDL の残差と T5 との相関を示す。有意な相関が見られた (*Pearson's r* = 0.44, $p = 0.011$, $N = 33$)。

実験 1 で low-rate FMDL と有意な相関が見られた CEOAE の第 3 主成分である C3 と T5 の関係を図 4.19 に示す。実験 1 と実験 2 で共通の参加者についてのみの相関を分析したが、有意な相関が見られた (*Pearson's r* = 0.65 $p = 0.042$, $N = 10$)。

実験 1 で low-rate FMDL と有意な相関が見られた CEOAE の第 3 主成分である C3 を T5 に重ねてプロットしたものを図 4.20 に示す。形状としても類似していることが見てとれる。

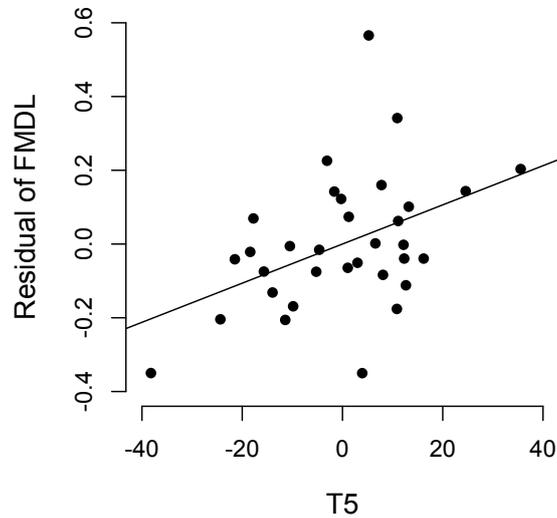


図 4.18: T5 と low-rate FMDL と high-rate FMDL の残差 (縦軸) との相関関係を示す散布図。各点は個人のデータを示し、黒線は回帰直線を示す。

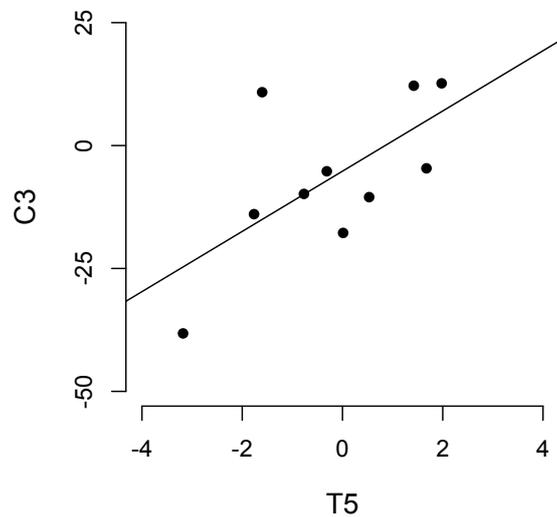


図 4.19: C3 (CEOAE の第 3 主成分) と T5 の相関関係を示す散布図。C3 は実験 1 で low-rate FMDL と相関見られた特徴量である。それぞれの軸は因子得点を示す。各点は個人のデータを示し、黒線は回帰直線を示す。

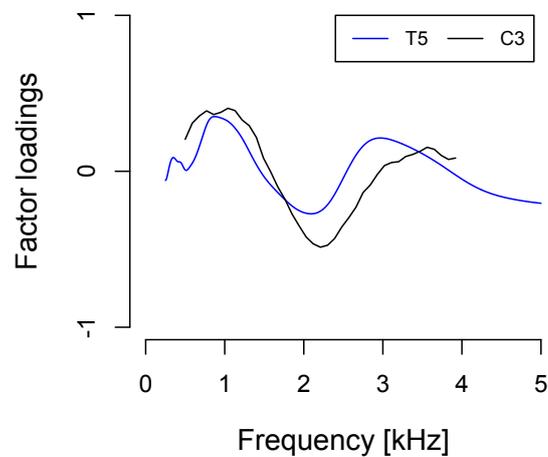


図 4.20: CEOAE の第 3 主成分と T5 の類似性。実験 1 で low-rate FMDL と相関見られた特徴量である C3 を黒線で示し、T5 を青線で示す。

4.3 考察

4.4 実験 1

実験 1 では、TFS 処理能力を low-rate FM 検出課題を用いて評価し、聴覚末梢の構造的な不規則性を反映していると考えられている CEOAE との関連を調べた。聴覚末梢の構造的な不規則性以外の要因との関連を調べるために、DPOAE、外耳道反射率、および、オーディオグラムを併せて計測し、その結果を比較した。まず、計測結果について、先行研究との比較をおこない、その後、low-rate FMDL と関連の深い成分についての考察を行う。

4.4.1 計測結果

まず、計測結果について、先行研究との関係を述べる。low-rate FMDL は、搬送波周波数の増加とともに増加する傾向が見られた (図 4.1)。この傾向は、先行研究と一致している [204]。DPOAE のスペクトルは低い周波数では低いレベルであり、1 kHz 付近で最大値をとり、それ以降、周波数が増加するにつれて減少した (図 4.4)。この傾向は、従来研究 [205] においても見られた傾向と一致している。先行研究では、CEOAE のスペクトルについても DPOAE と同様に、1 kHz 付近で最大値をとる傾向が見られたが [206, 126]、本研究では周波数の増加に伴い単調に減少していた (図 4.4)。これは

低い周波数における大きなノイズフロアが影響を与えている可能性がある。測定された外耳道反射率の個人差は大きいものの、平均として0.5 kHz 付近では0.9 前後 (ほとんど吸収されない) であり、3-4 kHz で最小値をとる構造をしていた (図 4.9)。この形状は、3-4 kHz において最も中耳への吸収効率が高くなることを意味しており、先行研究とおおむね一致している [152, 154, 155, 156, 157]。オージオグラム の平均値は、4 kHz 付近で最小値をとる構造をしており、外耳道反射率のグラフの上下を反転した形状と類似している (図 4.7)。この形状の類似性は、3-4 kHz 付近で、振動エネルギーが鼓膜に最も吸収され、その結果として聴力レベルが小さくなっていることを反映したものである [153]。

4.4.2 主成分分析の結果

CEOAE と DPOAE のスペクトル、外耳道反射率、および、オージオグラム から抽出した主成分の構成は類似していた。第1主成分の平坦な傾向は、OAE の全体的なレベルを反映していると推察される。第2主成分は高周波数にかけての減少傾向、それ以降の主成分はある周波数で最小値をとるような構造をしていた。主成分同士の相関関係を分析した結果、有意な相関が見られたのは、CEOAE の第1主成分 (C1) と DPOAE の第1主成分 (D1) の間、および、CEOAE の第3主成分 (C3) と オージオグラム の第4主成分 (A4) の間であった。C1 と D1 の相関については、CEOAE と DPOAE の全体的なレベルに相関があることを示しており、先行研究においても、CEOAE レベルと DPOAE レベルの間に有意な相関があることが報告されている [151]。これは、CEOAE と DPOAE は発生メカニズムが異なるものの、どちらも OHC の増幅の大きさを反映しているためである。C3 と A4 の形状は類似しており、ともに 2 kHz 付近で最小値をとる構造をしていた。両者に相関が見られたということは、C3 が 2 kHz 付近で OHC の増幅が小さくなっている (聴力レベルが大きい) ことを反映している可能性がある。しかし、相関係数は 0.4 程度であり、それほど高い相関ではなかった。このことから、C3 には OHC の増幅以外の要因も含まれていると考えられる。

先行研究では、聴力レベルと DPOAE の間に相関が見られたことを報告されているが [21]、本研究ではオージオグラム と DPOAE のスペクトルの間には有意な相関は見られなかった。しかし、先行研究 [21] では、感音性難聴者を実験参加者として含めた場合には相関が見られたが、健常聴力に限定した場合には有意な相関があるとは言いがたい。本実験には、感音性難聴者は含めていないため、有意な相関が見られなかったと考えられる。また、全体的な CEOAE のレベルと聴力レベルの間に相関が見られない点は、先行研究と一致している [124]。

外耳道反射率と CEOAE および DPOAE の間には有意な相関は見られなかった。Keefe らの研究では、本研究と同様に DPOAE と CEOAE のスペクトル、および、外耳道反射率に対して主成分分析を行った。その結果、Keefe らは、DPOAE、および、CEOAE の特徴量と外耳道反射率の特徴量との間に有意な相関があることを報告したが [158]、本研究ではそのような相関は見られなかった。本研究と Keefe らの研究 [158] の違いとしては、Keefe らが新生児を対象としたのに対して、本研究では成人を対象とした点が挙げられる。新生児と成人では外耳道反射率の形状が異なり、発達の要因があることが示唆されている [207]。この発達の要因の影響で、本研究と Keefe らの結果に違いが生じたと解釈できる。

4.4.3 重回帰分析の結果

外耳道反射率、および、オーディオグラムから抽出した特徴量は low-rate FMDL との間に有意な相関は見られなかった。このことは、中耳伝達特性と OHC の増幅の大きさが周波数変調弁別に影響を与えていないことを示唆している。それに対して、CEOAE と DPOAE のスペクトルから抽出された特徴量を用いることで、30 % 以上の個人間の low-rate FMDL のばらつきを説明できることが分かった。回帰直線に選択された変数は搬送波周波数に依らず、D1 と C3 であったものの、C3 がすべての回帰分析で有意であったのに対して、D1 は搬送周波数が 1 kHz のときの回帰分析においてのみ有意な相関が見られた。また、C3 と low-rate FMDL の間には、単相関でも有意な相関が見られたが、D1 と low-rate FMDL の間については単相関では有意な相関は見られなかった。これらのことから、low-rate FMDL との関連性は C3 が特に強いと考えられる。

C3 と low-rate FMDL の関係について考察を行う。CEOAE の 2 kHz 付近の凹みの深さを反映している C3 と low-rate FMDL との間に正の相関が見られた。このことは、CEOAE のスペクトルの 2 kHz 付近の凹みが深いほど、FM 検出能力が悪化していることを示している。前述したように、反射型 OAE の発生メカニズムとして広く定着している CRF 理論 [116](2.5.2 節) は、CEOAE のスペクトルが構造的な不規則性のパターンの影響を受けることを示している。そのため、CEOAE のスペクトルの 2 kHz 付近の凹みは構造的な不規則性によって生じた可能性がある。

構造的な不規則性以外の要因として中耳伝達特性も候補に挙げられるが、外耳道反射率と CEOAE には有意な相関が見られなかった点を踏まえると、中耳伝達特性の関与は考えにくい。その他の要因としては、OHC の増幅の大きさが 2 kHz 付近で小さくなっている可能性もある。オーディオグラムから取り出した主成分である A4 は、

この構造に近く、C3との間にも有意な相関が見られた。このことは、この可能性を支持するものであるが、A4はlow-rate FMDLとの間に有意な相関が見られないことから、増幅の大きさの偏りがTFS処理に影響を与えている可能性は考えにくい。これらのことを総合し、構造的な不規則性が周波数変調弁別に影響を与えていると解釈した。

次に、D1とlow-rate FMDLの関係について考察を行う。low-rate FMDLとの間に負の相関が見られたということは、DPOAEのレベルが高いほどFM検出能力が高いことを示している。D1には増幅の大きさと非線形性の2つの要因が含まれている。もし、low-rate FMDLが増幅の大きさと相関があった場合、C1やA1とも相関が見られると考えられる。しかし、low-rate FMDLはどちらの成分とも相関が見られなかった。このことから、非線形性とlow-rate FMDLの間に相関があると解釈する方が自然である。なお、感音性難聴の場合にFMDLが大きくなることが報告されているが[106, 107, 108, 83, 109]、OHCの増幅が小さくなった場合には非線形性も失われることから、これらの結果とも矛盾していない。

ここで、遠心性神経の投射がOAEのスペクトルの構造に影響を与えている可能性もある。遠心性神経の切除前後でDPOAEのレベルは変化しないことが報告されていること[174]やCEOAEの全体的なレベルの変化も1-2 dB程度であること[23]が知られている。本実験で見られたCEOAEの構造には10 dB程度の個人差があることから、OAEの個人差を遠心性神経投射の違いによって説明することは難しい。中枢からの遠心性神経投射の他に、2型聴神経からOHCへのローカルフィードバックがあることが知られている[56]。また、このローカルフィードバックループは強大音にさらされた場合のみに作用することが知られている。[59, 60]。本研究で刺激音として用いたクリック音は70 dB SPであり、2型聴神経からのフィードバックが作用するほどのエネルギーは含まれていないことから、2型神経からの投射によってOAEのスペクトルに個人差が生じたとは考えにくい。

4.5 実験2

実験1では、CEOAEとlow-rate FMDLの相関から、構造的な不規則性がlow-rate FMDLに影響を与えている可能性を考察した。しかし、構造的な不規則性が、TFS処理能力に特有に影響を与えているかどうかについては分からなかった。そこで、実験2では、FMDLに加えて両耳の位相差を用いた定位課題の閾値(IPD)、および、振幅変調弁別課題の閾値(AMDL)を測定し、構造的な不規則性との関連を調べた。まず、計測結果について先行研究との比較を行い、その後TFS処理能力と構造的な不

規則性について考察を行う。

4.5.1 計測結果

実験2では、反射型のOAEとしてTSPEOAEを用いた。TSPEOAEと実験1で計測したCEOAEのスペクトルには違いが見られた4.14。3 kHz以降の高い周波数で、CEOAEは単調に減少するのに対して、TSPEOAEは3-4 kHz付近にかけて再びレベルが上昇していた。このような違いが生じた要因としては、OAEの算出方法の違いが考えられる。実験1では、刺激音の外耳道内でのリングングの影響を除くために、潜時の短い成分を時間窓をかけて除去していた。高い周波数の成分は潜時が短い性質があるため、この方法を用いた場合には高い周波数の成分が時間窓によって除かれていた可能性がある。実験2では、時間窓を使わず、非線形成分を取り出すことで刺激音のリングング成分を除いたため、高い周波数の成分を計測でき、結果として4 kHz付近で再び凹むような形状を計測できたと解釈できる。

次に、心理物理課題の成績の相関関係について考察する。high-rate FMDLとhigh-rate AMDLの間に有意な相関が見られた点については、ともに振幅変化の情報を使っているという先行研究の主張[86]と一致している。また、IPDとlow-rate FMDLの間の有意な相関は、先行研究の結果と一致しており、両課題ともTFS情報を使って処理されていることを反映した結果であると考えられる[15]。ここで、low-rate AMDLは、振幅変調を手がかりとしているhigh-rate FMDLと有意な相関、high-rate AMDLと有意傾向が見られた。その一方で、TFSを手がかりとしているIPD、および、low-rate FMDLとも有意な相関が見られた。相関係数は、TFS処理を手がかりとしている課題(IPDとlow-rate FMDL)との間の方が高かった。このことは、low-rate AMはTFS情報を使って弁別されている可能性を示唆している。確かに振幅変調をTFSを利用して弁別しているという証拠は見つかっていないが、音の強度弁別にTFSを利用しているという仮説がある。YoungとSachs[208]は、音圧が上昇することで、神経の位相同期度が上がるため、その変化を使って強度弁別している可能性を指摘している。また、Heinzら[209]は、音圧の変化に伴って進行波の位相が変化することを利用して、強度弁別を行っている可能性を指摘している。音圧が上昇すると、進行波がピークに達するまでの遅延時間が短くなることが動物実験によって知られている[210]。これは、音圧上昇に伴い、OHCの非線形性によって増幅率が減少することを反映していると考えられている[211, 212]。遅延時間が短くなると基底膜上での振動の位相関係が変化するため、相互相関を計算した結果も変化する。Heintzらが提案したモデルでは、この変化を使って音圧差を弁別している[209]。以上の点を踏まえると、振幅変

調も TFS 変化の手がかりを使って弁別している可能性が考えられる。これらのことから、low-rate AM は TFS 情報を使って弁別されている可能性が考えられる。これらのことを総合すると、因子分析を用いて抽出した low-rate FMDL、low-rate AMDL、および、IPD の共通因子は TFS 処理能力の高さを反映していると解釈できる。

4.5.2 TSPEOAE と心理物理課題の関係

TSPEOAE から抽出した特徴量と心理物理課題の成績との関係を重回帰分析したところ、low-rate FMDL、low-rate AMDL、および、IPD が、TSPEOAE の特徴量と有意な相関があった。それぞれの回帰直線の係数、および、選択された変数にはばらつきが見られたものの、T5 が 3 つの回帰直線に共通して含まれていた。また、T5 の係数がその他の変数に比べて大きかったことも踏まえると、T5 が 3 つの課題に共通する要因であると考えられる。low-rate FMDL、low-rate AMDL、および、IPD から因子分析を用いて抽出した共通成分と T5 の間に有意な相関が見られたことから、3 つの課題に共通する因子と T5 が関連していることが示唆された。ここで、これら 3 つの課題に共通する因子としては TFS 処理能力が考えられることから、これらの結果は T5 と TFS 処理能力が関連していることを示唆している。また、変調速度が大きい場合、TFS の手がかりが使えないことが指摘されていることから [84]、high-rate AMDL と high-rate FMDL が T5 と相関が見られなかったという結果は、T5 が TFS 処理メカニズムに選択的に関与していることを示唆している。ここで、T5 の形状は、図 4.15 のように、2-3kHz 付近での凹みが含まれ、実験 1 の C3 と形状が類似しており、C3 と T5 の間には有意な相関が見られた。実験 2 では周波数帯域を 5 kHz まで広げたため、C3 には見られなかった、4 kHz 付近で再び凹むような形状が観察された。このことから、TFS 処理と関連が深い構造としては、CEOAE、または、TSPEOAE のスペクトル上の周期的なパターンであると考えられる。実験 1 での考察を踏まえると C3 と T5 はともに、構造的な不規則性を反映していると解釈できる。

4.6 メカニズムについての考察

実験 1、2 の結果から、聴覚末梢の構造的な不規則性が TFS 処理に選択的に影響を与えている可能性を考察した。どのような構造の不規則性が TFS 処理能力に影響を与えているのかについて、実験結果をもとに議論を行う。まず、C3、または、T5 と構造的な不規則性の関係について述べる。なお、CEOAE と TSPEOAE をまとめて反射型 OAE と呼ぶことにする。最も広く普及している反射型 OAE の発生メカニズ

ムモデルである、CRF 理論 [116](2.5.2 節)によると、反射型 OAE のスペクトル構造は不規則性のパターンによって変化すると考えられている。CRF 理論では、進行波の反射は、不規則性の空間周波数 (f_s) が $2/\lambda_{peak}$ (λ_{peak} を進行波のピークでの波長とする) に一致する場合に強くなると述べられている。この条件下では、進行波のピーク付近で反射された波は、位相が同期 (coherent) するためである。

この点を踏まえると、C3 と T5 の形状は、不規則性の空間周波数上でのエネルギーの揺らぎを反映したものであると考えられる。不規則性の空間周波数上のエネルギーが空間周波数 $f_s = 2/\lambda_{peak_{2kHz}}$ ($\lambda_{peak_{2kHz}}$ は 2 kHz の進行波のピークでの波長) に相当する部分で最小値をとり、それより高い、または、低い空間周波数ではエネルギーが大きくなっている可能性が考えられる。この条件では、2 kHz の進行波が効率よく反射されず、C3 と T5 に見られたような 2 kHz 付近の凹みが生じると考えられる。それに伴い、空間周波数上では相対的に、 $f_{s1} = 2/\lambda_{peak_{1kHz}}$ と $f_{s3} = 2/\lambda_{peak_{3kHz}}$ のエネルギーが大きくなる。このようなばらつきが生じた場合、わずかに進行波の位相が変化すると考えられる。中枢での TFS 処理モデルとして、相互相関モデル [98, 99, 100] を仮定した場合、基底膜振動の位相関係が重要になるため、増幅の大きさのばらつきによる位相の乱れが TFS 処理に影響を与えた可能性がある。この基底膜上の振動の相互相関を用いた TFS 処理は、両耳位相差の処理や音圧変化の検出のメカニズムの 1 つとしても考えられているため [99, 209]、前述した議論は、T5 が、IPD と low-rate AMDL とも相関が見られたことについても当てはまる。

前述した仮説を検証するためには、まず、CEOAE のスペクトルのパターンと構造的な不規則性のパターンの関係を検証する必要がある。蝸牛マイクロフォニクス [176] を用いれば、OHC の電位の変化を調べることができる可能性があるが、一本一本の反応を見ることができない。その他には、動物実験によって検証できる可能性がある。例えば、OAE を測定後、解剖して不規則性のパターンを観察し、測定した OAE のパターンと比較するという方法である。実際に Hilger らは、テンジクネズミに対して、OAE 計測と解剖による不規則性の観察を行い、CEOAE のレベルと不規則性の度合いとの間に相関があることを見いだしている [22]。しかし、ヒトの方が、テンジクネズミをはじめとする実験動物に比べて、不規則性の度合いが大きいことが指摘されており [17]、実験動物を用いた研究からは直接的な証拠を得ることは難しいと考えられる。もう一つの方向性として、聴覚末梢モデルを使って検証する方法が考えられる。次章にモデルを用いて検討した結果を述べる。

4.7 実験結果の新規性と意義

実験 1 では OAE の特徴量を組み合わせることで、TFS 処理能力の個人差の 30-40 % 程度の説明できたという結果は、TFS 処理能力は中枢の処理に依って決まっているという主張 [12, 112] を覆す結果である。まず、聴覚末梢の構造的な不規則性に着目した点が本研究の新規性である。聴覚末梢の不規則性は OAE の発生メカニズムとしては、多くの研究が行われてきたものの [115, 116]、TFS 研究の分野では検討されてこなかった。それに対して、本研究は聴覚末梢の構造的な不規則性が TFS 処理能力に影響を与えている可能性を示した。TFS 処理能力に影響を与えうる新たな聴覚末梢の要因を見つけたと言える。

これまで、TFS 研究の分野では、聴覚末梢の機能としては増幅の大きさ (聴力レベル) や聴覚フィルタの形状のみが着目されてきた [109]。そのため、それらに異常が無い場合、TFS 処理能力の低下は、聴神経や IHC へのダメージなどの基底膜振動以降の処理によって生じていると解釈されてきた [12, 109]。しかし、同種の今後の研究では、構造的な不規則性の要因も考慮に入れることが必要である。

また、脳幹における処理が TFS 処理能力の低下の要因であると考えられてきた証拠として、Ruggles ら [12] の研究では、脳幹の反応である聴性脳幹反応と TFS 処理能力が関連している可能性を指摘しており [12, 16]、また、Zeng らは、聴力レベルが低下している難聴者の場合よりも、聴力レベルが正常で脳幹にのみ障害がある場合の方が時間情報の処理能力の低下量が大きいことを示している [112]。これらの研究においても、不規則性が影響している可能性も考えられることから、同種の今後の研究においても、脳中枢の機能評価に加えて、不規則性も同時に評価していくことが必要である。

TFS 処理能力と相関のある OAE の特徴量を見いだしたことは、OAE 計測の分野においても寄与することができる。これまで、OAE のスペクトルを解釈する際には、全体的なレベルのみを評価対象としていたため、スペクトルに含まれる情報を有効に活用できていなかった。本研究で抽出した TFS 処理能力と相関が見られた因子負荷量を、これまで計測された OAE のデータに適用することで、膨大な OAE のデータを有効に活用できるようになる。

4.8 まとめ

実験 1 にて、周波数変調弁別課題を用いて評価した TFS 処理能力の個人差のうち、30 % 以上を OAE から抽出した特徴量を用いて説明できることを示した。中耳伝達特

性と聴力レベルでは弁別閾値の個人差を説明することができなかったことから、構造的な不規則性がTFS処理能力を決定する要因の1つであることが示唆された。実験2では、周波数変調弁別課題に加えて、聴覚の基礎特性として両耳位相差を手がかりとした定位課題と振幅変調弁別課題を実験参加者に課し、その成績とOAEの特徴量との関係を調べた。実験1で周波数変調弁別閾値と相関が見られた特徴量は、定位課題、および、振幅変調とも相関が見られた。しかし、TFS情報を使っていないとされる条件では相関が見られなかった。これらの結果は、聴覚末梢の構造的な不規則性がTFS処理と選択的に関連していることを示唆している。

第5章 モデルによる検証

5.1 モデル概要

図5.2のような聴覚モデルを作成した。997 Hzと1003 Hzの純音をTFSを用いて弁別するモデルである。刺激音は、外耳道・中耳モデルを介して蝸牛モデルに対して入力した。蝸牛モデルには、OHCの配列の不規則性を模擬したランダムな変動を加えた。IHC・聴神経の発火パターンを模擬するために、半波整流器を蝸牛モデルに接続した。半波整流器の出力から基底膜上の異なる2点同士の相関を計算し、TFS情報を相互相関パターンで表現した[26, 98, 25, 27]。また、蝸牛モデルには不規則性を導入したため、反射型OAEを再現することができる。実験と同様に、主成分分析を用いてOAEから特徴量を抽出した。抽出したOAEの特徴量と相互相関パターンの関係を調べ、基底膜上の不規則性がTFS処理能力に影響を与えている可能性を検証した。

5.2 蝸牛モデル

蝸牛は3次元の構造を持つことから、モデル化も、本来、3次元で行うべきであるが、近似として2次元モデル、1次元モデルが提案されている[178, 130, 179, 180, 178, 181, 182]。特に、1次元モデルは、大幅に計算量を削減できる上、単純にも関わらず、その挙動が実際の測定結果とよく一致するため、広く使用されている。1次元モデルでは、コルチ器を含めた基底膜に相当するMicromechanicsとリンパ液の流体の相互作用に相当するMacromechanicsに分けてモデル化する(図5.1)。Micromechanicsは基底膜の各分割部分の特性を力学的なモデルで表現したものであり、それぞれの力学モデルはリンパ液を介して結合したモデルである。Micromechanicsの力学モデルはいくつか提案されているが、式5.2.2のような1組のバネ、マス、ダンパで構成されたモデルを用いた[178, 130, 179, 180, 178, 181, 182]。それぞれの文献で、パラメータが微妙に異なるが、本研究ではTalmadgeらのモデル[130]のパラメータを用いてモデルを作成した。OHCによる能動的な増幅を模擬した、時間遅れを伴ったス

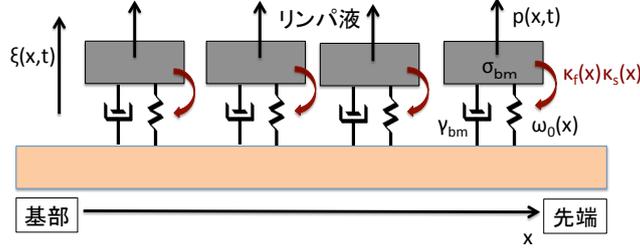


図 5.1: 蝸牛力学モデルの構成。Talmadge らが提案したモデル [130] に従い、1 組のバネ・マス・ダンパで構成した 1 次元モデルを用いた。 ξ は基底膜振動振幅、 x は基底膜上の位置、 σ_{bm} は基底膜の各分割部分の質量、 $p(x, t)$ は各部位での圧力、 $\omega_0^2(x)$ はバネ定数、 $\gamma_{bm}(x)$ はダンパ係数を示す。時間遅れを伴う 2 つのステイフネスフィードバックを用いて OHC の能動的増幅を再現した (κ_s と κ_f を係数とする)。

ティフネスを加えることによって、生体特有の鋭い増幅特性が再現したモデルである [188, 178, 181]。時間遅れを伴ったステイフネスの係数として $\kappa_{delayed}$ を定義し、 $\kappa_{delayed}$ を変更することによって、増幅特性を変化させることができる。 $\kappa_{delayed}$ が 0 の場合は受動状態 (OHC が機能していない状態) を再現し、 $\kappa_{delayed}$ の値を大きくするほど増幅が大きくなる。時間遅れは $\tau_{delayed}$ とする。Talmadge らのモデルでは、 $\kappa_{delayed}$ を振幅の大きさに合わせて変化させることで OHC の非線形な増幅特性を再現していたが [130]、本研究では、単純化のため、非線形性は含めなかった。

まず、中耳を含んだ前庭窓の運動方程式は、下のよう定義した [130]。

$$\xi''_{ow}(t) + \gamma_{ow}\xi'_{ow}(t) + \omega_{ow}^2(x)\xi(x, t) = \frac{p(0, t) + G_{me}p_{dr}(t)}{\sigma_{ow}} \quad (5.2.1)$$

ここで、 ξ_{ow} を前庭窓振動振幅、 ξ'_{ow} を前庭窓振動速度とし、 p_{dr} を刺激音の音圧とする。 G_{me} は外耳道を含んだ中耳伝達特性であり、Kringelbotn が提案したモデル [213] を Ku らが改良したモデル [214] を用いて算出した。中耳伝達特性は、1 kHz 付近を中心としたバンドパスフィルタに近い形をしており、Puria ら [33] が計測したヒトの中耳伝達特性とおおよそ合っている。

Talmadge らは、バネ・マス・ダンパで構成された Micromechanics を以下のように定義した [130]。

$$\xi''(x, t) + \gamma_{bm}\xi'(x, t) + \omega_0^2(x)\xi(x, t) + \kappa_s\xi(x, t - \tau_s(x)) + \kappa_f\xi(x, t - \tau_f(x)) = \frac{p(x, t)}{\sigma_{bm}} \quad (5.2.2)$$

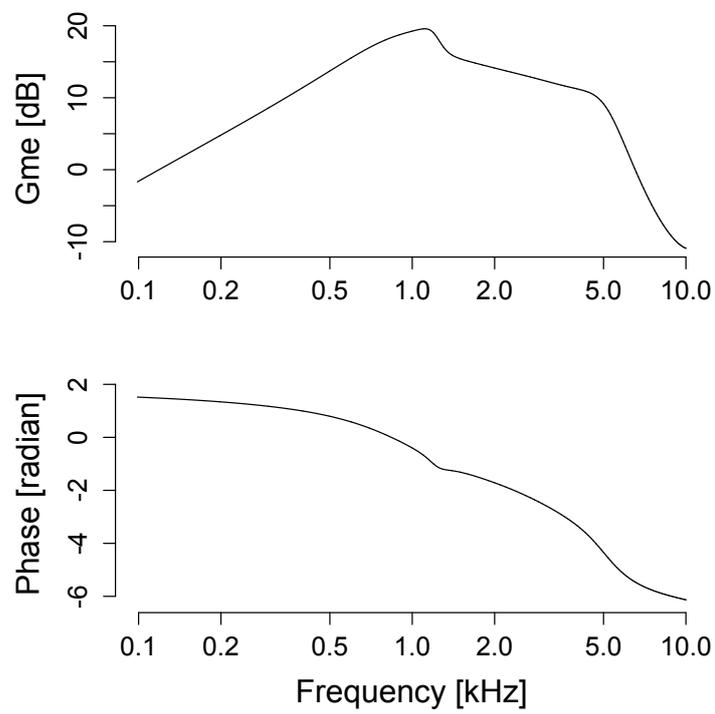


図 5.2: Kringlebotn が提案したモデル [213] を用いて算出した中耳伝達特性 (G_{me})。上パネルに増幅率、下パネルに位相を示す。

ξ を基底膜振動振幅、 ξ' を基底膜振動速度とする。なお、 x は基底膜上の位置である。 σ_{bm} は基底膜の各分割部分の質量である。 p は各部位での圧力である。Talmadgeらのモデルでは、時間遅れの異なる2つのステイフネス項 (κ_s と κ_f) を設けており、本研究もそれに従った。

Macromechanics は、リンパ液の波動方程式に相当する部分であり、次式のように計算した [215, 179, 180]。

$$\frac{\partial^2 p(x, t)}{\partial x^2} - \frac{2\rho}{H} \xi''(x, t) = 0 \quad (5.2.3)$$

境界条件は以下のように定義した [130]。

$$\begin{cases} \left. \frac{\partial p(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = 2\rho \xi''(t) \\ \left. \frac{\partial p(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = 0 \end{cases} \quad (5.2.4)$$

これらの式を周波数方向 (ω) に解くと、以下のような式が得られる [130]。

$$\frac{\partial^2 p(x, \omega)}{\partial x^2} + K_{TW}^2(x, \omega) p(x, \omega) = 0 \quad (5.2.5)$$

$$K_{TW}(x, \omega) = \frac{k_0 \omega}{\sqrt{\Delta(x, \omega)}} \quad (5.2.6)$$

$$\Delta(x, \omega) = \omega_0^2(x) - \omega^2 + j\omega\gamma_0(x) + \rho_f \omega_0(x) \exp(-j\psi_f \omega / \omega_0(x)) + \rho_s \omega_0(x) \exp(-j\psi_s \omega / \omega_0(x)) \quad (5.2.7)$$

中耳との境界条件は以下のように表現される。

$$\frac{\partial p(0, \omega)}{\partial x} + k_{ow}(\omega) p(0, \omega) = -G_{me}(\omega) k_{ow}(\omega) p_{dr}(\omega) \quad (5.2.8)$$

$$k_{ow}(\omega) = \frac{\sigma_{bm} k_{ow0} \omega^2}{\sigma_{ow} \Delta_{ow}(\omega)} \quad (5.2.9)$$

表 5.1: 蝸牛モデルパラメータ. 文献 [130, 179, 180] を参照。

| | Value | Description |
|------------------|--|---|
| $\gamma_{bm}(x)$ | $\gamma_0 \exp(-k_\gamma x) + \gamma_1$ | Passive linear dumping |
| k_γ | 1.382 cm^{-1} | Cochlear damping map inverse length scale |
| γ_0 | 5035 s^{-1} | Damping exponential coefficient |
| γ_1 | 100 s^{-1} | Damping additive constant |
| γ_{ow} | 500 s^{-1} | Middle ear damping constant |
| $\kappa_s(x)$ | $\rho_s \omega_0^2(x), \rho_s = 0.1416$ | Slow delayed stiffness coefficient |
| $\kappa_f(x)$ | $\rho_f \omega_0^2(x), \rho_f = 0.16$ | Fast delayed stiffness coefficient |
| L | 3.5 cm | Length of basilar membrane |
| σ_{bm} | 0.0055 g cm^{-2} | Areal density of basilar membrane |
| σ_{ow} | 1.85 g cm^{-2} | Areal density of oval window |
| τ_s | $\theta/\omega_0, \theta = 1.742 * 2\pi$ | Slow delay of delayed stiffness |
| τ_f | $\theta/\omega_0, \theta = 0.24 * 2\pi$ | Fast delay of delayed stiffness |
| $\omega_0(x)$ | $\omega_0 \exp(-k_\omega x) + \omega_1$ | Place-frequency map |
| k_ω | 1.382 cm^{-1} | Greenwood ' s map inverse length scale |
| k_0 | 31 cm^{-1} | Geometrical wave number of cochlear |
| $k_{ow,0}$ | 1100 cm^{-1} | Coupling of oval window to perilymph |
| ω_0 | $20800 \text{ Hz} * 2\pi$ | Frequency map exponential coefficient |
| ω_1 | $-145.5 \text{ Hz} * 2\pi$ | Frequency map additive constant |
| ω_{ow} | $1500 \text{ Hz} * 2\pi$ | Middle ear frequency |

ここで、基底膜振動速度の時間表現は、次のように計算した。

$$\xi'(x[n], \omega, t) = \xi'(x[n], \omega) e^{j\omega t} \quad (5.2.21)$$

パラメータは表 5.1 の値を使用した。このパラメータは、Talmage ら [130] が、人間の蝸牛に合うように最適化したものである。モデルでは、35 mm (L) の蝸牛を $N = 876$ 分割とした。周波数が 1 kHz、提示音圧レベルが 55 dB の純音に対する基底膜振動の速度を図 5.3 に示す。縦軸に基底膜上の位置を示す。基底膜上で 20 mm 付近でピークを迎えているが、Greenwood マップ [35] におおよそ合う値である。ピーク付近で急激に振動速度が大きくなる傾向が見られ、実験動物で測定された結果に近い振る舞いをしている。また、図 5.4 に基底膜基部を基準としたとき増幅率と進行波の位相を示す。図 5.4 の位相は、ピーク位置付近で急激に変化しており、実験動物で測定された結果に近い結果である。なお、図 5.3 と図 5.4 は、 κ_s と κ_f を、0.092 と 0 にした場合の結果である。

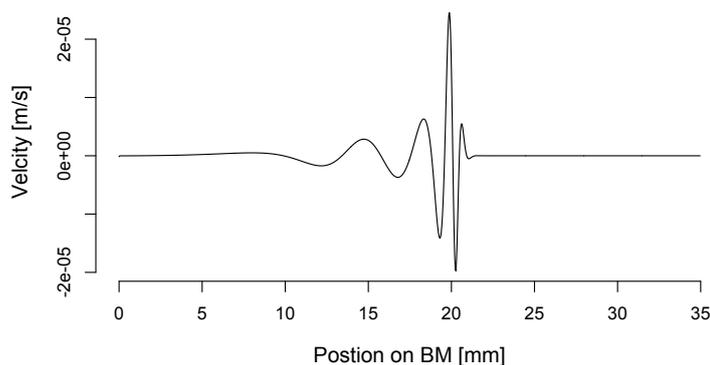


図 5.3: 1 kHz のトーンバーストに対する基底膜振動。縦軸に基底膜振動速度、横軸に基底膜上での位置を示す。

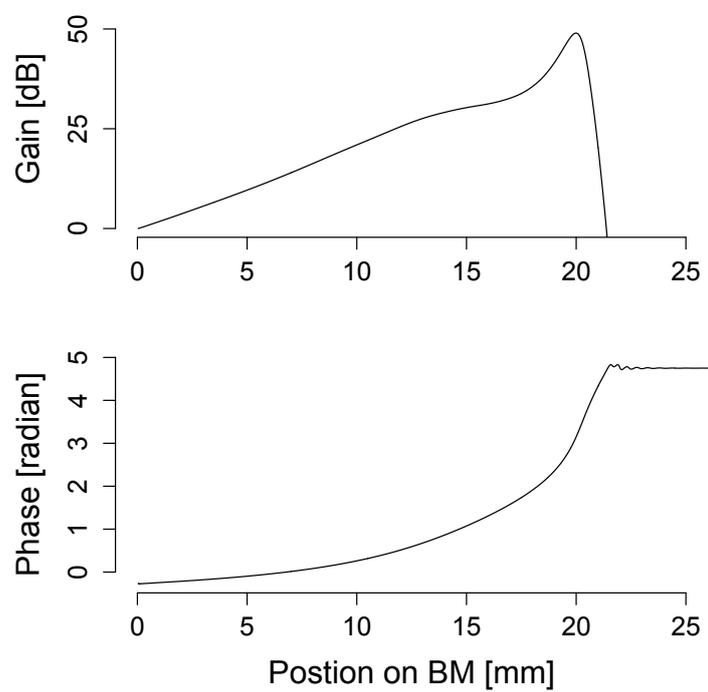


図 5.4: 1 kHz のトーンバーストに対する進行波の増幅率 (上パネル) と位相 (下パネル)。振動の増幅率は基底膜基部の振動速度に対する相対的な大きさとして定義した。

5.3 TFS 処理モデル

基底膜振動の受容器である IHC と聴神経は半波整流器として近似した。関連研究で述べた通り、聴神経の発火のタイミングは統計的にばらつくが、長い時間、または、いくつかの聴神経の発火を合成すると、半波整流器のような振る舞いをする事が知られている (図 2.7)。もちろん、確率的な発火パターンを導入してモデル化する試みもあるが [96]、半波整流器として近似することも多い [216, 26, 98]。本研究のシミュレーションでは基底膜振動への不規則性の影響を見ることを目的とするため、聴神経発火の統計的なばらつきは考慮に入れなかった。なお、統計的なばらつきを加えた場合の振る舞いについては、付録 C で議論を行った。TFS 処理のモデルの 1 つである、相互相関モデルを周波数変調検出に応用した [26, 98]。相互相関モデルは、異なる位置に配置されている聴神経からの出力の相互相関関係を計算するモデルであり、以下のように計算を行った。まず、基底膜振動速度 ($\xi'(x[i], \omega, t)$) に半波整流器を通した波形を $Z_i(t)$ とする。次に、各部位からの出力同士の相互相関行列を次の式 (5.3.2) から計算した。

$$C_{ij}(t) = \sum_{t=t-\frac{\Delta t}{2}}^{t=t-\frac{\Delta t}{2}} Z_i(t)Z_j(t) \quad (5.3.1)$$

なお、 Δt は 1 ms とした。 i と j は基底膜上の離散化した位置である (i は基部からの距離が $0.04i$ [mm] に相当)。以後の解析では、基底膜振動のピーク周辺 (基部からの距離が 19-21 [mm] の範囲) に限定して計算を行った。算出した相互相関行列を図 5.5 に示す。

相互相関行列は、入力周波数が低い向へ変化した場合は、基底膜の先端方向へ進み、高い周波数方向へ変化した場合は、基底膜の基部方向へ進む。図 5.6 は、周波数 1003 Hz の純音に対する相互相関行列から 997Hz の純音に対する相互相関行列を引き算したもの (D_{ij} と呼ぶことにする) を示す。この差が大きいほど周波数変化を検出し易いと考えられるため、モデルの周波数弁別のしやすさを示す指標 D_s を以下のように算出した。

$$D_s = 20 \log_{10} \left(\sum_{i,j} D_{ij} \right) \quad (5.3.2)$$

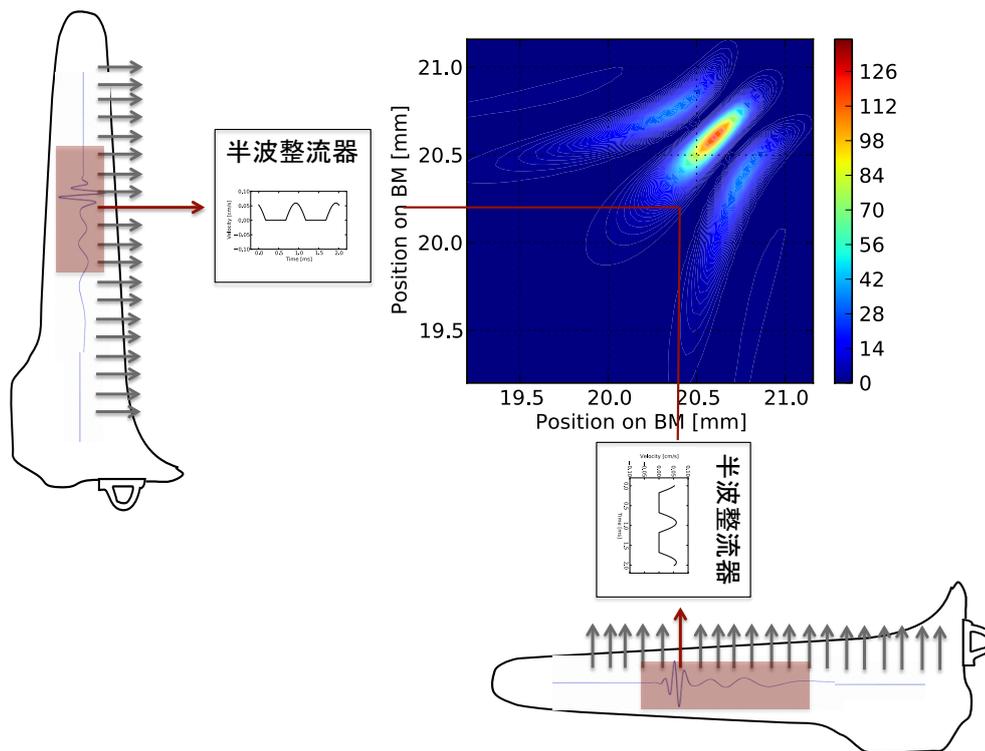


図 5.5: 相互相関行列の算出方法。基底膜振動を半波整流器を通した出力を、基底膜上の異なる位置同士で相互相関の計算を行った。

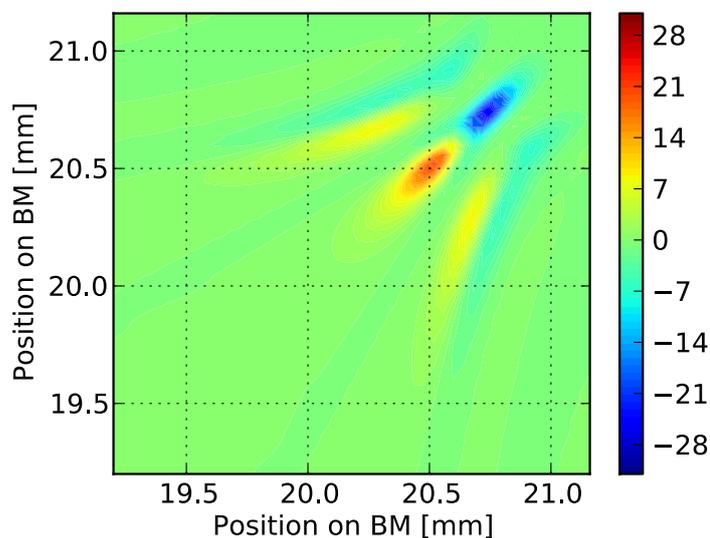


図 5.6: 周波数 1003 Hz の純音に対する相互相関行列から 997Hz の純音に対する相互相関行列を引き算した行列 (D_{ij})。

5.4 不規則性の導入

基底膜上の不規則性を再現するために、基底膜上の周波数マッピングを示す $\omega_0(x)$ に対してランダムな変動を加えた。変動として $(1+r)\omega_0(x)$ を式 5.2.2 に代入した。ランダムな変動を基底膜の密度やフィードバックの大きさ [178, 120, 217, 182, 214, 218] に対して加えることによっても、インピーダンス不連続による反射が再現されるが、本実験では、解剖学的に分かっている、OHC の配置の不連続を模擬する形で、 $\omega_0(x)$ に対してランダムな変動を加えた。このようなランダムな変動を係数 $\omega_0(x)$ にかけて OAE を再現する研究が行われている [178]。一般的に反射型 OAE のシミュレーションに用いられている、白色ガウスノイズに加えて、高い空間周波数成分を取り除いたハイカットノイズを用いた。カットオフ周波数 (f_c) を変えてシミュレーションを行った。カットオフ周波数を変えた例を図 5.7 に示す。

また、高空間周波数領域を除去したノイズに加えて、オルンシュタイン＝ウーレンベック過程 [219] から算出したノイズ (OU ノイズ) を用いた。オルンシュタイン＝ウーレンベック過程を構造的な不規則性として導入することで、隣接する分割点同士の影響の大きさを調節することができる。分割点同士の影響の大きさを小さくすることで、OHC 一本一本の特性のばらつきを再現でき、分割点同士の影響を小さくすることで、空間周波数的の小さい不規則性を再現できると考えた。オルンシュタイン＝ウーレンベック過程は、以下のような確率微分方程式で与えられる確率過程である。

$$\frac{dr(x)}{dt} = -\frac{1}{\theta}r(x) + c^{1/2}\Gamma(x) \quad (5.4.1)$$

ここで、 τ と c は確率分布を決めるパラメータであり、 $\Gamma(x)$ は白色ガウスノイズとする。 x は、基底膜上の位置である。この確率微分方程式を、Gillespie が提案した数値計算用いた方法 [220] で解いた。それによると、式 5.4.1 の確率微分方程式に従う OU ノイズは、次の式によって算出される。

$$r(x + \Delta x) = r(x) + \left(-\frac{1}{\theta}r(x)\Delta x + c^{1/2}n_1(\Delta x)^{1/2}\right)\left(1 - \frac{\Delta x}{2\theta}\right) \quad (5.4.2)$$

θ と c は、 $r(x)$ を決定するパラメータである。 n_1 は正規化した白色ガウスノイズとする。 Δx は、0.0011 mm (= 1/基底膜分割数) である。この式に従い、 c を 1 に固定し、 θ を 1, 0.1, 0.01 として、全体の分散を 6E-5 とした場合の例を図 5.8 に示す。そのスペクトルを図 5.9 に示す。 θ は隣接する基底膜分割点同士の影響の大きさを示す指標であり、大きいほどスペクトルとしては低い空間周波数側が強調され、小さいほど白色ガウス分布に近づく。

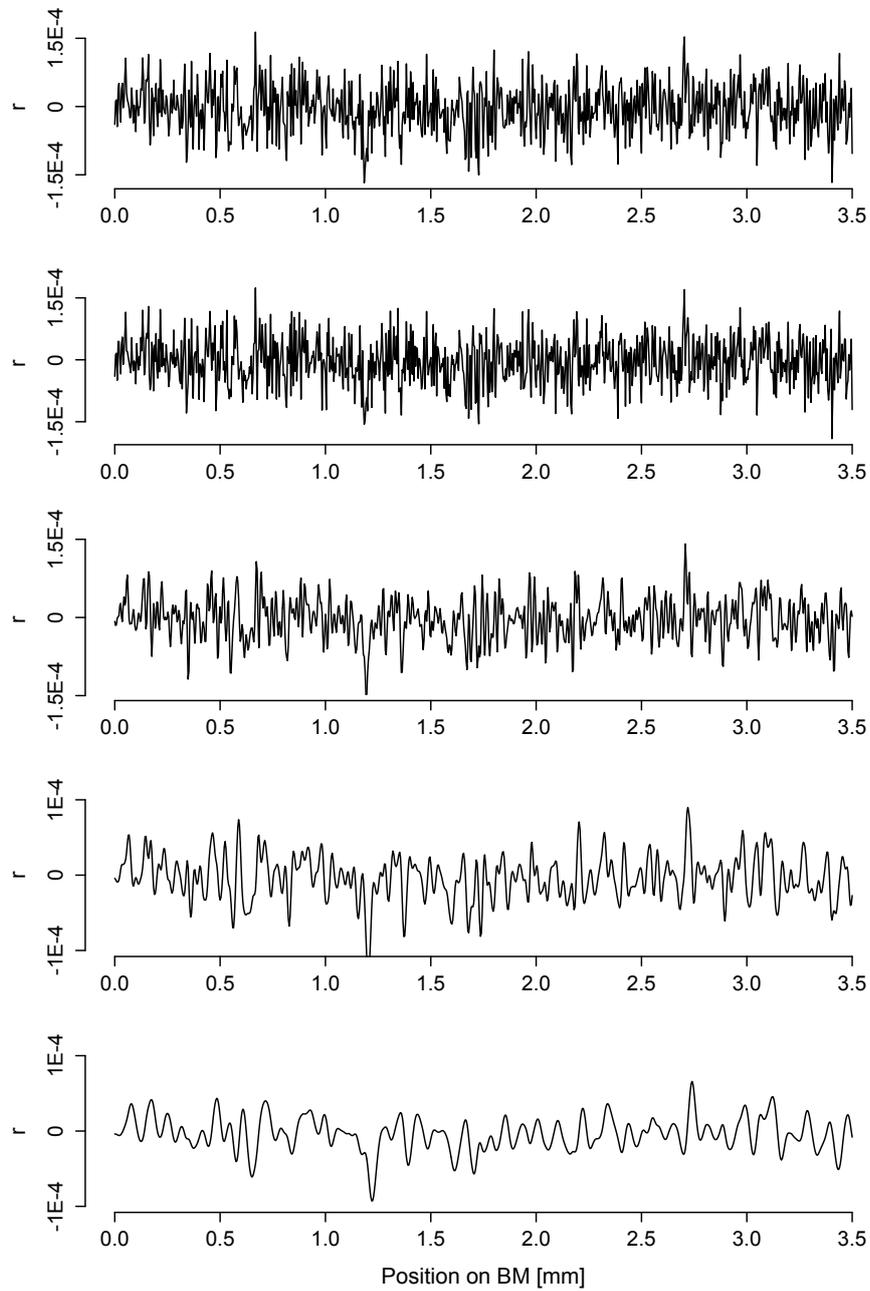


図 5.7: ガウス過程に従うノイズの例。上から白色ガウスノイズ、下4つのパネルは高空間周波数領域を除去したノイズ、それぞれ、カットオフ周波数を $f_c = 11.42, 5.71, 2.86, 1.42$ [cycle/mm] とした場合である。

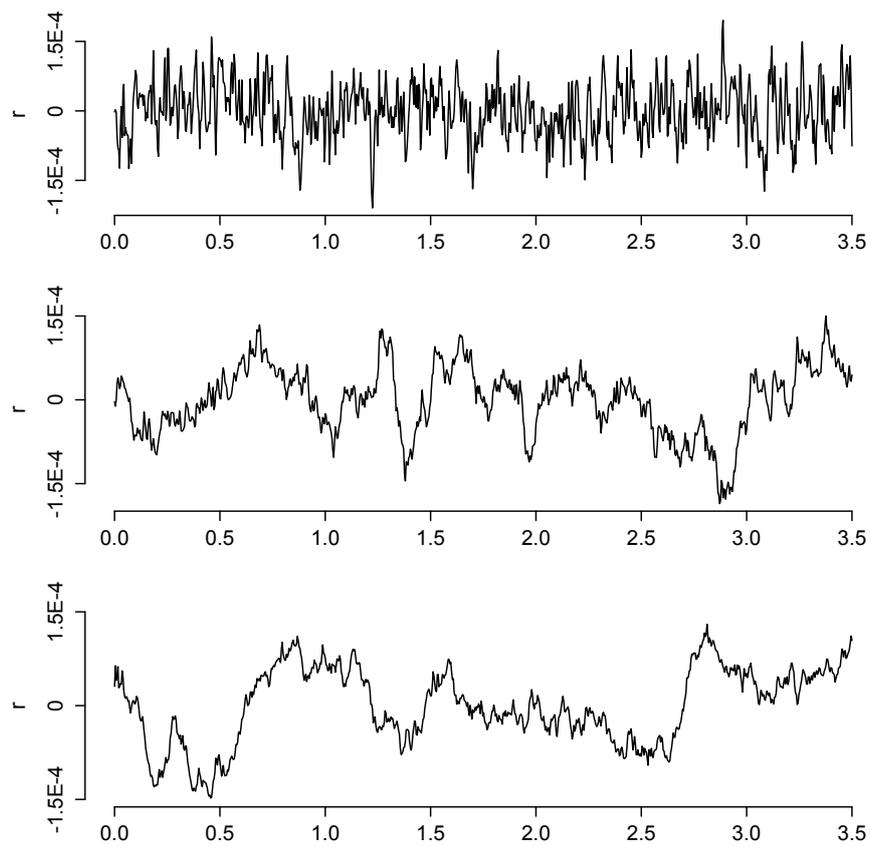


図 5.8: OU 過程に従ったノイズの例。上から θ が 0.01, 0.1, 1 とした場合の OU ノイズ。

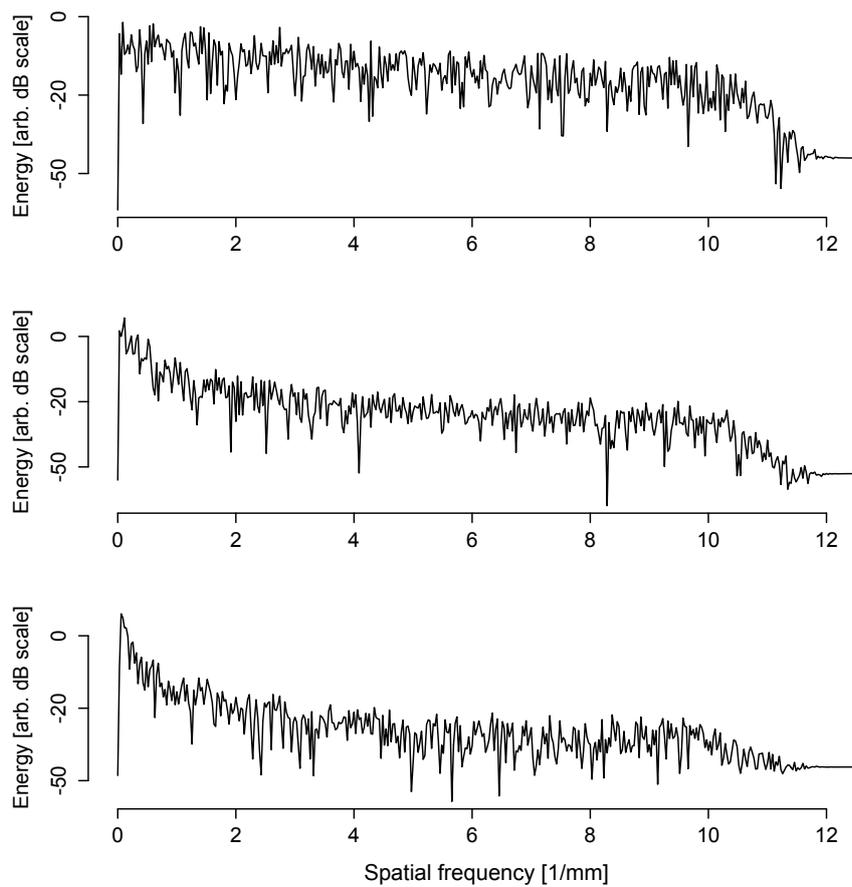


図 5.9: OU 過程に従ったノイズのスペクトル。上から θ が 0.01, 0.1, 1 とした場合の OU ノイズ。 θ が大きくなるほど低い空間周波数の成分が強調される。

5.5 CEOAEの算出方法

不規則性を導入した基底膜モデルに対して、入力した刺激音に対しての反射音が基底膜上で生じることが知られており、その反射音は実際に計測された反射型 OAE に近い特性を持っていることが知られている [178, 120, 217, 182, 214, 218]。CEOAE を再現するために、刺激音として 250-5000Hz の範囲 (10 Hz ステップ) の純音を用いた。それぞれの純粋音に対して算出した外耳道音圧レベルの和を CEOAE として定義した。刺激音圧レベルは 55 dB とした。基底膜振動を外耳道の波形そのままの場合では、外耳道内でのリングングと CEOAE と重複した形で算出される。そこで、リングングの影響を除外し、基底膜上での反射音のみを取り出すために、不規則性を加えたモデルから算出した CEOAE のデータから不規則性を加えていないモデル (基準状態) からの応答を減算した。規準状態には、CEOAE は含まれず、外耳道内でのリングングのみが含まれているため、減算することで CEOAE を算出できると考えた。

5.6 シミュレーションの方法と統計処理

不規則性を導入したモデルから、前述した方法を用いて、周波数弁別のしやすさを示す D_s と CEOAE を算出した。基底膜上の不規則性として、白色ガウスノイズ、および、OU ノイズを不規則として加えた。白色ガウスノイズについては、空間周波数のカットオフ周波数 (f_c) を 1.42, 2.86, 5.71, 11.42 [cycle/mm] の 5 条件を算出し、OU ノイズについては、 θ が 1, 0.1, 0.01 ($c=1$ に固定) の 3 条件を算出した。各条件について、ノイズの振幅値の標準偏差が 4×10^{-5} から 10^{-4} の範囲で一様乱数として 150 個生成した。上述の方法でそれぞれの不規則性の条件について 150 個のモデルを作成し、それぞれから、CEOAE を算出し、算出された 150 個の CEOAE スペクトルに対して主成分分析を用いて、特徴を抽出した。抽出した特徴量と周波数弁別の成績の関係を、重回帰分析を用いて分析した。なお、重回帰分析の変数選択は、実験 1,2 でも用いた LOOCV の誤差を基準として行った。

計算条件と刺激音は以下のようにした。基底膜振動の分割数は 876 分割とし、サンプリング周波数は 96 kHz とした。周波数弁別には、周波数 997 Hz と 1003 Hz の純音を用いた。提示音圧レベルは 55 dB とした。相互相関行列および D_s の算出には、計算された基底膜振動の 19-21 [ms] の区間を用いた。CEOAE のスペクトルは実験 2 と同様の方法で、ウェーブレット変換を用いて算出した。なお、CEOAE のレベルは、各条件内で、全モデルと全帯域のレベルを平均した値で正規化した。なお、スペクトルの算出区間は 1.5-25 ms とした。

5.7 結果

5.7.1 ガウス過程に従う不規則性

白色ガウスノイズ

997 Hz と 1003 Hz の純音の弁別のしやすさを示す D_s を図 5.10 に示す。なお、スミルノフ・グラブス検定を行った結果、外れ値が見られたため ($p < 0.001$)、その値を除き以下の処理を行った。生成された CEOAE のスペクトルに対して主成分分析を行い、第 7 主成分まで抽出した (寄与率 34.8 % (T1), 32.1 % (T2), 13.3 % (T3) 7.3 (T4) 3.6 % (T5) 2.6 % (T6) 2.1 % (T7) ; 累積寄与率 95.8 %; 図 5.11)。次に、モデルから算出した D_s を独立変数とし、CEOAE から抽出した主成分 (T1-T7) を説明変数として、重回帰分析と変数選択の結果、T3 が回帰直線の変数として選択された (MSE=3.8)。次のような回帰直線が算出された。

$$D_s = 5.3 \times 10^{-3**} T2 \text{ (Adjusted R-square : 0.053**)} \quad (5.7.1)$$

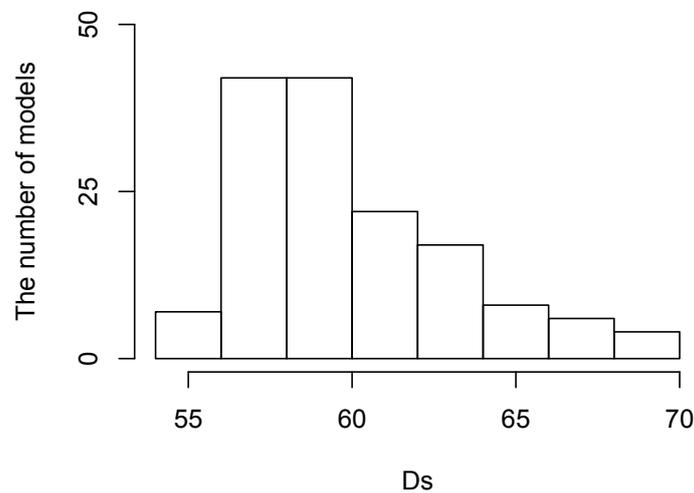


図 5.10: 弁別のしやすさを示す指標 D_s のヒストグラム

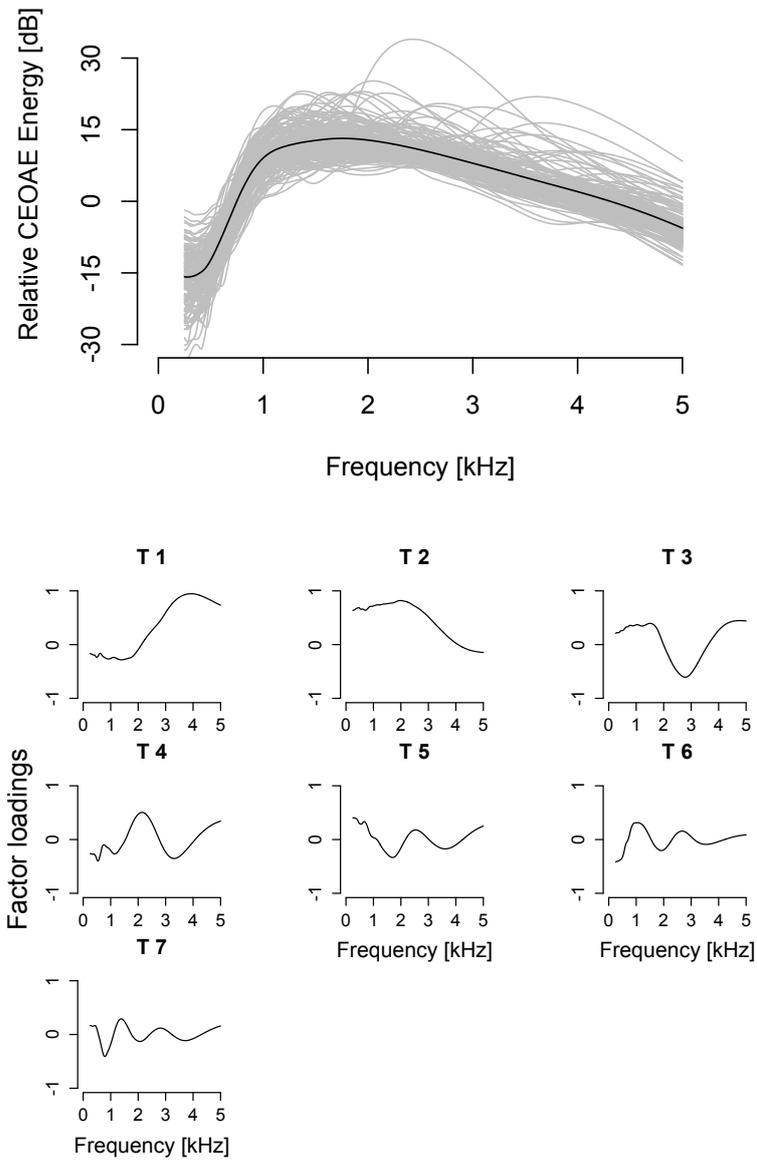


図 5.11: 上: CEOAE のスペクトル。黒太線で平均値を示し、150 個のスペクトルをすべてグレーの線として重ねてプロットした。下: 抽出された因子負荷量。

高空間周波数領域を除去したノイズ ($f_c=11.42$ [cycle/mm])

997 Hz と 1003 Hz の純音の弁別のしやすさを示す D_s を図 5.12 に示す。なお、スミルノフ・グラブス検定を行った結果、外れ値が見られたため ($p < 0.001$)、その値を除き以下の処理を行った。生成された CEOAE のスペクトルに対して主成分分析を行い、第 7 主成分まで抽出した (寄与率 34.9 % (T1), 31.2 % (T2), 12.9 % (T3) 8.7 % (T4) 3.6 % (T5) 2.6 % (T6) 2.0 % (T7) ; 累積寄与率 95.9 %; 図 5.13)。次に、モデルから算出した D_s を独立変数とし、CEOAE から抽出した主成分 (T1-T7) を説明変数として、重回帰分析と変数選択の結果、T1 と T2 が回帰直線の変数として選択された ($MSE = 10.7$)。次のような回帰直線が算出された。

$$D_s = -4.2 \times 10^{-3} T1 + 3.4 \times 10^{-3} T2 \quad (\text{Adjusted R-square : } 0.055^{**}) \quad (5.7.2)$$

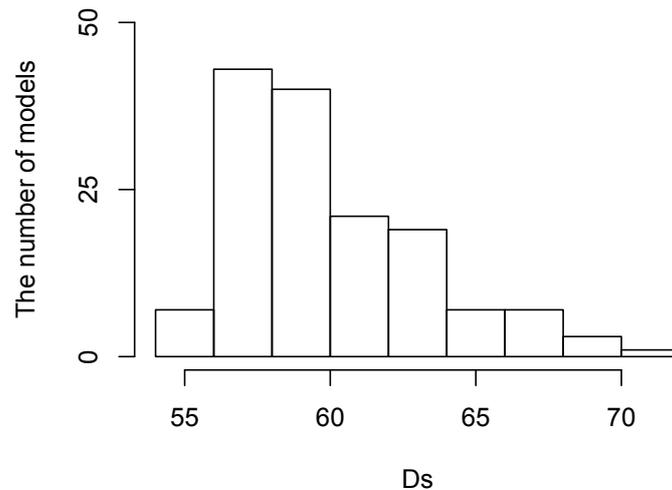


図 5.12: 弁別のしやすさを示す指標 D_s のヒストグラム

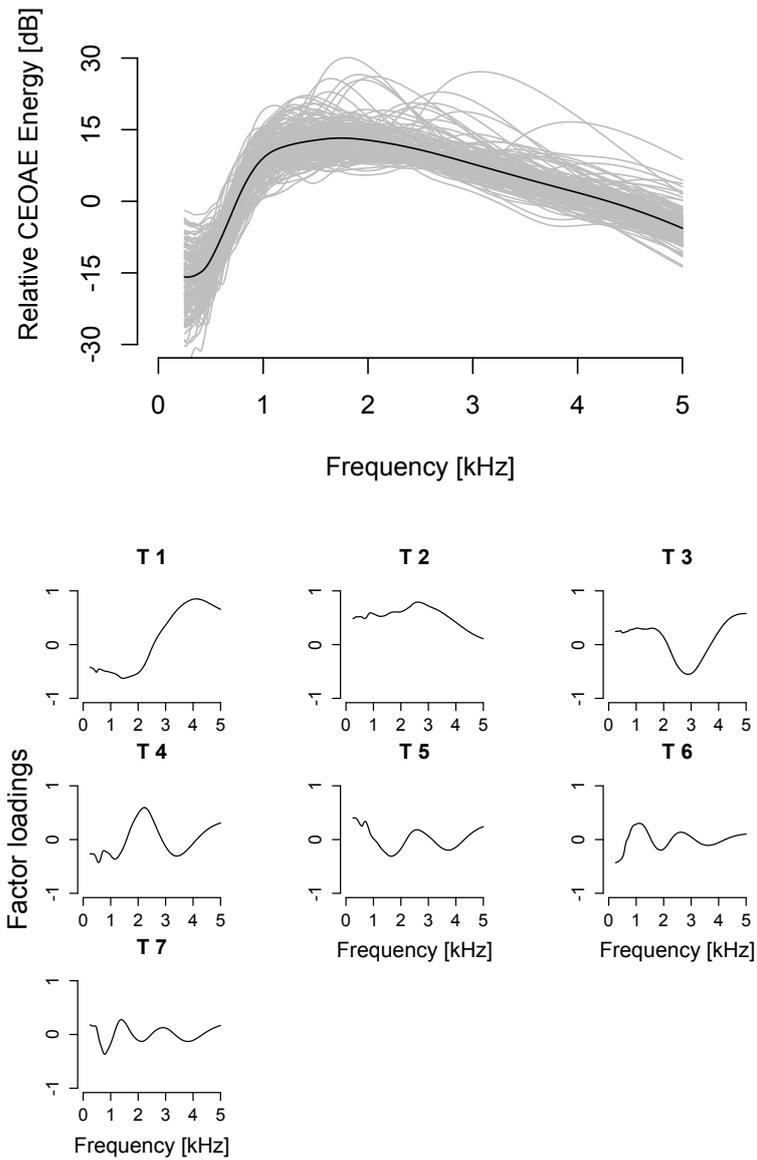


図 5.13: 上: CEOAE のスペクトル。黒太線で平均値を示し、150 個のスペクトルをすべてグレーの線として重ねてプロットした。下: 抽出された因子負荷量。

高空間周波数領域を除去したノイズ ($f_c = 5.71$ [cycle/mm])

997 Hz と 1003 Hz の純音の弁別のしやすさを示す D_s を図 5.14 に示す。生成された CEOAE のスペクトルに対して主成分分析を行い、第 7 主成分まで抽出した (寄与率 40.5 % (T1), 25.2 % (T2), 15.2 % (T3) 6.0 (T4) 3.5 % (T5) 3.2 % (T6) 2.2 % (T7) ; 累積寄与率 95.9 %; 図 5.15)。次に、モデルから算出した D_s を独立変数とし、CEOAE から抽出した主成分 (T1-T7) を説明変数として、重回帰分析と変数選択の結果、T1 と T5 が回帰直線の変数として選択された (MSE=7.3)。次のような回帰直線が算出された。

$$D_s = 2.7 \times 10^{-3} T1 - 2.1 \times 10^{-2} T5 \quad (\text{Adjusted R-square : } 0.040^*) \quad (5.7.3)$$

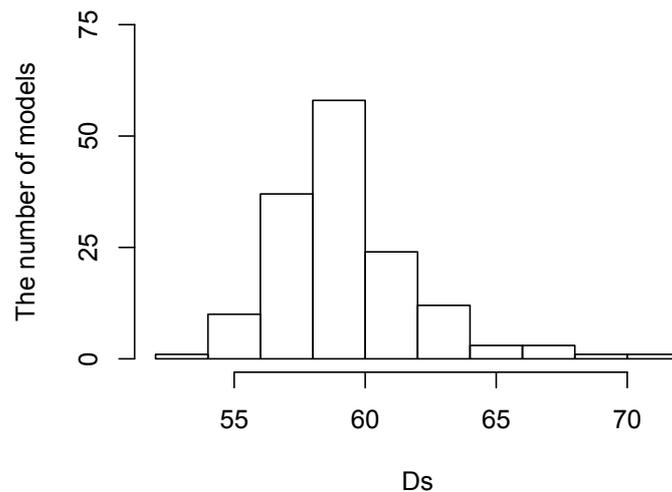


図 5.14: 弁別のしやすさを示す指標 D_s のヒストグラム

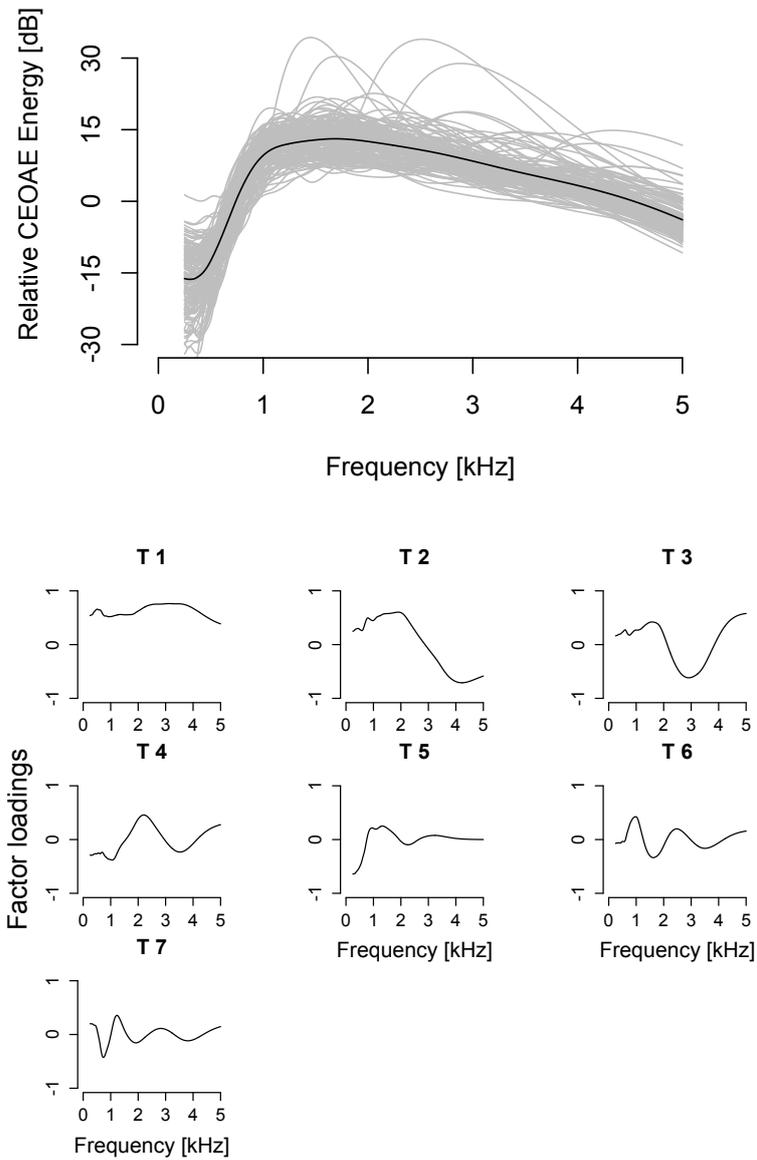


図 5.15: 上: CEOAE のスペクトル。黒太線で平均値を示し、150 個のスペクトルをすべてグレーの線として重ねてプロットした。下: 抽出された因子負荷量。

高空間周波数領域を除去したノイズ ($f_c = 2.86$ [cycle/mm])

997 Hz と 1003 Hz の純音の弁別のしやすさを示す D_s を図 5.16 に示す。生成された CEOAE のスペクトルに対して主成分分析を行い、第 7 主成分まで抽出した (寄与率 72.6 % (T1), 6.3 % (T2), 6.1 % (T3) 3.6 (T4) 3.2 % (T5) 2.4 % (T6) 1.5 % (T7) ; 累積寄与率 95.7 %; 図 5.17)。次に、モデルから算出した D_s を独立変数とし、CEOAE から抽出した主成分 (T1-T7) を説明変数として、重回帰分析と変数選択の結果、T4 が回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.24)。次のような回帰直線が算出された。

$$D_s = -3.1 \times 10^{-3} T4 \text{ (Adjusted R-square : 0.005)} \quad (5.7.4)$$

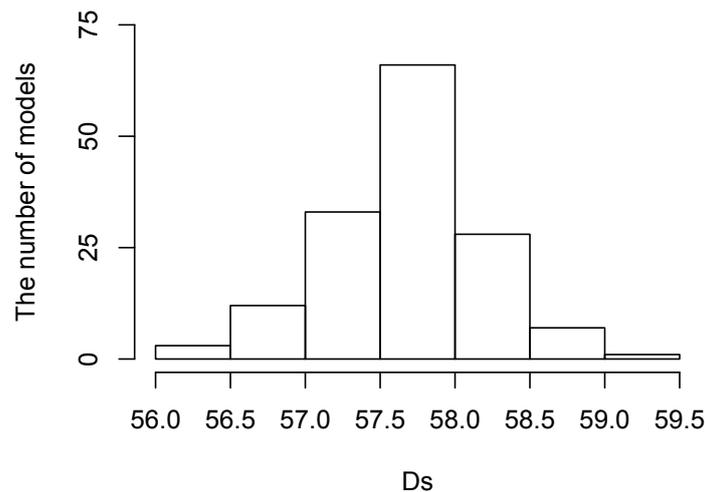


図 5.16: 弁別のしやすさを示す指標 D_s のヒストグラム

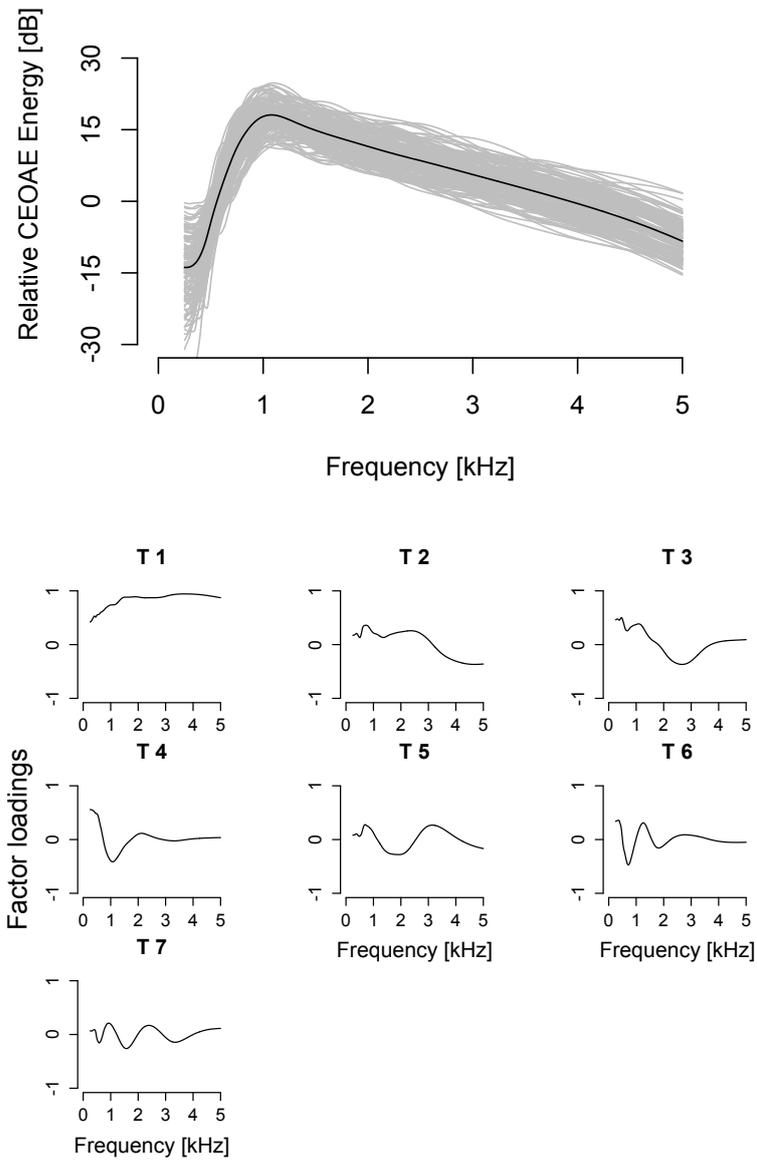


図 5.17: 上: CEOAE のスペクトル。黒太線で平均値を示し、150 個のスペクトルをすべてグレーの線として重ねてプロットした。下: 抽出された因子負荷量。

高空間周波数領域を除去したノイズ ($f_c=1.42$ [cycle/mm])

997 Hz と 1003 Hz の純音の弁別のしやすさを示す D_s を図 5.18 に示す。生成された CEOAE のスペクトルに対して主成分分析を行い、第 7 主成分まで抽出した (寄与率 76.0 % (T1), 5.5 % (T2), 4.1 % (T3) 2.9 % (T4) 2.7 % (T5) 2.1 % (T6) 1.7 % (T7) ; 累積寄与率 95.0 %; 図 5.19)。次に、モデルから算出した D_s を独立変数とし、CEOAE から抽出した主成分 (T1-T7) を説明変数として、重回帰分析と変数選択の結果、T2 と T6 が回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.0016)。次のような回帰直線が算出された。

$$D_s = -1.9 \times 10^{-4} T2 + 5.7 \times 10^{-4} T6 \text{ (Adjusted R-square : 0.022)} \quad (5.7.5)$$

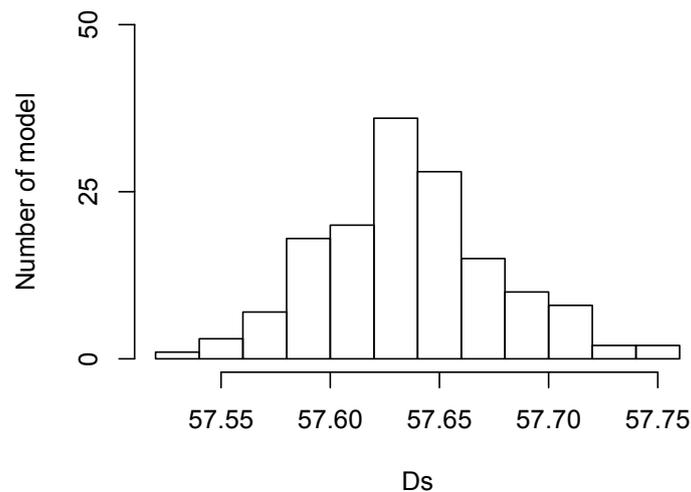


図 5.18: 弁別のしやすさを示す指標 D_s のヒストグラム

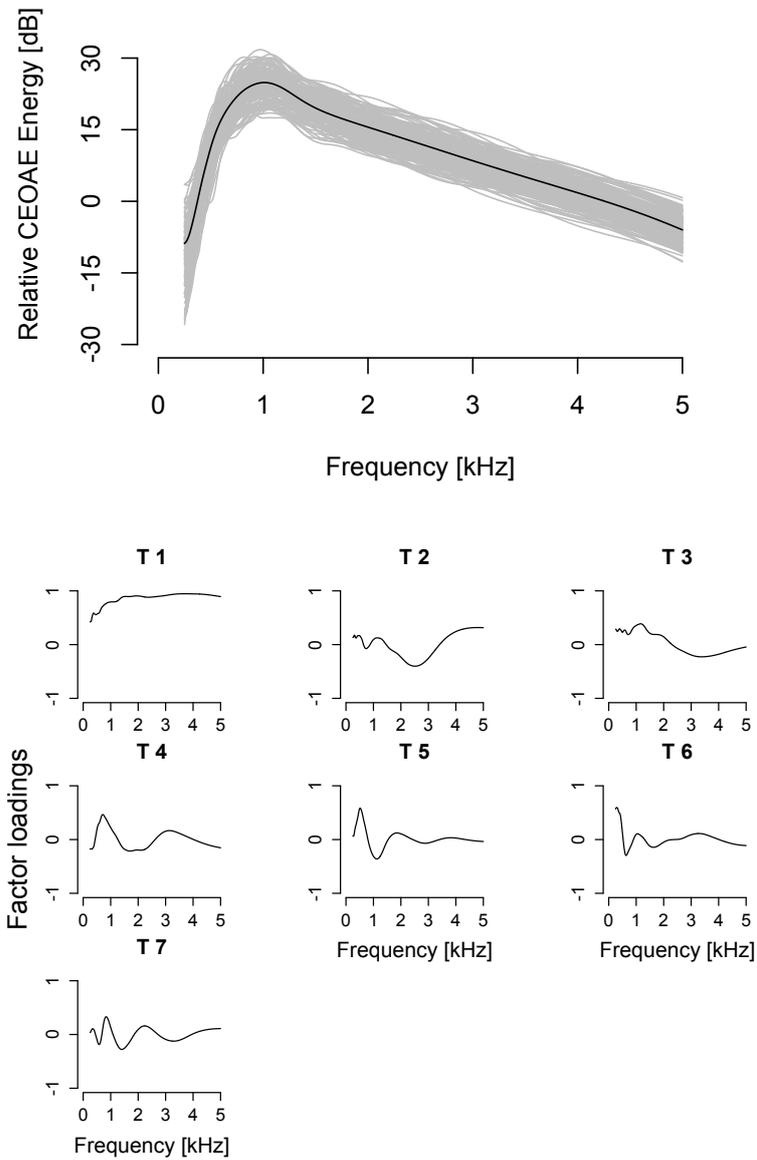


図 5.19: 上: CEOAE のスペクトル。黒太線で平均値を示し、150 個のスペクトルをすべてグレーの線として重ねてプロットした。下: 抽出された因子負荷量。

5.7.2 OU 過程に従った不規則性

$\theta=0.01$ の OU ノイズ

997 Hz と 1003 Hz の純音の弁別のしやすさを示す D_s を図 5.20 に示す。なお、スミルノフ・グラブス検定を行った結果、外れ値が見られたため ($p < 0.001$)、その値を除き以下の処理を行った。生成された CEOAE のスペクトルに対して主成分分析を行い、第 7 主成分まで抽出した (寄与率 40.1 % (T1), 27.5 % (T2), 14.4 % (T3) 4.7 % (T4) 3.8 % (T5) 2.9 % (T6) 2.3 % (T7) ; 累積寄与率 95.7 %; 図 5.21)。次に、モデルから算出した D_s を独立変数とし、CEOAE から抽出した主成分 (T1-T7) を説明変数として、重回帰分析と変数選択の結果、T3 が回帰直線の変数として選択された (MSE = 10.6)。次のような回帰直線が算出された。

$$D_s = 4.4 \times 10^{-3} T2 - 2.9 \times 10^{-2} T4 \quad (\text{Adjusted R-square : } 0.057^{**}) \quad (5.7.6)$$

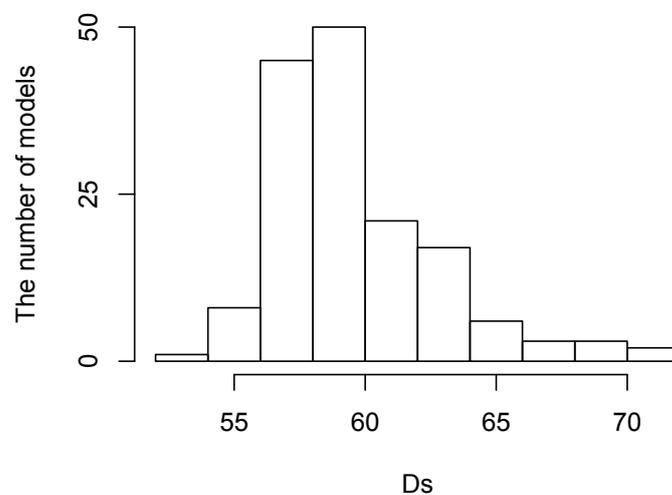


図 5.20: 弁別のしやすさを示す指標 D_s のヒストグラム

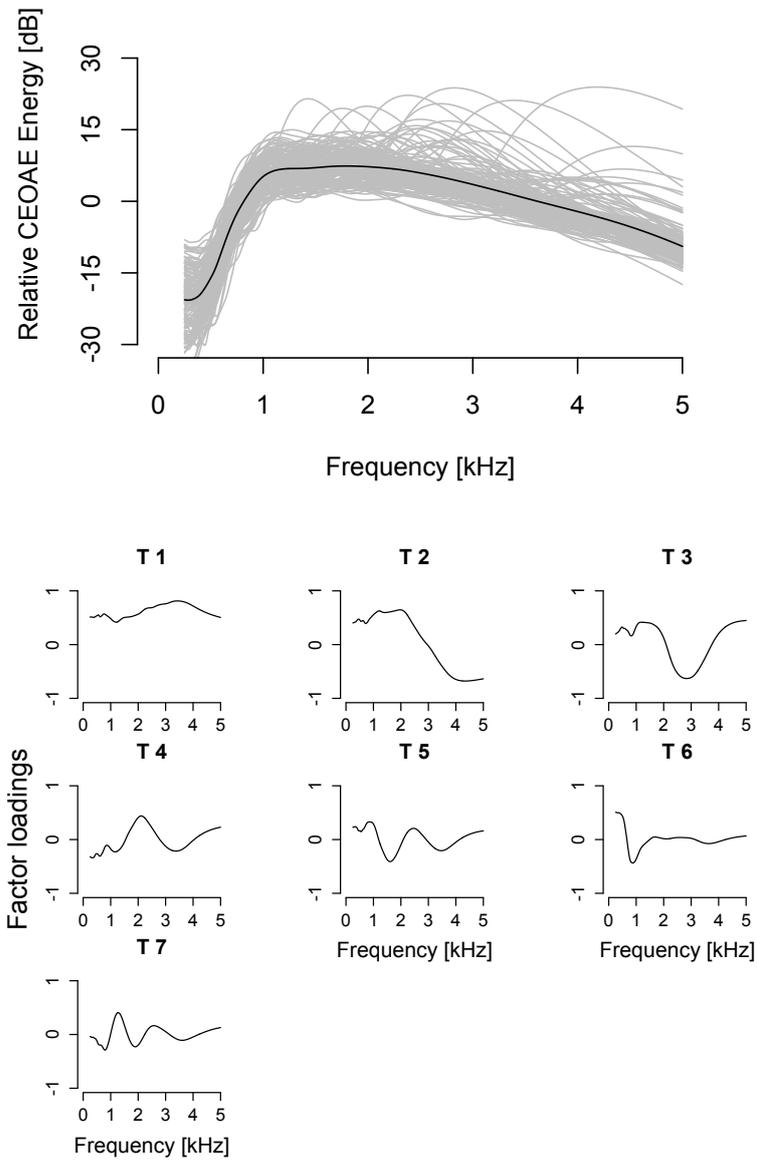


図 5.21: 上: CEOAE のスペクトル。黒太線で平均値を示し、150 個のスペクトルをすべてグレーの線として重ねてプロットした。下: 抽出された因子負荷量。

$\theta=0.1$ の OU ノイズ

997 Hz と 1003 Hz の純音の弁別のしやすさを示す D_s を図 5.22 に示す。生成された CEOAE のスペクトルに対して主成分分析を行い、第 7 主成分まで抽出した (寄与率 77.7 % (T1), 6.1 % (T2), 3.5 % (T3) 3.1 (T4) 2.4 % (T5) 1.9 % (T6) 1.4 % (T7) ; 累積寄与率 96.1 %; 図 5.23)。次に、モデルから算出した D_s を独立変数とし、CEOAE から抽出した主成分 (T1-T7) を説明変数として、重回帰分析と変数選択の結果、C3 が回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.56)。次のような回帰直線が算出された。

$$D_s = -1.3 \times 10^{-2} * T6 \text{ (Adjusted R-square : 0.020*)} \quad (5.7.7)$$

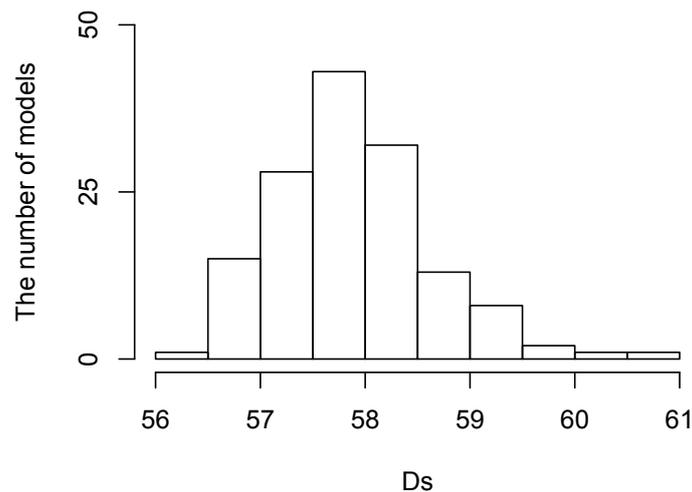


図 5.22: 弁別のしやすさを示す指標 D_s のヒストグラム

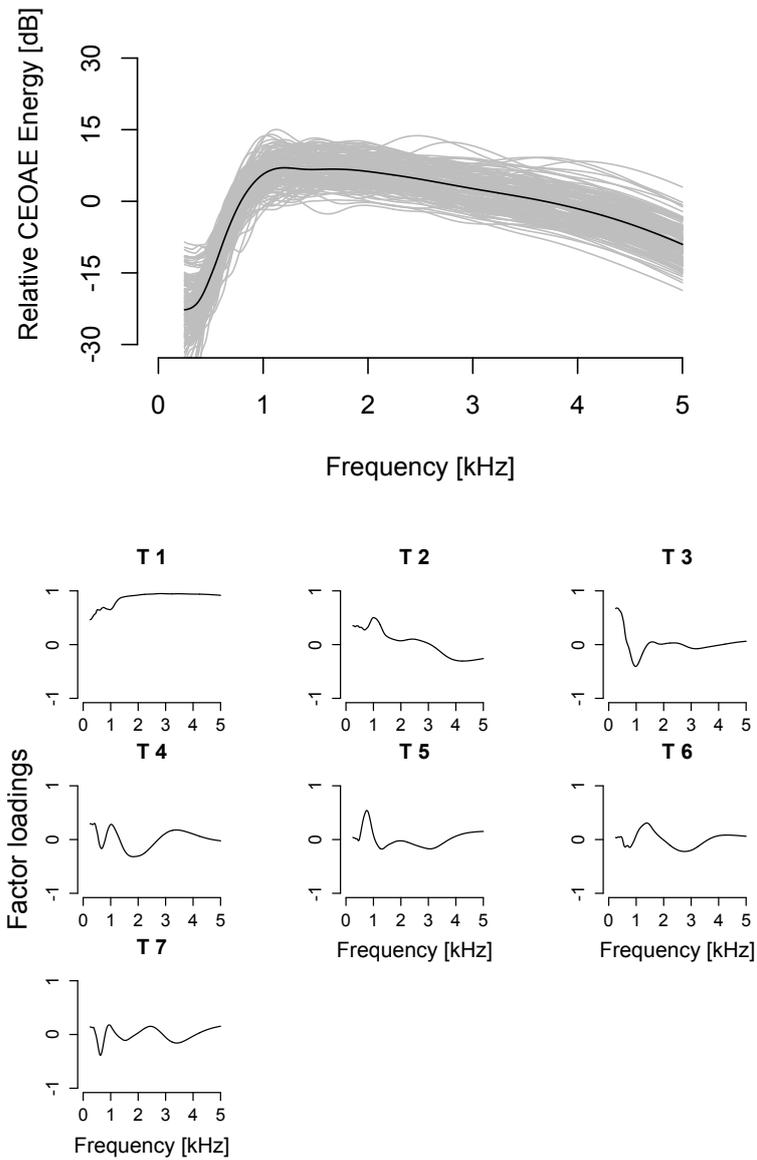


図 5.23: CEOAE のスペクトル。黒太線で平均値を示し、150 個のスペクトルをすべてグレーの線として重ねてプロットした。抽出された因子負荷量

$\theta=1$ の OU ノイズ

997 Hz と 1003 Hz の純音の弁別のしやすさを示す D_s を図 5.24 に示す。生成された CEOAE のスペクトルに対して主成分分析を行い、第 7 主成分まで抽出した (寄与率 80.8 % (T1), 4.4 % (T2), 3.8 % (T3) 2.9 (T4) 2.1 % (T5) 1.7 % (T6) 1.3 % (T7) ; 累積寄与率 96.9 %; 図 5.25)。次に、モデルから算出した D_s を独立変数とし、CEOAE から抽出した主成分 (T1-T7) を説明変数として、重回帰分析と変数選択の結果、T3 が回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.091)。次のような回帰直線が算出された。

$$D_s = -3.2 \times 10^{-3} T5 \text{ (Adjusted R-square : 0.0048)} \quad (5.7.8)$$

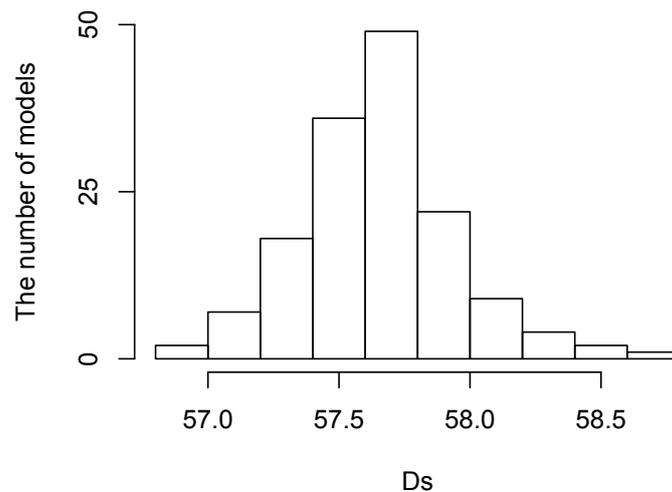


図 5.24: 弁別のしやすさを示す指標 D_s のヒストグラム

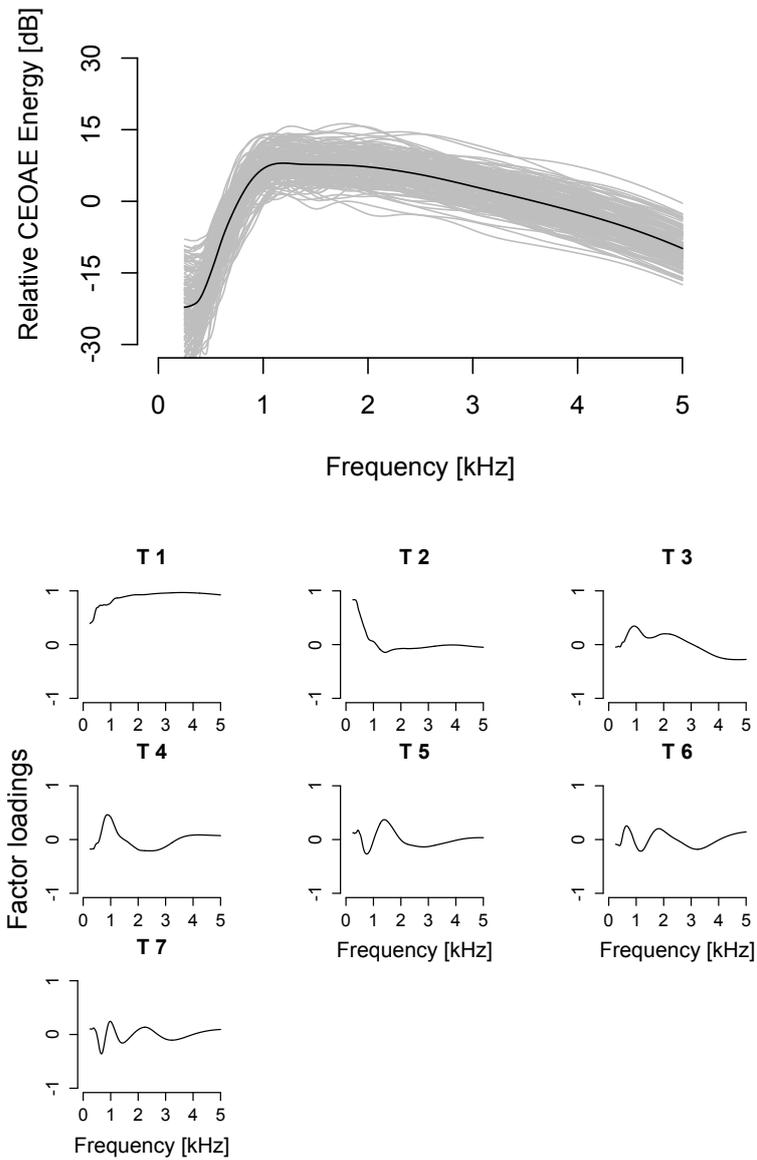


図 5.25: 上: CEOAE のスペクトル。黒太線で平均値を示し、150 個のスペクトルをすべてグレーの線として重ねてプロットした。下: 抽出された因子負荷量。

5.7.3 条件間の比較

CEOAE から抽出された特徴量と有意な相関が見られたのは、ガウス過程の不規則性では、白色ガウスノイズとカットオフ周波数 (f_c) が 5.71, 11.42 [cycle/mm] の 3 条件、OU 過程の不規則性では、 θ が 0.1, 0.01 の 2 条件であった。

ガウス過程の不規則性について、バートレット検定を用いて、 D_s の分散の比較をすべてのカットオフ周波数の組み合わせについて行ったところ、すべての組み合わせで有意な差が見られた (*Bartlett's K-squared* = 17.9-419.9, $N = 150$, $p < 0.001/6$:ボンフェロー二補正)。分散が大きい方からカットオフ周波数が $f_c=11.42, 5.71, 2.86, 1.42$ の順であった。また、T 検定をすべての組み合わせについて行ったところ、 f_c が 1.42 と 2.86 の間には有意な差は見られず ($t = 0.48$, $N = 150$, $p = 0.63$)、 f_c が 11.42 と 5.71 の組み合わせで優位傾向が見られた ($t = 2.47$, $N = 150$, $p = 0.014 > 0.05/6$:ボンフェロー二補正) 以外は、すべての組み合わせで有意な差が見られた ($t = 6.74-7.91$, $N = 150$, $p < 0.001/6$:ボンフェロー二補正)。

OU 過程の不規則性について、バートレット検定を用いて、 D_s の分散の比較をすべてのカットオフ周波数の組み合わせについて行ったところ、すべての組み合わせで有意な差が見られた (*Bartlett's K-squared* = 103.2-507.6, $N = 150$, $p < 0.001/3$:ボンフェロー二補正)。分散が大きい方から $\theta = 0.01, 0.1, 1$ の順番であった。また、T 検定をすべての組み合わせについて行ったところ、すべての組み合わせで有意な差が見られた ($t = 3.6-7.4$, $N = 150$, $p < 0.00041/3$:ボンフェロー二補正)。平均値が大きい方から、 $\theta = 0.01, 0.1, 1$ の順であった。

5.8 考察

実験では、構造的な不規則性と TFS 処理能力の間に相関がある可能性を考察したが、どのような条件でそのような相関が生じるのかを検証するために蝸牛モデルを用いて検討を行った。結果としては、ガウスノイズを不規則性として加えた場合には、モデルから算出された OAE の特徴量と周波数弁別のしやすさを示す指標との間に相関が見られた。それに対して、ガウスノイズに含まれる高い空間周波数成分をハイカットフィルタを用いて除去していくと、カットオフ周波数が $f_c = 2.86$ 以上の空間周波数を除いた場合には相関が見られなかった。また、 f_c を小さくするにつれてモデルの周波数弁別能力を示す指標のばらつきも小さくなることが分かった。このことは、空間周波数が高い不規則性が TFS 処理に影響を与えている可能性があることを示している。

また、OU 過程に基づいたノイズを不規則性として加え、隣接する位置同士の影響の度合いを示す指標を変えてシミュレーションを行った。その結果、隣接する位置の変動が比較的独立に近い状態、つまり白色ガウスノイズに近い状態では、OAE から抽出した特徴量と相関が見られた。それに対して、隣接する位置同士の影響の大きさを強くしていくと相関が見られなくなった。このことは、独立に近い不規則性の方が TFS 処理能力に影響を与えている可能性を示している。また、OU 過程から生成されたノイズのスペクトルは隣接する位置同士の影響を大きくしていくほど、低空間周波数のエネルギーが大きくなる。このことは、ゆっくりした変動は TFS 処理能力に影響を与えていない可能性を示しており、前述したガウスノイズを用いた場合の結果と一致している。

聴覚末梢に含まれる不規則性を推定した研究として、Choi らは実測した SFOAE とモデルから算出した SFOAE を比較することで、不規則は低域通過フィルタを通したような構造である可能性を示している [120]。この結果は本研究の結果とは異なるものである。Choi らは、SFOAE を再現するように最適化したのに対して、本研究では、TFS 処理能力への影響を見ているため、違いが出たと考えられる。また、聴神経以降の処理に統計的なばらつきを加えずにモデルを作成したが、付録 C に示したように、神経の発火モデルを用いて計算した相互相関の結果は、半波整流器を用いた場合と類似していた。このことから、前述した結果は、聴神経を導入した場合でも成り立つものと考えられる。

これらの結果は、空間周波数の高い不規則性が TFS 処理能力へ影響を与えていることを意味している。このことは、OHC1 本 1 本の特性のばらつきや比較的近い位置での OHC 配列の乱れが TFS 処理に影響を与えていることを示唆している。このことは、TFS 処理が低下する要因を考える上で、1 つの手がかりになるものと考えられる。従来から、相互相関モデルを用いて、TFS 処理をモデル化する試みは行われてきた [25, 26]。その多くは、聴覚末梢の部分をバンドパスフィルタとして扱っていたため、構造的な不規則性を加えることが困難であった。それに対して、本研究では物理モデルを用いることで、構造的な不規則性の導入を可能にした。物理モデルに構造的な不規則性を加えて OAE を再現する研究は多く行われているものの [178, 130, 179, 180, 178, 181, 182]、TFS 処理に与える影響を調べたのは、本研究が初の試みである。今後、雑音下での音声聴取のシミュレーションなどに応用することで、構造的な不規則性が音声聴取に与える影響を解明する一つの手がかりになると考えられる。

次に、TFS 処理能力と相関が見られた CEOAE スペクトルの特徴量について議論をする。実験では、スペクトルの 2 kHz 付近の凹みの深さと TFS 処理能力に関連が

あることが分かった。しかし、モデルによるシミュレーションの結果では、そのような特徴量と TFS 処理能力の間には相関が見られなかった。また、モデルにおいては、カットオフ周波数 f_c や OU ノイズのパラメータ θ によって、相関が見られる特徴量は異なっていた。このことは、モデルでは実験結果を再現できなかったことになるが、将来的に適切な不規則性のパターンを導入することで実験結果が再現できる可能性があることを示している。例えば、人間の解剖学的に知られている不規則性のパターン [17, 18] を導入する方法も考えられる。もちろん、活動している OHC の増幅特性のばらつきは知ることはできないため、完全に再現することは難しいが、解剖学的な情報を手がかりにすることも今後必要であると考えられる。

第6章 結論

本研究では、聴覚末梢の構造的な不規則性がTFS処理能力に影響を与えている可能性を検証した。構造的な不規則性の評価指標として耳音響放射(OAE)を用いた。OAEは、蝸牛由来の微少な音響信号であり、増幅の大きさに加えて、構造的な不規則性を反映していると考えられている。構造的な不規則性はOAEのスペクトルの構造に現れると考えられていることから、スペクトル構造を分析することで構造的な不規則性の情報を抽出し、TFS処理能力との関係を調べた。OAEは中耳伝達特性と増幅の大きさも反映していることから、中耳伝達特性と聴力レベルを同時に計測し、構造的な不規則性の情報の分離を試みた。

実験1によって、周波数変調弁別課題を用いて評価したTFS処理能力の個人差のうち、30%以上をOAEから抽出した特徴量を用いて説明できることを示した。中耳伝達特性と聴力レベルでは弁別閾値の個人差を説明することができなかったことから、構造的な不規則性がTFS処理能力を決定する要因の1つであることが示唆された。実験2では、周波数変調弁別課題に加えて、聴覚の基礎特性として両耳位相差を手がかりとした定位課題と振幅変調弁別課題をおこない、OAEの特徴量との関係を調べた。実験1で周波数変調弁別閾値と相関が見られた特徴量は、定位課題、および、振幅変調とも相関が見られた。しかし、TFS情報を使っていないとされる条件では相関が見られなかった。これらの結果は、聴覚末梢の構造的な不規則性がTFS処理に特異的に関連している可能性を示唆している。最後に、どのような不規則性がTFS処理に影響を与えうるのかを検証するために、モデルを用いた検討を行った。TFS情報を周波数弁別をするモデルを作成し、その弁別能力に構造的な不規則性を与える影響を調べた。その結果、基底膜上で空間周波数の高い不規則性(例えば、OHC1本1本の特性のばらつきや比較的近い位置でのOHC配列の乱れなど)がTFS処理に影響を与えていることを示唆が示唆された。

従来、TFS処理は聴覚末梢の処理特性の影響をあまり受けていないと考えられていたが、本研究により聴覚末梢の寄与が明らかになった。聴覚末梢の特性としては聴力レベルや周波数選択性のみが検討されていたが、OHCの配列の不規則性、OHC一本一本の増幅特性の不揃いを含む構造的な不規則性も考慮に入れる必要があることを示

している。

TFS 処理能力が低下した場合に、雑音下での聴取成績が低下するという点を考えると、雑音下での聴取においても聴覚末梢の構造的な不規則性が重要である可能性が考えられる。今後の展開として、雑音下での聴取と聴覚末梢の構造的な不規則性の関係を分析することで、雑踏の中で聞き取りづらいうという症状が生じる原因の解明につながると思われる。

OAE から TFS 処理能力の個人差を 30-40 % 程度予測できるということは、臨床応用への期待ができる。心理物理的に TFS 処理能力を評価する場合、知覚を自己申告する必要があるため、知覚の申告が難しい新生児や認知症患者を診断することは難しい。しかし、OAE は客観的に評価できるため、自己申告が難しい場合でも診断することができるという利点がある。また、OAE は臨床においては日常的に測定されるため、膨大に蓄積されたデータがある。従来は、主に OAE のレベルのみを評価指標としており、その構造に含まれる情報は見られていなかった。本研究で特定した TFS 処理能力と関連が深い OAE の特徴量を、これまでに蓄積されたデータに適用することで有効に活用できるようになると考えられる。

謝辞

本論文の作成にあたって、指導教官の広田光一准教授には、非常に丁寧に指導して頂きました。ここから感謝しております。また、濱野保樹教授をはじめとするメディア環境学研究室の皆様には、本研究を進めるにあたって様々な助言や指導を頂き、修士の皆様には、被験者として協力して頂きまして、誠に有り難うございました。

一般実習生としてお世話になっております、日本電信電話株式会社 コミュニケーション科学基礎研究所 柏野牧夫先生にはディスカッションを通して多くの助言を頂きました。ここから感謝しております。同研究所 人間情報研究部の皆様には、ディスカッションおよびゼミを通して、多くのことを学ばせて頂きました。特に、古川茂人博士には、論文の書き方、発表の仕方など多くの助言を頂きました。心より感謝致します。また、NTT コミュニケーション科学基礎研究所の資産であります、防音室および実験装置 (Etymotic Research 社製 ER10B) をお借りし、実験を進めさせて頂きました。ご好意に感謝致します。東京工業大学大学院 総合理工学研究科 物理情報システム専攻、柏野研究室の皆様には、日頃の議論を通して多くのことを学ばせて頂きました上、被験者として協力して頂きました。有り難うございました。その他にも、いろいろな方のご助力のおかげで本論文を作成することができました。ここに心から感謝の意を記します。

なお、実験1の結果は、”Inter-individual variation of sensitivity to frequency modulation: Its relation with click-evoked and distortion-product otoacoustic emissions”というタイトルで Journal of the Association for Research in Otolaryngology に掲載され、論文は <http://link.springer.com> に掲載されている。

付録

付録 A TSPEOAE の比較

実験2において、実験参加者を各課題の弁別閾値の平均値を規準として、弁別閾値が高い群 (H グループ) と低い群 (L グループ) に分け、両群のスペクトルを比較した (図1)。low-rate FMDL については、H グループが 15 名、L グループが 12 名、low-rate AMDL については、H グループが 15 名、L グループが 12 名、IPD については、H グループが 15 名、L グループが 12 名、high-rate FMDL については、H グループが 15 名、L グループが 12 名、high-rate AMDL については、H グループが 15 名、L グループが 12 名、AT については、H グループが 15 名、L グループが 12 名、で構成された。各弁別閾値のグループ間の差を Split-plot ANOVA を用いて分析したところ、有意な主効果、交互作用は見られなかった。

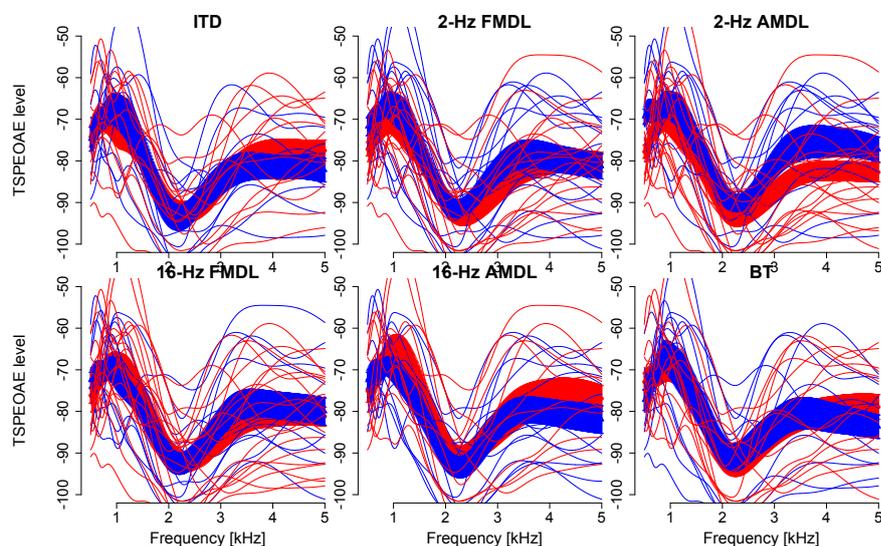


図 1: low FMDL と high FMDL グループの TSPEOAE スペクトルの比較

付録 B 極端な静的コンプライアンスの実験参加者を除いた回帰直線

実験 2 において、中耳の振動 f のしやすさを示す静的コンプライアンスが大きい実験参加者を除いた場合の結果を以下に示す。結果としては、本文で述べた結果と同様の結果であった。まず、LOOCV を用いた変数選択の結果を以下に示す。T5 が low-rate FMDL の回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.022, \log_{10} スケール)、T2, T3, T5 が low-rate AMDL の回帰直線の変数として選択された (MSE = 14.9 dB)。T5 が IPD の回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.14, \log_{10} スケール)、T2 が high-rate FMDL の回帰直線の変数として選択された (MSE = 0.016, \log_{10} スケール)。T4 が high-rate AMDL の回帰直線の変数として選択された (MSE = 8.0 dB)。これらの選択した変数を説明変数として、各弁別閾値を独立変数とした重回帰分析を行った結果、回帰直線は次のようになった。

$$\log_{10}(\text{low-rate FMDL}) = 5.9 \times 10^{-3**} T5 \text{ (Adjusted R-square : 0.25**) (付録 B.1)}$$

$$\log_{10}(\text{IPD}) = 1.1 \times 10^{-2*} T5 \text{ (Adjusted R-square : 0.21*) (付録 B.2)}$$

$$\text{low-rate AMDL} = 1.5 \times 10^{-2\dagger} T2 + 2.6 \times 10^{-2} T3 + 8.9 \times 10^{-2\dagger} T5 \text{ (付録 B.3)}$$

(Adjusted R-square : 0.17*)

$$\log_{10}(\text{high-rate FMDL}) = -4.1 \times 10^{-4} T2 \text{ (Adjusted R-square : 0.038) (付録 B.4)}$$

$$\text{high-rate AMDL} = -4.4 \times 10^{-2} T4 \text{ (Adjusted R-square : 0.066) (付録 B.5)}$$

$$(\dagger p < 0.1, * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001)$$

重回帰分析の結果、low-rate FMDL、low-rate AMDL、および、IPDについては、個人差を有意に説明できる回帰直線が算出された。high-rate FMDL と high-rate AMDL については、個人差を有意に説明できる回帰直線は算出されなかった。また、low-rate FMDL、low-rate AMDL、および、IPD の回帰直線に共通に含まれる成分は T5 であった。T5 と各弁別閾値の単回帰分析をした結果を図 2 に示す。単回帰分析の結果、T5 と low-rate AMDL の間には優位傾向が見られたが (*Pearson's r* = 0.31, *p* = 0.067, *N* = 32)、high-rate FMDL との間 (*Pearson's r* = 0.036, *p* = 0.85, *N* = 31)、および、high-rate AMDL との間 (*Pearson's r* = -0.00043 *p* = 0.99, *N* = 23) には有意な相関は見られなかった。

なお、一部の実験参加者が回帰に強い影響を与えている可能性をクックの距離を用いて診断した。すべての回帰において、実験参加者のクックの距離は 0.5 以下 (0.5 以上は相関係数に対する影響が大きいデータを示す) であったことから、強い影響を与えている実験参加者は含まれていないと考えられる。しかし、low-rate FMDL の回帰分析において実験参加者 # 9 のクックの距離が 0.49 とやや大きかったため、low-rate FMDL については、実験参加者 # 9 を除いて、重回帰直線を算出した。その結果を以下に示す。

$$\log_{10}(\text{low-rate FMDL}) = 4.2 \times 10^{-3} * T5 \text{ (Adjusted R-square : 0.11*) (付録 B.6)}$$

わずかに重回帰係数が変わったものの、実験参加者 # 9 の有無に関わらず、同様の傾向が見られた。

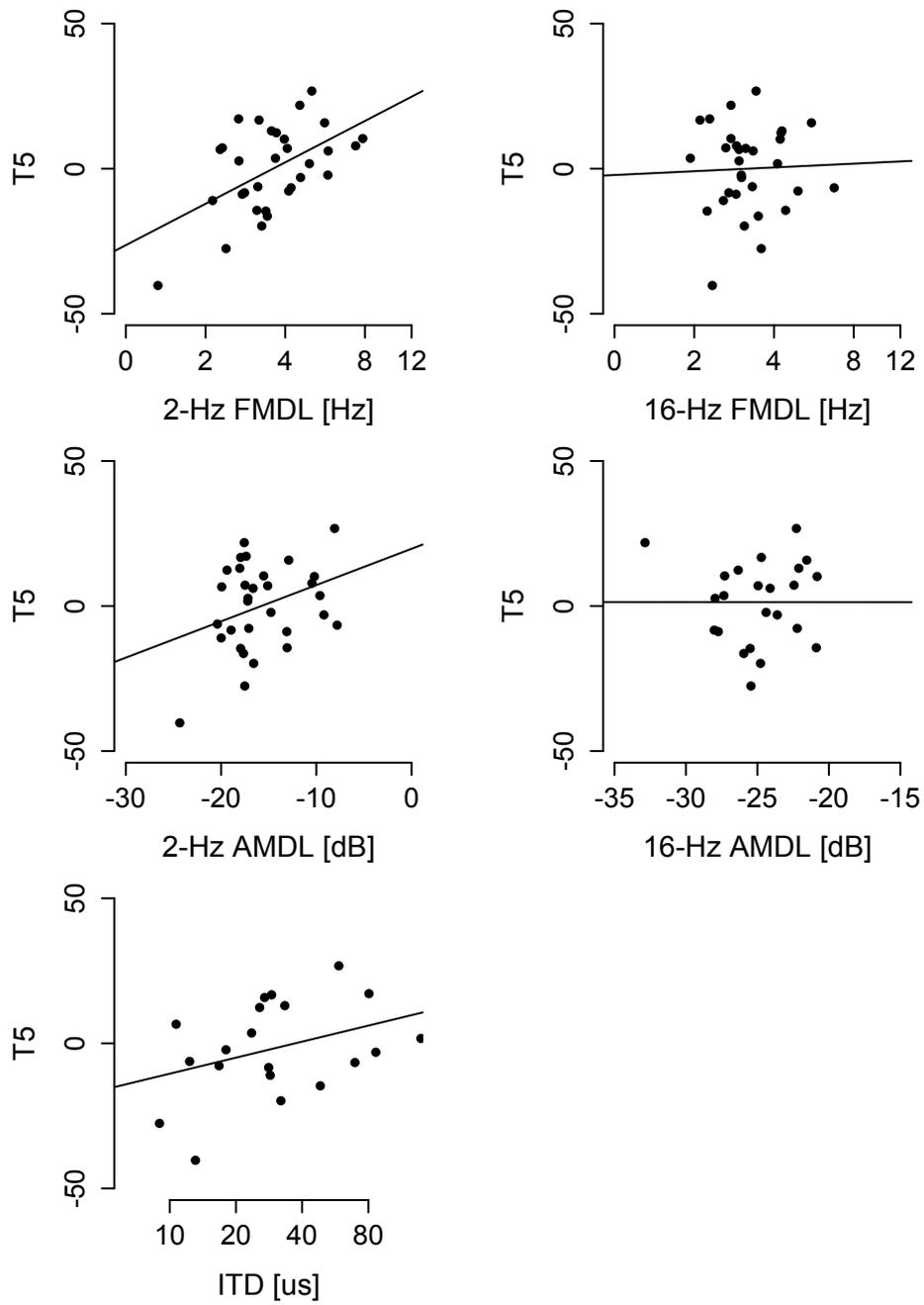


図 2: T5 と各心理物理課題の閾値との相関 (A: low-rate FMDL B: high-rate FMDL C:low-rate FMDL D:high-rate FMDL E: IPD)。R はピアソンの相関係数である。

付録 C 聴神経発火モデルの導入

第5章のモデルによる評価においては、聴神経の統計的な発火の性質を含めない形でシミュレーションを行った。以下に、統計的な発火特性を含めた聴覚モデルでTFS処理をシミュレーションした結果を述べる。

聴神経発火モデル

Siebertらの聴神経モデル[96]を用いた。このモデルは、ネコの聴神経の発火パターンの特性をよく再現するように作られたものである。以下の式のように、聴神経の発火特性を、発生確率 $r(t)$ が基底膜振動に応じて変化するポアソン過程としたモデルである。

$$r(t) = \frac{R}{I_0(Z)} \exp(Z(f)v(t, x)/v_0) \quad (\text{付録 C.1})$$

$I_0(z)$ は第一種標準ベッセル関数である。また、 $R=75$ spikes/sec、 $Z(f) = 6.5/[1 + (f/600)^2]^{1/2}[1 + (f/3000)^2]^{1/2}$ 、 $v(t, x)$ はモデルで算出した基底膜上で位置 x の速度である。 $Z(f)$ は、周波数に応じた発火率の変化を再現するために導入された関数である。刺激音として、1 kHzの純音を用いたため、 $f = 1000$ として計算した。 v_0 は提示音圧レベルが55 dBの純音に対する基底膜振動速度のピーク値である。この v_0 によって、55 dBの純音に対して平均発火率が75 spikes/secになるように調節した。聴神経の発火のタイミングは、 $r(t)$ を発生確率とした非定常ポアソン過程から算出した。図3に、1 kHzの純音を1000回提示した時の聴神経の発火パターンを示す。なお、1 kHzの純音の進行波のピーク位置(基底膜の基底部から19.9 mmの位置)に配置した聴神経の発火パターンである。図3中の白点は、聴神経が発火したタイミングである。聴神経の発火は統計的にばらつくものの、図3上のパネルに示した刺激音に対して同期して発火していることが分かる。また、基底膜が上方向に移動している場合(刺激音波形が正になっている時)には発火するが、逆方向の場合には発火していない。このことは、聴神経の発火の半波整流特性(図2.7)を再現したものである。

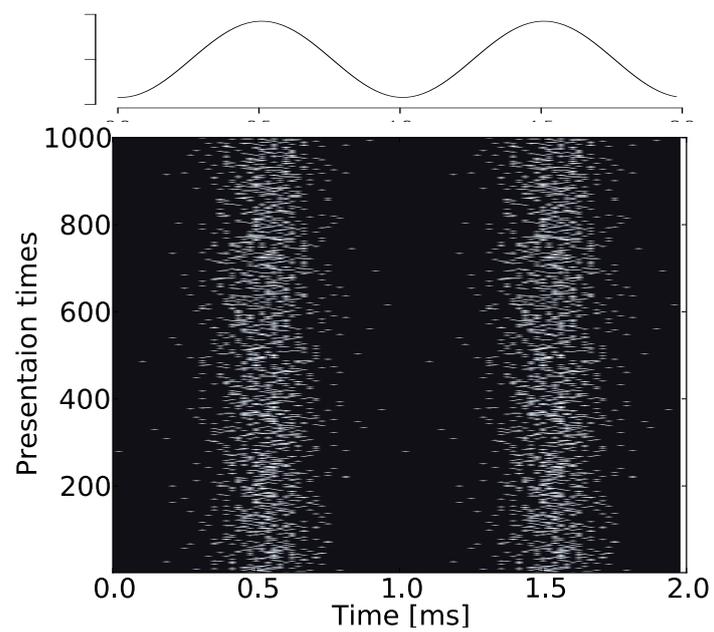


図 3: 1kHz の進行波がピークになる位置に配置した聴神経の 1 kHz の純音に対する応答。1000 回提示し、聴神経が発火したタイミングを白点で示した。上のパネルに刺激音を示した。

一致検出ニューロンモデル

聴神経モデルの発火パターンから相互相関行列を算出するために、図4のようにモデル化した一致検出ニューロンを用いた [27]。 T_i と T_j は位置 x_i と x_j に配置したニューロンの発火パターンである。関数 f は、2つの入力 (t_l^i と t_m^j) の時間差が、 T_0 以下の時に発火するニューロンである。一致検出ニューロンの出力は2つのニューロンの発火のタイミングが近い発火の回数をカウントするような振る舞いをする。なお、 T_0 には、 $20 \mu\text{s}$ とした。 $20 \mu\text{s}$ は人間の両耳時間差の弁別閾値の平均に近い値であるため妥当な値であると考えられている [195, 25, 27]。

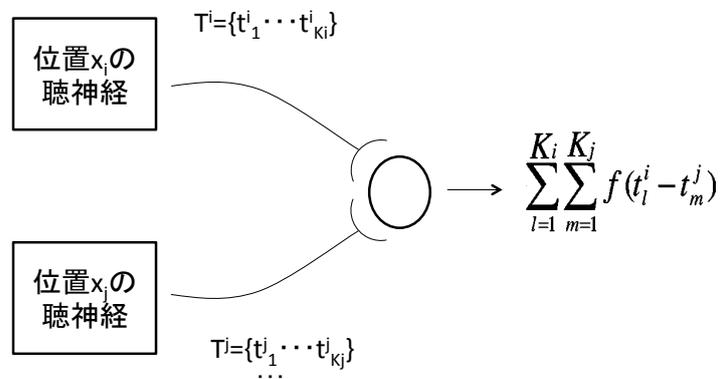


図 4: 一致検出ニューロンの活動

一致検出ニューロンを基底膜上のすべての聴神経の組み合わせに対して接続し、相互相関を計算する。時間長 20 ms の 1 kHz の純音に対して算出した相互相関行列を図5に示す。なお、以後の解析では、基底膜振動のピーク周辺 (基部からの距離が $18.5 - 21.0 \text{ [mm]}$ の範囲) に限定して計算を行った。図5のように、一致検出ニューロンは、基底膜上で位相がそろっている場所に配置された2つの聴神経からの入力によって多く発火した。図5は半波整流器を使って計算した相互相関行列 (図5.5) と同様のものであった。

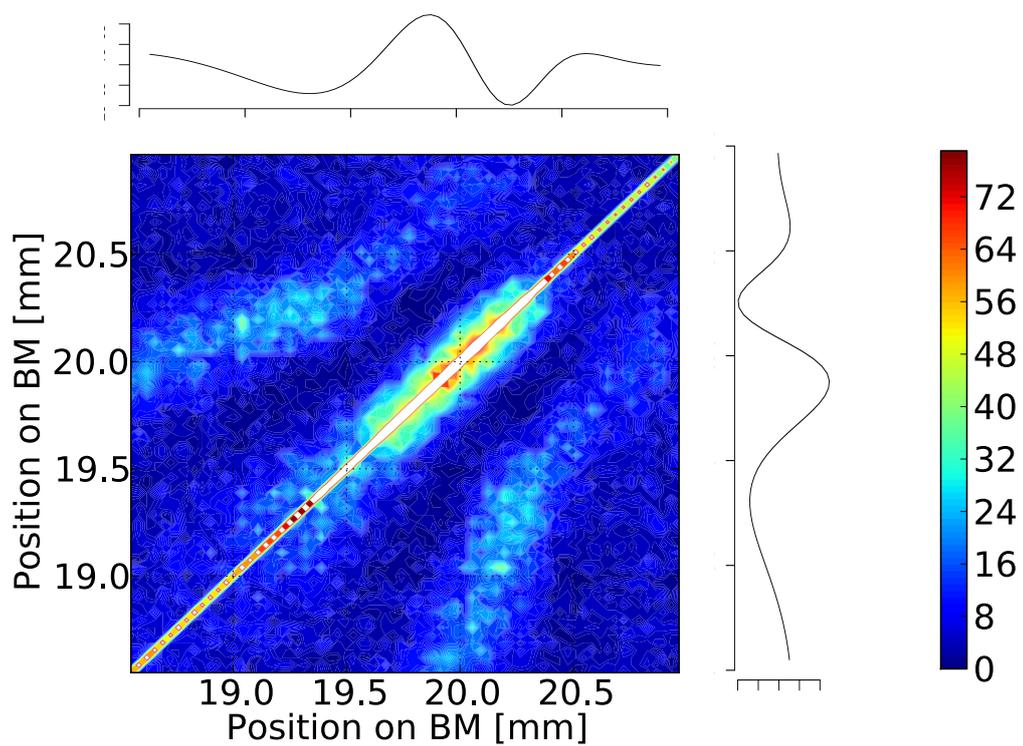


図 5: 1 kHz の正弦波に対する基底膜振動の相互相関行列。上、および、右パネルはある時点での基底膜振動を示している。

付録D ヘッドホンからの骨伝導の評価

方法

ヘッドホンからの骨伝導の大きさを評価するために、正常聴力を有している2名の実験参加者に対して、以下のような実験を行った。ヘッドホンのスピーカから空気を伝導して耳に届く音振動を遮断するために、ヘッドホンを耳朶前方 (図6の装着位置A)、および、後方 (図6の装着位置B) に装着した。さらに、耳栓を装着し、空気を伝導して伝わる音振動を減衰させた。この状態で、実験参加者は実験2で聴力レベルを測ったのと同様の方法で、聴力レベルを計測した。それぞれの位置で2回の測定を行い、平均値をヘッドホンの骨伝導によって伝わる音圧レベルとした。

結果

装着位置Aでの聴力レベルは、実験参加者1は、59.4 dB SPL (1回目: 61.4 dB SPL; 2回目: 58.0 dB SPL)、実験参加者2は、63.2 dB SPL (1回目: 63.3 dB SPL; 2回目: 63.0 dB SPL)であった。装着位置Bでの聴力レベルは、実験参加者1は、77.2 dB SPL (1回目: 77.1 dB SPL; 2回目: 77.3 dB SPL)、実験参加者2は、66.6 dB SPL (1回目: 68.9 dB SPL; 2回目: 63.2 dB SPL)であった。実験参加者によって個人差は見られたものの、実験で用いた提示音圧レベル55 dB SPLに対して大きい値であった。このことから、本実験での閾値計測の際には、骨伝導の影響を無視できると考えられる。

装着位置 A



装着位置 B



図 6: ヘッドホンの装着位置。耳前方に装着した場合 (装着位置 A) と耳後方に装着した場合 (装着位置 B)。

参考文献

- [1] B. R. Glasberg and B. C. Moore, “Psychoacoustic abilities of subjects with unilateral and bilateral cochlear hearing impairments and their relationship to the ability to understand speech,” *Scandinavian Audiology*, vol. Suppl 32, p. 25, 1988.
- [2] W. A. Dreschler and R. Plomp, “Relations between psychophysical data and speech perception for hearing-impaired subjects. II,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 78, pp. 1261–1270, Oct. 1985.
- [3] R. Plomp, “Auditory handicap of hearing impairment and the limited benefit of hearing aids,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 63, pp. 533–549, Feb. 1978.
- [4] V. Best, N. Marrone, C. R. Mason, G. Kidd, and B. G. Shinn-Cunningham, “Effects of sensorineural hearing loss on visually guided attention in a multitalker environment,” *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, vol. 10, pp. 142–149, Nov. 2008.
- [5] K. King and D. Stephens, “Auditory and psychological factors in ‘Auditory disability with normal hearing’,” *Scandinavian Audiology*, vol. 21, pp. 109–114, Jan. 1992.
- [6] J. M. Festen and R. Plomp, “Relations between auditory functions in impaired hearing,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 73, pp. 652–662, Feb. 1983.
- [7] N. H. v. Schijndel, T. Houtgast, and J. M. Festen, “Effects of degradation of intensity, time, or frequency content on speech intelligibility for normal-hearing and hearing-impaired listeners,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 110, pp. 529–542, July 2001.

-
- [8] A. R. A. Conway, N. Cowan, and M. F. Bunting, “The cocktail party phenomenon revisited: The importance of working memory capacity,” *Psychonomic Bulletin & Review*, vol. 8, pp. 331–335, June 2001.
- [9] G. J. H. Colflesh and A. R. A. Conway, “Individual differences in working memory capacity and divided attention in dichotic listening,” *Psychonomic Bulletin & Review*, vol. 14, pp. 699–703, Aug. 2007.
- [10] M. A. Akeroyd, “Are individual differences in speech reception related to individual differences in cognitive ability? a survey of twenty experimental studies with normal and hearing-impaired adults,” *International Journal of Audiology*, vol. 47, pp. S53–S71, Jan. 2008.
- [11] P. Dawes and D. Bishop, “Auditory processing disorder in relation to developmental disorders of language, communication and attention: a review and critique,” *International Journal of Language & Communication Disorders*, vol. 44, pp. 440–465, July 2009.
- [12] D. Ruggles, H. Bharadwaj, and B. G. Shinn-Cunningham, “Normal hearing is not enough to guarantee robust encoding of suprathreshold features important in everyday communication,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 37, pp. 15516–15521, 2011.
- [13] C. Lorenzi, G. Gilbert, H. Carn, S. Garnier, and B. C. J. Moore, “Speech perception problems of the hearing impaired reflect inability to use temporal fine structure,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, pp. 18866–18869, Nov. 2006.
- [14] K. Nie, G. Stickney, and F.-G. Zeng, “Encoding frequency modulation to improve cochlear implant performance in noise,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 1, pp. 64–73, 2005.
- [15] O. Strelcyk and T. Dau, “Relations between frequency selectivity, temporal fine-structure processing, and speech reception in impaired hearing,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 125, pp. 3328–3345, 2009.
- [16] J. H. Grose and S. K. Mamo, “Processing of temporal fine structure as a function of age;,” *Ear and Hearing*, vol. 31, pp. 755–760, Dec. 2010.
-

-
- [17] A. Wright, “Dimensions of the cochlear stereocilia in man and the guinea pig,” *Hearing Research*, vol. 13, pp. 89–98, Jan. 1984.
- [18] B. Lonsbury-Martin, G. Martin, R. Probst, and A. Coats, “Spontaneous otoacoustic emissions in a nonhuman primate. II. cochlear anatomy,” *Hearing Research*, vol. 33, pp. 69–93, Apr. 1988.
- [19] R. Probst, B. Lonsbury-Martin, G. Martin, and A. Coats, “Otoacoustic emissions in ears with hearing loss,” *American Journal of Otolaryngology*, vol. 8, pp. 73–81, Mar. 1987.
- [20] M. Gk, O. La, F. Dj, H. Fp, and L.-M. Bl, “Distortion product emissions in humans. III. influence of sensorineural hearing loss,” *The Annals of otology, rhinology & laryngology. Supplement*, vol. 147, pp. 30–42, May 1990.
- [21] P. A. Dorn, D. Konrad-Martin, S. T. Neely, D. H. Keefe, E. Cyr, and M. P. Gorga, “Distortion product otoacoustic emission input/output functions in normal-hearing and hearing-impaired human ears,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 110, p. 3119, 2001.
- [22] A. W. Hilger, D. N. Furness, and J. Wilson, “The possible relationship between transient evoked otoacoustic emissions and organ of corti irregularities in the guinea pig,” *Hearing Research*, vol. 84, pp. 1–11, Apr. 1995.
- [23] A. Kakigi, H. Hirakawa, R. J. Mount, and R. V. Harrison, “The effects of crossed olivocochlear bundle section on transient evoked otoacoustic emissions,” *Hearing Research*, vol. 110, pp. 34–38, Aug. 1997.
- [24] R. Probst, B. L. Lonsbury-Martin, and G. K. Martin, “A review of otoacoustic emissions,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 89, pp. 2027–2067, May 1991.
- [25] L. H. Carney, M. G. Heinzy, M. E. Evilsizer, R. H. Gilkeyz, and H. S. Colburn, “Auditory phase opponency: A temporal model for masked detection at low frequencies,” *Acta Acustica united with Acustica*, vol. 88, no. 3, pp. 334–347, 2002.
- [26] S. A. Shamma, “Stereausic: Binaural processing without neural delays,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 86, pp. 989–1006, 1989.
-

-
- [27] M. G. Heinz, H. S. Colburn, and L. H. Carney, “Rate and timing cues associated with the cochlear amplifier: Level discrimination based on monaural cross-frequency coincidence detection,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 110, no. 4, pp. 2065–2084, 2001.
- [28] J. O. Pickles, *An introduction to the physiology of hearing*. Bingley, UK: Emerald, 2008.
- [29] J. K. Bizley and Y. E. Cohen, “The what, where and how of auditory-object perception,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 14, pp. 693–707, Oct. 2013.
- [30] “Olivocochlear efferents: Anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans,”
- [31] D. J. Lim, “Functional structure of the organ of corti: a review,” *Hearing Research*, vol. 22, no. 1-3, pp. 117–146, 1986.
- [32] J. J. Zwislocki, *Auditory sound transmission: an autobiographical perspective*. Mahwah, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates, 2002.
- [33] S. Puria, “Measurements of human middle ear forward and reverse acoustics: Implications for otoacoustic emissions,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 113, no. 5, p. 2773, 2003.
- [34] G. v. Bekesy, “The vibration of the cochlear partition in anatomical preparations and in models of the inner ear,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 21, pp. 233–245, May 1949.
- [35] D. D. Greenwood, “A cochlear frequency-position function for several species—29 years later,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 87, pp. 2592–2605, June 1990.
- [36] B. Johnstone, R. Patuzzi, and G. Yates, “Basilar membrane measurements and the travelling wave,” *Hearing Research*, vol. 22, no. 1–3, pp. 147–153, 1986.
- [37] W. Brownell, C. Bader, D. Bertrand, and Y. de Ribaupierre, “Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells,” *Science*, vol. 227, pp. 194–196, Jan. 1985.

-
- [38] H. J. Kennedy, A. C. Crawford, and R. Fettiplace, “Force generation by mammalian hair bundles supports a role in cochlear amplification,” *Nature*, vol. 433, pp. 880–883, Feb. 2005.
- [39] B. C. J. Moore, *An introduction to the psychology of hearing*. Leiden [u.a.]: Brill, 2013.
- [40] M. A. Ruggero, N. C. Rich, A. Recio, S. S. Narayan, and L. Robles, “Basilar-membrane responses to tones at the base of the chinchilla cochlea,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 101, pp. 2151–2163, Apr. 1997.
- [41] I. Russell, A. Cody, and G. Richardson, “The responses of inner and outer hair cells in the basal turn of the guinea-pig cochlea and in the mouse cochlea grown in vitro,” *Hearing Research*, vol. 22, no. 1–3, pp. 199–216, 1986.
- [42] J. Defourny, F. Lallemand, and B. Malgrange, “Structure and development of cochlear afferent innervation in mammals,” *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, vol. 301, Jan. 2011.
- [43] J. E. Rose, J. F. Brugge, D. J. Anderson, and J. E. Hind, “Phase-locked response to low-frequency tones in single auditory nerve fibers of the squirrel monkey,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 30, pp. 769–793, July 1967.
- [44] P. Fuchs, *Oxford Handbook of Auditory Science: The Ear*. Oxford University Press, Jan. 2010.
- [45] R. Batra, S. Kuwada, and D. C. Fitzpatrick, “Sensitivity to interaural temporal disparities of low- and high-frequency neurons in the superior olivary complex. II. coincidence detection,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 78, pp. 1237–1247, Jan. 1997.
- [46] P. X. Joris, L. H. Carney, P. H. Smith, and T. C. Yin, “Enhancement of neural synchronization in the anteroventral cochlear nucleus. i. responses to tones at the characteristic frequency,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 71, pp. 1022–1036, Jan. 1994.
- [47] D. Oertel, “The role of intrinsic neuronal properties in the encoding of auditory information in the cochlear nuclei,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 1, pp. 221–228, Aug. 1991.
-

-
- [48] L. A. Jeffress, “A place theory of sound localization,” *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 41, no. 1, pp. 35–39, 1948.
- [49] D. McAlpine, D. Jiang, and A. R. Palmer, “Interaural delay sensitivity and the classification of low best-frequency binaural responses in the inferior colliculus of the guinea pig,” *Hearing Research*, vol. 97, pp. 136–152, Aug. 1996.
- [50] R. Rajan, “Centrifugal pathways protect hearing sensitivity at the cochlea in noisy environments that exacerbate the damage induced by loud sound,” *J. Neurosci.*, vol. 20, pp. 6684–6693, Sept. 2000.
- [51] T. Kawase, B. Delgutte, and M. C. Liberman, “Antimasking effects of the olivocochlear reflex. II. enhancement of auditory-nerve response to masked tones,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 70, pp. 2533–2549, Dec. 1993.
- [52] L. C. Oatman, “Effects of visual attention on the intensity of auditory evoked potentials,” *Experimental Neurology*, vol. 51, no. 1, pp. 41–53, 1976.
- [53] P. H. Delano, D. Elgueda, C. M. Hamame, and L. Robles, “Selective attention to visual stimuli reduces cochlear sensitivity in chinchillas,” *J. Neurosci.*, vol. 27, pp. 4146–4153, Apr. 2007.
- [54] K. N. Darrow, S. F. Maison, and M. C. Liberman, “Cochlear efferent feedback balances interaural sensitivity,” *Nat Neurosci*, vol. 9, pp. 1474–1476, Dec. 2006.
- [55] R. M. Burger, I. Fukui, H. Ohmori, and E. W. Rubel, “Inhibition in the balance: binaurally coupled inhibitory feedback in sound localization circuitry,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 106, pp. 4–14, July 2011.
- [56] F. A. Thiers, J. B. Nadol, and M. C. Liberman, “Reciprocal synapses between outer hair cells and their afferent terminals: Evidence for a local neural network in the mammalian cochlea,” *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, vol. 9, pp. 477–489, Aug. 2008.
- [57] M. C. Brown, M. C. Liberman, T. E. Benson, and D. K. Ryugo, “Brainstem branches from olivocochlear axons in cats and rodents,” *The Journal of comparative neurology*, vol. 278, pp. 591–603, Dec. 1988.
-

-
- [58] E. Wersinger and P. A. Fuchs, “Modulation of hair cell efferents,” *Synaptic Plasticity*, vol. 279, pp. 1–12, Sept. 2011.
- [59] C. J. C. Weisz, M. Lehar, H. Hiel, E. Glowatzki, and P. A. Fuchs, “Synaptic transfer from outer hair cells to type II afferent fibers in the rat cochlea,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 32, pp. 9528–9536, Nov. 2012.
- [60] C. Weisz, E. Glowatzki, and P. Fuchs, “The postsynaptic function of type II cochlear afferents,” *Nature*, vol. 461, no. 7267, pp. 1126–9, 2009.
- [61] F. Zhao and D. Stephens, “Subcategories of patients with king-kopetzky syndrome,” *British Journal of Audiology*, vol. 34, pp. 241–256, Aug. 2000.
- [62] H. Pryce, C. Metcalfe, A. Hall, and L. S. Claire, “Illness perceptions and hearing difficulties in king-kopetzky syndrome: what determines help seeking?,” *International journal of audiology*, vol. 49, pp. 473–481, July 2010.
- [63] G. Saunders and M. Haggard, “The clinical assessment of obscure auditory dysfunction- 1. auditory and psychological factors,” *Ear & Hearing June 1989*, vol. 10, no. 3, pp. 200–208, 1989.
- [64] A. S. Bregman, *Auditory scene analysis: perceptual organization of sound*. Bradford Books, 1995.
- [65] D. Pressnitzer, M. Sayles, C. Micheyl, and I. M. Winter, “Perceptual organization of sound begins in the auditory periphery,” *Current Biology*, vol. 18, pp. 1124–1128, Aug. 2008.
- [66] C. Micheyl, B. Tian, R. P. Carlyon, and J. P. Rauschecker, “Perceptual organization of tone sequences in the auditory cortex of awake macaques,” *Neuron*, vol. 48, pp. 139–148, Oct. 2005.
- [67] R. Cusack, “The intraparietal sulcus and perceptual organization,” *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 17, pp. 641–651, Jan. 2011.
- [68] I. Winkler, S. L. Denham, and I. Nelken, “Modeling the auditory scene: predictive regularity representations and perceptual objects,” *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 13, pp. 532–540, Dec. 2009.

-
- [69] H. M. Kondo and M. Kashino, “Involvement of the thalamocortical loop in the spontaneous switching of percepts in auditory streaming,” *J. Neurosci.*, vol. 29, pp. 12695–12701, Oct. 2009.
- [70] R. Badri, J. H. Siegel, and B. A. Wright, “Auditory filter shapes and high-frequency hearing in adults who have impaired speech in noise performance despite clinically normal audiograms,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 129, no. 2, p. 852, 2011.
- [71] S. A. Shamma, “Hearing impairments hidden in normal listeners,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 39, pp. 16139–16140, 2011.
- [72] B. C. J. Moore, “The role of temporal fine structure processing in pitch perception, masking, and speech perception for normal-hearing and hearing-impaired people,” *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, vol. 9, pp. 399–406, Oct. 2008.
- [73] Z. M. Smith, B. Delgutte, and A. J. Oxenham, “Chimaeric sounds reveal dichotomies in auditory perception,” *Nature*, vol. 416, pp. 87–90, Mar. 2002.
- [74] S. Shamma and C. Lorenzi, “On the balance of envelope and temporal fine structure in the encoding of speech in the early auditory system,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 133, pp. 2818–2833, May 2013.
- [75] M. B. Sachs and E. D. Young, “Encoding of steady-state vowels in the auditory nerve: Representation in terms of discharge rate,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 66, pp. 470–479, Aug. 1979.
- [76] G. S. Stickney, K. Nie, and F.-G. Zeng, “Contribution of frequency modulation to speech recognition in noise),” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 118, pp. 2412–2420, Oct. 2005.
- [77] F.-G. Zeng, K. Nie, S. Liu, G. Stickney, E. Del Rio, Y.-Y. Kong, and H. Chen, “On the dichotomy in auditory perception between temporal envelope and fine structure cues (1),” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 116, p. 1351, 2004.
-

-
- [78] J. Swaminathan, “The role of envelope and temporal fine structure in the perception of noise degraded speech,” *ETD Collection for Purdue University*, pp. 1–231, Jan. 2010.
- [79] J. Swaminathan and M. G. Heinz, “Psychophysiological analyses demonstrate the importance of neural envelope coding for speech perception in noise,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 32, pp. 1747–1756, Jan. 2012.
- [80] R. V. Shannon, F.-G. Zeng, V. Kamath, J. Wygonski, and M. Ekelid, “Speech recognition with primarily temporal cues,” *Science*, vol. 270, pp. 303–304, Oct. 1995.
- [81] O. D. Deshmukh, C. Y. Espy-Wilson, and L. H. Carney, “Speech enhancement using the modified phase-opponency model,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 121, pp. 3886–3898, June 2007.
- [82] F.-G. Zeng, “Trends in cochlear implants,” *Trends in Amplification*, vol. 8, pp. 1–34, Mar. 2004.
- [83] J. H. Grose and S. K. Mamo, “Frequency modulation detection as a measure of temporal processing: Age-related monaural and binaural effects,” *Hearing Research*, vol. 294, pp. 49–54, Dec. 2012.
- [84] B. C. J. Moore, “Detection of frequency modulation at low modulation rates: Evidence for a mechanism based on phase locking,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 100, p. 2320, 1996.
- [85] K. Saberi and E. R. Haftert, “A common neural code for frequency- and amplitude-modulated sounds,” *Nature*, vol. 374, pp. 537–539, Apr. 1995.
- [86] B. C. J. Moore, “Detection of combined frequency and amplitude modulation,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 92, p. 3119, 1992.
- [87] A. Sek and B. C. J. Moore, “The critical modulation frequency and its relationship to auditory filtering at low frequencies,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 95, no. 5, pp. 2606–2615, 1994.
- [88] B. C. J. Moore and A. Sek, “Discrimination of modulation type (amplitude modulation or frequency modulation) with and without background noise,”
-

-
- The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 96, no. 2, pp. 726–732, 1994.
- [89] B. C. J. Moore, “Effects of carrier frequency and background noise on the detection of mixed modulation,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 96, p. 741, 1994.
- [90] A. Sek, “Frequency discrimination as a function of frequency, measured in several ways,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 97, p. 2479, 1995.
- [91] A. Sek and B. C. J. Moore, “Detection of mixed modulation using correlated and uncorrelated noise modulators,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 95, no. 6, pp. 3511–3517, 1994.
- [92] S. M. A. Ernst and B. C. J. Moore, “Mechanisms underlying the detection of frequency modulation,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 128, no. 6, pp. 3642–3648, 2010.
- [93] D. A. Nelson, M. E. Stanton, and R. L. Freyman, “A general equation describing frequency discrimination as a function of frequency and sensation level,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 73, no. 6, pp. 2117–2123, 1983.
- [94] D. Oertel, R. Bal, S. M. Gardner, P. H. Smith, and P. X. Joris, “Detection of synchrony in the activity of auditory nerve fibers by octopus cells of the mammalian cochlear nucleus,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, pp. 11773–11779, Oct. 2000.
- [95] J. C. R. Licklider, “A duplex theory of pitch perception,” *Experientia*, vol. 7, pp. 128–134, Apr. 1951.
- [96] W. Siebert, “Frequency discrimination in the auditory system: Place or periodicity mechanisms?,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 58, no. 5, pp. 723–730, 1970.
- [97] L. H. Carney, “Sensitivities of cells in anteroventral cochlear nucleus of cat to spatiotemporal discharge patterns across primary afferents,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 64, pp. 437–456, Jan. 1990.
-

-
- [98] G. E. Loeb, M. W. White, and M. M. Merzenich, "Spatial cross-correlation," *Biological Cybernetics*, vol. 47, pp. 149–163, July 1983.
- [99] S. A. Shamma, "Speech processing in the auditory system II: lateral inhibition and the central processing of speech evoked activity in the auditory nerve," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 78, p. 1622, 1985.
- [100] L. Deng, "A composite auditory model for processing speech sounds," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 82, p. 2001, 1987.
- [101] N. S. Harper and D. McAlpine, "Optimal neural population coding of an auditory spatial cue," *Nature*, vol. 430, pp. 682–686, Aug. 2004.
- [102] C. W. Turner, P. E. Souza, and L. N. Forget, "Use of temporal envelope cues in speech recognition by normal and hearing-impaired listeners," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 97, pp. 2568–2576, Apr. 1995.
- [103] B. C. J. Moore and G. A. Moore, "Discrimination of the fundamental frequency of complex tones with fixed and shifting spectral envelopes by normally hearing and hearing-impaired subjects," *Hearing Research*, vol. 182, pp. 153–163, Aug. 2003.
- [104] B. C. Moore and A. Sek, "Development of a fast method for determining sensitivity to temporal fine structure," *International Journal of Audiology*, vol. 48, pp. 161–171, Jan. 2009.
- [105] C. W. Turner and D. A. Nelson, "Frequency discrimination in regions of normal and impaired sensitivity," *Journal of Speech and Hearing Research*, vol. 25, pp. 34–41, Mar. 1982.
- [106] P. M. Zurek and C. Formby, "Frequency-discrimination ability of hearing-impaired listeners," *Journal of Speech and Hearing Research*, vol. 24, pp. 108–112, Mar. 1981.
- [107] K. W. Grant, "Modulation rate detection and discrimination by normal-hearing and hearing-impaired listeners," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 104, p. 1051, Aug. 1998.
-

-
- [108] S. M. A. Ernst and B. C. J. Moore, “The role of time and place cues in the detection of frequency modulation by hearing-impaired listeners,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 131, no. 6, pp. 4722–4731, 2012.
- [109] O. Strelcyk, D. Christoforidis, and T. Dau, “Relation between derived-band auditory brainstem response latencies and behavioral frequency selectivity,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 126, pp. 1878–1888, Oct. 2009.
- [110] K. Hopkins, B. C. J. Moore, and M. A. Stone, “Effects of moderate cochlear hearing loss on the ability to benefit from temporal fine structure information in speech,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 123, p. 1140, 2008.
- [111] C. Lorenzi, L. Debrulle, S. Garnier, P. Fleuriot, and B. C. J. Moore, “Abnormal processing of temporal fine structure in speech for frequencies where absolute thresholds are normal,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 125, p. 27, 2009.
- [112] F. G. Zeng, S. Oba, S. Garde, Y. Sininger, and A. Starr, “Temporal and speech processing deficits in auditory neuropathy,” *Neuroreport*, vol. 10, pp. 3429–3435, Nov. 1999.
- [113] H. F. Schuknecht and R. C. Woellner, “Hearing losses following partial section of the cochlear nerve,” *The Laryngoscope*, vol. 63, pp. 441–465, June 1953.
- [114] S. G. Kujawa and M. C. Liberman, “Adding insult to injury: Cochlear nerve degeneration after “Temporary” noise-induced hearing loss,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 29, pp. 14077–14085, Nov. 2009.
- [115] D. T. Kemp, “Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 64, pp. 1386–1391, Nov. 1978.
- [116] G. Zweig and C. A. SHERA, “The origin of periodicity in the spectrum of evoked otoacoustic emissions,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 98, pp. 2018–2047, Oct. 1995.
-

-
- [117] C. A. SHERA and J. Guinan, “Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: A taxonomy for mammalian OAEs,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 105, pp. 782–798, Feb. 1999.
- [118] K. S. Schairer, J. C. Ellison, D. Fitzpatrick, and D. H. Keefe, “Use of stimulus-frequency otoacoustic emission latency and level to investigate cochlear mechanics in human ears,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 120, no. 2, pp. 901–914, 2006.
- [119] J. Neumann, S. Uppenkamp, and B. Kollmeier, “Chirp evoked otoacoustic emissions,” *Hearing Research*, vol. 79, pp. 17–25, Sept. 1994.
- [120] Y.-S. Choi, S.-Y. Lee, K. Parham, S. T. Neely, and D. O. Kim, “Stimulus-frequency otoacoustic emission: Measurements in humans and simulations with an active cochlear model,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 123, no. 5, p. 2651, 2008.
- [121] R. Kalluri and C. A. SHERA, “Measuring stimulus-frequency otoacoustic emissions using swept tones,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 134, pp. 356–368, July 2013.
- [122] C. L. Bennett and O. Ozdamar, “Swept-tone transient-evoked otoacoustic emissions,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 128, pp. 1833–1844, Oct. 2010.
- [123] R. Kalluri and C. A. SHERA, “Comparing stimulus-frequency otoacoustic emissions measured by compression, suppression, and spectral smoothing,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 122, pp. 3562–3575, Dec. 2007.
- [124] B. A. Prieve, M. P. Gorga, A. Schmidt, S. Neely, J. Peters, L. Schultes, and W. Jesteadt, “Analysis of transient-evoked otoacoustic emissions in normal-hearing and hearing-impaired ears,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 93, no. 6, pp. 3308–3319, 1993.
- [125] S. S. Goodman, D. F. Fitzpatrick, J. C. Ellison, W. Jesteadt, and D. H. Keefe, “High-frequency click-evoked otoacoustic emissions and behavioral thresholds

-
- in humans,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 125, pp. 1014–1032, Feb. 2009.
- [126] D. H. Keefe, S. S. Goodman, J. C. Ellison, D. F. Fitzpatrick, and M. P. Gorga, “Detecting high-frequency hearing loss with click-evoked otoacoustic emissions,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 129, no. 1, pp. 245–261, 2011.
- [127] M. Lucertini, A. Moleti, and R. Sisto, “On the detection of early cochlear damage by otoacoustic emission analysis,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 111, pp. 972–978, Feb. 2002.
- [128] S. S. Goodman, R. H. Withnell, and C. A. Shera, “The origin of SFOAE microstructure in the guinea pig,” *Hearing Research*, vol. 183, pp. 7–17, Sept. 2003.
- [129] C. A. Shera and N. P. Cooper, “Basilar-membrane interference patterns from multiple internal reflection of cochlear traveling waves,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 133, pp. 2224–2239, Apr. 2013.
- [130] C. L. Talmadge, “Modeling otoacoustic emission and hearing threshold fine structures,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 104, p. 1517, Sept. 1998.
- [131] S. J. Heise, M. Mauermann, and J. L. Verhey, “Investigating possible mechanisms behind the effect of threshold fine structure on amplitude modulation perception,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 126, no. 5, pp. 2490–2500, 2009.
- [132] G. R. Long and A. Tubis, “Investigations into the nature of the association between threshold microstructure and otoacoustic emissions,” *Hearing Research*, vol. 36, pp. 125–138, Nov. 1988.
- [133] D. McFadden and R. Mishra, “On the relation between hearing sensitivity and otoacoustic emissions,” *Hearing Research*, vol. 71, pp. 208–213, Dec. 1993.
- [134] C. A. Shera, “Mammalian spontaneous otoacoustic emissions are amplitude-stabilized cochlear standing waves,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 114, no. 1, p. 244, 2003.
-

-
- [135] J. H. Siegel, A. J. Cerka, A. Recio-Spinoso, A. N. Temchin, P. van Dijk, and M. A. Ruggero, “Delays of stimulus-frequency otoacoustic emissions and cochlear vibrations contradict the theory of coherent reflection filtering,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 118, pp. 2434–2443, Oct. 2005.
- [136] C. A. SHERA, J. J. Guinan, and A. J. Oxenham, “Revised estimates of human cochlear tuning from otoacoustic and behavioral measurements,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 99, pp. 3318–3323, May 2002.
- [137] C. A. SHERA and J. Guinan, “Stimulus-frequency-emission group delay: A test of coherent reflection filtering and a window on cochlear tuning,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 113, pp. 2762–2772, May 2003.
- [138] R. Sisto and A. Moleti, “Transient evoked otoacoustic emission latency and cochlear tuning at different stimulus levels,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 122, no. 4, p. 2183, 2007.
- [139] C. A. SHERA, A. Tubis, and C. L. Talmadge, “Coherent reflection in a two-dimensional cochlea: Short-wave versus long-wave scattering in the generation of reflection-source otoacoustic emissions,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 118, pp. 287–313, July 2005.
- [140] C. A. SHERA, A. Tubis, and C. L. Talmadge, “Testing coherent reflection in chinchilla: Auditory-nerve responses predict stimulus-frequency emissions,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 124, pp. 381–395, July 2008.
- [141] C. A. SHERA, J. J. Guinan, and A. J. Oxenham, “Otoacoustic estimation of cochlear tuning: Validation in the chinchilla,” *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, vol. 11, pp. 343–365, May 2010.
- [142] C. A. SHERA and C. Bergevin, “Obtaining reliable phase-gradient delays from otoacoustic emission data,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 132, no. 2, pp. 927–943, 2012.
- [143] P. Dallos, “The active cochlea,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 12, pp. 4575–4585, Jan. 1992.
-

-
- [144] P. Boege and T. Janssen, “Pure-tone threshold estimation from extrapolated distortion product otoacoustic emission I/O-functions in normal and cochlear hearing loss ears,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 111, p. 1810, 2002.
- [145] S. T. Neely, T. A. Johnson, J. Kopun, D. M. Dierking, and M. P. Gorga, “Distortion-product otoacoustic emission input/output characteristics in normal-hearing and hearing-impaired human ears,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 126, pp. 728–738, Aug. 2009.
- [146] P. T. Johannesen and E. A. Lopez-Poveda, “Cochlear nonlinearity in normal-hearing subjects as inferred psychophysically and from distortion-product otoacoustic emissions,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 124, p. 2149, 2008.
- [147] M. J. Thorson, J. G. Kopun, S. T. Neely, H. Tan, and M. P. Gorga, “Reliability of distortion-product otoacoustic emissions and their relation to loudness,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 131, no. 2, pp. 1282–1295, 2012.
- [148] T. Janssen, D. D. Gehr, A. Klein, and J. Müller, “Distortion product otoacoustic emissions for hearing threshold estimation and differentiation between middle-ear and cochlear disorders in neonates,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 117, p. 2969, 2005.
- [149] M. P. Gorga, S. T. Neely, J. Kopun, and H. Tan, “Growth of suppression in humans based on distortion-product otoacoustic emission measurements,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 129, p. 801, 2011.
- [150] M. P. Gorga, S. T. Neely, D. M. Dierking, J. Kopun, K. Jolkowski, K. Groenenboom, H. Tan, and B. Stiegemann, “Low-frequency and high-frequency distortion product otoacoustic emission suppression in humans,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 123, pp. 2172–2190, Apr. 2008.
- [151] R. Probst and F. Harris, “A comparison of transiently evoked and distortion-product otoacoustic emissions in humans,” in *Progress in Brain Research* (J. Allum, D. Allum-Mecklenburg, R. Probst, and F. Harris, eds.), pp. 91–99, Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993.
-

-
- [152] D. H. Keefe, R. Ling, and J. C. Bulen, "Method to measure acoustic impedance and reflection coefficient," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 91, no. 1, pp. 470–485, 1992.
- [153] J. B. Allen, P. S. Jeng, and H. Levitt, "Evaluation of human middle ear function via an acoustic power assessment," *The Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 42, no. 4s, p. 63, 2005.
- [154] M. P. Feeney, I. L. Grant, and L. P. Marryott, "Wideband energy reflectance measurements in adults with middle-ear disorders," *J Speech Lang Hear Res*, vol. 46, pp. 901–911, Aug. 2003.
- [155] M. P. Feeney, I. L. Grant, and D. M. Mills, "Wideband energy reflectance measurements of ossicular chain discontinuity and repair in human temporal bone," *Ear and Hearing*, vol. 30, pp. 391–400, Aug. 2009.
- [156] D. H. Keefe and J. L. Simmons, "Energy transmittance predicts conductive hearing loss in older children and adults," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 114, no. 6, p. 3217, 2003.
- [157] J. C. Ellison, M. Gorga, E. Cohn, D. Fitzpatrick, C. A. Sanford, and D. H. Keefe, "Wideband acoustic transfer functions predict middle-ear effusion," *The Laryngoscope*, vol. 122, pp. 887–894, Apr. 2012.
- [158] D. H. Keefe, F. Zhao, S. T. Neely, M. P. Gorga, and B. R. Vohr, "Ear-canal acoustic admittance and reflectance effects in human neonates. i. predictions of otoacoustic emission and auditory brainstem responses," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 113, no. 1, p. 389, 2003.
- [159] D. H. Keefe and K. S. Schairer, "Specification of absorbed-sound power in the ear canal: Application to suppression of stimulus frequency otoacoustic emissions," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 129, pp. 779–791, Feb. 2011.
- [160] W. Lilaonitkul and J. J. Guinan, "Reflex control of the human inner ear: A half-octave offset in medial efferent feedback that is consistent with an efferent role in the control of masking," *J Neurophysiol*, vol. 101, pp. 1394–1406, Mar. 2009.
-

-
- [161] W. Lilaonitkul and J. J. Guinan, “Human medial olivocochlear reflex: Effects as functions of contralateral, ipsilateral, and bilateral elicitor bandwidths,” *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, vol. 10, pp. 459–470, Mar. 2009.
- [162] A.-L. Giraud, E. Perrin, S. Chéry-Croze, A. Chays, and L. Collet, “Contralateral acoustic stimulation induces a phase advance in evoked otoacoustic emissions in humans,” *Hearing Research*, vol. 94, pp. 54–62, May 1996.
- [163] C. Berlin, L. Hood, H. Wen, P. Szabo, R. Cecola, P. Rigby, and D. Jackson, “Contralateral suppression of non-linear click-evoked otoacoustic emissions,” *Hearing Research*, vol. 71, pp. 1–11, Dec. 1993.
- [164] N. A. Francis and J. J. Guinan Jr., “Acoustic stimulation of human medial olivocochlear efferents reduces stimulus-frequency and click-evoked otoacoustic emission delays: Implications for cochlear filter bandwidths,” *Hearing Research*, vol. 267, pp. 36–45, Aug. 2010.
- [165] C. Micheyl, T. Morlet, A. L. Giraud, L. Collet, and A. Morgon, “Contralateral suppression of evoked otoacoustic emissions and detection of a multi-tone complex in noise,” *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 115, no. 2, pp. 178–182, 1995.
- [166] C. Micheyl, O. Carbonnel, and L. Collet, “Medial olivocochlear system and loudness adaptation - differences between musicians and non-musicians,” *Brain and Cognition*, vol. 29, pp. 127–136, Nov. 1995.
- [167] P. Froehlich, L. Collet, and A. Morgon, “Transiently evoked otoacoustic emission amplitudes change with changes of directed attention,” *Physiology & Behavior*, vol. 53, pp. 679–682, Apr. 1993.
- [168] C. Meric, C. Micheyl, and L. Collet, “Attention and evoked otoacoustic emissions: attempts at characterization of intersubject variation,” *Physiology & Behavior*, vol. 59, pp. 1–9, Jan. 1996.
- [169] J.-L. Puel, P. Bonfils, and R. Pujol, “Selective attention modifies the active micromechanical properties of the cochlea,” *Brain Research*, vol. 447, pp. 380–383, May 1988.
-

-
- [170] S. Maison, C. Micheyl, and L. Collet, “Influence of focused auditory attention on cochlear activity in humans,” *Psychophysiology*, vol. 38, pp. 35–40, Jan. 2001.
- [171] J. de Boer and A. R. D. Thornton, “Effect of subject task on contralateral suppression of click evoked otoacoustic emissions,” *Hearing Research*, vol. 233, pp. 117–123, Nov. 2007.
- [172] P. T. Michie, E. L. LePage, N. Solowij, M. Haller, and L. Terry, “Evoked otoacoustic emissions and auditory selective attention,” *Hearing Research*, vol. 98, pp. 54–67, Sept. 1996.
- [173] M.-H. Giard, L. Collet, P. Bouchet, and J. Pernier, “Auditory selective attention in the human cochlea,” *Brain Research*, vol. 633, pp. 353–356, Jan. 1994.
- [174] M. S. Murao, R. F. Bento, T. G. Sanchez, and G. C. Ribas, “Transient evoked otoacoustic emissions after vestibular nerve section in chinchillas,” *Hearing Research*, vol. 213, pp. 43–48, Mar. 2006.
- [175] T. A. Littman, J. K. C. Jr, and R. P. Bobbin, “The effect of olivocochlear bundle transection on tuning curves and acoustic distortion products,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 92, pp. 1945–1952, Oct. 1992.
- [176] J. A. Ferraro and G. Krishnan, “Cochlear potentials in clinical audiology,” *Audiology and Neurotology*, vol. 2, no. 5, pp. 241–256, 1997.
- [177] S. T. Neely and D. O. Kim, “A model for active elements in cochlear biomechanics,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 79, pp. 1472–1480, May 1986.
- [178] B. Epp, J. L. Verhey, and M. Mauermann, “Modeling cochlear dynamics: Interrelation between cochlea mechanics and psychoacoustics,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 128, pp. 1870–1883, Oct. 2010.
- [179] R. Sisto, A. Moleti, N. Paternoster, T. Botti, and D. Bertaccini, “Different models of the active cochlea, and how to implement them in the state-space formalism,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 128, no. 3, p. 1191, 2010.
-

-
- [180] A. Moleti, N. Paternoster, D. Bertaccini, R. Sisto, and F. Sanjust, “Otoacoustic emissions in time-domain solutions of nonlinear non-local cochlear models,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 126, no. 5, p. 2425, 2009.
- [181] M. Mauermann, S. Uppenkamp, P. W. J. van Hengel, and B. Kollmeier, “Evidence for the distortion product frequency place as a source of distortion product otoacoustic emission (DPOAE) fine structure in humans. i. fine structure and higher-order DPOAE as a function of the frequency ratio f_2/f_1 ,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 106, pp. 3473–3483, Dec. 1999.
- [182] S. Verhulst, T. Dau, and C. A. Shera, “Nonlinear time-domain cochlear model for transient stimulation and human otoacoustic emission,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 132, no. 6, pp. 3842–3848, 2012.
- [183] M. Unoki, T. Irino, B. Glasberg, B. C. J. Moore, and R. D. Patterson, “Comparison of the roex and gammachirp filters as representations of the auditory filter,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 120, no. 3, pp. 1474–1492, 2006.
- [184] R. D. Patterson, M. Unoki, and T. Irino, “Extending the domain of center frequencies for the compressive gammachirp auditory filter,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 114, no. 3, pp. 1529–1542, 2003.
- [185] T. Irino and R. D. Patterson, “A time-domain, level-dependent auditory filter: The gammachirp,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 101, pp. 412–419, Jan. 1997.
- [186] M. Andoh, C. Nakajima, and H. Wada, “Phase of neural excitation relative to basilar membrane motion in the organ of corti: Theoretical considerations,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 118, no. 3, p. 1554, 2005.
- [187] M. Andoh and H. Wada, “Prediction of the characteristics of two types of pressure waves in the cochlea: Theoretical considerations,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 116, no. 1, p. 417, 2004.
- [188] G. Zweig, “Finding the impedance of the organ of corti,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 89, no. 3, p. 1229, 1991.
-

-
- [189] Y.-W. Liu and S. T. Neely, “Distortion product emissions from a cochlear model with nonlinear mechano-electrical transduction in outer hair cells,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 127, no. 4, p. 2420, 2010.
- [190] Y.-W. Liu and S. T. Neely, “Suppression tuning of distortion-product otoacoustic emissions: Results from cochlear mechanics simulation,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 133, pp. 951–961, Jan. 2013.
- [191] R. Sisto, A. Moleti, T. Botti, D. Bertaccini, and C. A. Sfera, “Distortion products and backward-traveling waves in nonlinear active models of the cochlea,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 129, no. 5, p. 3141, 2011.
- [192] R. Meddis and L. P. O’Mard, “Virtual pitch in a computational physiological model,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 120, p. 3861, 2006.
- [193] R. Meddis and L. P. O’Mard, “A computer model of the auditory-nerve response to forward-masking stimuli,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 117, no. 6, pp. 3787–3798, 2005.
- [194] C. J. Sumner, E. A. Lopez-Poveda, L. P. O’Mard, and R. Meddis, “A revised model of the inner-hair cell and auditory-nerve complex,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 111, no. 5, pp. 2178–2188, 2002.
- [195] H. S. Colburn, “Theory of binaural interaction based on auditory-nerve data. i. general strategy and preliminary results on interaural discrimination,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 54, no. 6, pp. 1458–1470, 1973.
- [196] G. K. Yates and R. H. Withnell, “The role of intermodulation distortion in transient-evoked otoacoustic emissions,” *Hearing Research*, vol. 136, pp. 49–64, Oct. 1999.
- [197] P. Kummer, “The level and growth behavior of the 2 f₁-f₂ distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 103, p. 3431, June 1998.

-
- [198] D. H. Keefe, “Double-evoked otoacoustic emissions. II. intermittent noise rejection, calibration and ear-canal measurements,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 103, p. 3499, June 1998.
- [199] K. S. Schairer, D. Fitzpatrick, and D. H. Keefe, “Input–output functions for stimulus-frequency otoacoustic emissions in normal-hearing adult ears,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 114, no. 2, pp. 944–966, 2003.
- [200] H. Levitt, “Transformed up-down methods in psychoacoustics,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 49, no. 2B, pp. 467–477, 1971.
- [201] P. A. Lachenbruch and M. R. Mickey, “Estimation of error rates in discriminant analysis,” *Technometrics*, vol. 10, p. 1, Feb. 1968.
- [202] N. Aoshima, “Computer-generated pulse signal applied for sound measurement,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 69, pp. 1484–1488, May 1981.
- [203] Y. Suzuki, F. Asano, and T. Sone, “On the simulation of a transfer function of an acoustic system (part2),” *Journal of the acoustical society of Japan*, vol. 45, pp. 44–50, Dec. 1988.
- [204] S. Lacher-Fougère and L. Demany, “Modulation detection by normal and hearing-impaired listeners,” *International Journal of Audiology*, vol. 37, pp. 109–121, Jan. 1998.
- [205] R. Sisto and A. Moleti, “On the large-scale spectral structure of otoacoustic emissions,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 117, no. 3, pp. 1234–1240, 2005.
- [206] R. Sisto, A. Moleti, and C. A. Shera, “Cochlear reflectivity in transmission-line models and otoacoustic emission characteristic time delays,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 122, no. 6, pp. 3554–3561, 2007.
- [207] C. Abdala and D. H. Keefe, “Effects of middle-ear immaturity on distortion product otoacoustic emission suppression tuning in infant ears,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 120, no. 6, p. 3832, 2006.
-

-
- [208] E. D. Young, “Representation of steady-state vowels in the temporal aspects of the discharge patterns of populations of auditory-nerve fibers,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 66, p. 1381, 1979.
- [209] M. G. Heinz and J. Swaminathan, “Quantifying envelope and fine-structure coding in auditory nerve responses to chimaeric speech,” *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, vol. 10, pp. 407–423, Apr. 2009.
- [210] M. A. Ruggero, “Responses to sound of the basilar membrane of the mammalian cochlea,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 2, pp. 449–456, Aug. 1992.
- [211] S. Koshigoe and A. Tubis, “Implications of causality, time-translation invariance, linearity, and minimum-phase behavior for basilar-membrane response functions,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 71, pp. 1194–1200, May 1982.
- [212] E. de Boer, “Cochlear models and minimum phase,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 102, pp. 3810–3813, Dec. 1997.
- [213] M. Kringlebotn, “Network model for the human middle ear,” *Scandinavian Audiology*, vol. 17, pp. 75–85, Jan. 1988.
- [214] E. M. Ku, S. J. Elliott, and B. Lineton, “Statistics of instabilities in a state space model of the human cochlea,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 124, no. 2, p. 1068, 2008.
- [215] S. J. Elliott, E. M. Ku, and B. Lineton, “A state space model for cochlear mechanics,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 122, no. 5, p. 2759, 2007.
- [216] S. Shamma and D. Klein, “The case of the missing pitch templates: How harmonic templates emerge in the early auditory system,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 107, p. 2631, 2000.
- [217] P. W. J. v. Hengel, H. Duifhuis, and M. P. M. G. v. d. Raadt, “Spatial periodicity in the cochlea: The result of interaction of spontaneous emissions?,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 99, no. 6, pp. 3566–3571, 1996.

-
- [218] E. M. Ku, S. J. Elliott, and B. Lineton, “Limit cycle oscillations in a nonlinear state space model of the human cochlea,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 126, no. 2, p. 739, 2009.
- [219] G. E. Uhlenbeck and L. S. Ornstein, “On the theory of the brownian motion,” *Physical Review*, vol. 36, pp. 823–841, Sept. 1930.
- [220] D. T. Gillespie, “Exact numerical simulation of the ornstein-uhlenbeck process and its integral,” *Physical Review E*, vol. 54, pp. 2084–2091, Aug. 1996.