

【総 説】

変異遺伝子による言語習得前難聴

いずみ
泉のぶ お
信 夫

キーワード：言語習得前難聴，原因診断，常染色体劣性遺伝，
GJB2 遺伝子，*SLC26A4* 遺伝子

要 旨

新生児聴覚スクリーニングは小児保健上の大前進であるが、さらに難聴の原因診断が確立されつつある。言語習得前難聴の過半数は遺伝子が関り、サイトメガロウイルス胎内感染症と極小未熟児・周産期異常も多い。難聴遺伝子は100個余りあるが高頻度のものは限られ、主体は常染色体劣性遺伝である。多くの民族で *GJB2* 遺伝子が最重要で、高度難聴が多いが多様で、大部分が先天性だが遅発性もある。*SLC26A4* 遺伝子変異には遅発・進行性が多い。原因診断により保護者が納得し、遺伝カウンセリング・難聴や併発症の経過・人工内耳など治療法の選択・予防方策に関する情報が得られる。聴覚スクリーニングに併行して検査し、遅発性難聴の発症前診断と共に難聴児の即時原因診断を企図する構想もある。

はじめに

難聴の原因は多様で、言語習得前（出生時～4歳代頃）も然りである。従来は周産期異常、妊娠中の風疹、兄弟の難聴など原因が自明でなければ「原因不明」で済んでいた。

近年、新生児聴覚スクリーニング（以下、新スク）が始まり、一般の聴覚への関心が高まったのと時を同じく、原因診断の手段も格段に進歩してきた。

前稿で新スクの要精査児の親をサポートする知識に関し考えを述べた¹⁾。原因に関する話は精査機関が行うが、新スク機関でもある程度の知識は必ずやサポートに役立つに違いない。また、新スクより後に発症・進行する難聴の原因の知識は家庭医や健診医にも有用である。

難聴は本来、その原因別にカウンセリングを行い、早期療育の効果を云々すべきである。今やそれが可能となりつつある。言語習得前難聴の原因の概観と、遺伝子が関連するもののまとめを試みた。

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科

連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

I. 集団における難聴の諸原因

1. 米国の推定 先天性を含む言語習得前の難聴の原因は実に多様である。集団の難聴全体の発生率や、一原因の発症率の報告は数多いが、同時の多原因の調査はごく少ない。

単一原因の報告や、難聴遺伝子のデータベースを基に Morton ら²⁾、Nance ら³⁾は米国の「臨床的に有意な永続性難聴 (35 dB 以上、一側を含む)」の出生時と 4 歳時点の原因別頻度を統計的に“大雑把に”推計した (表 1)。

一側性は30~40%を占め、難聴児数は 4 歳時に出生時の1.4倍になる。

2. 出生時の原因 遺伝性が68%を占める。難聴遺伝子は約100個が知られるが、*GJB2* 遺伝子変異が突出し全患児の21%を占める。常染色体劣性遺伝 (以下 AR) である *GJB2*, *SLC26A4* 変異を含む非症候群性 (症状は難聴のみ) が計54%を占める。家族歴ありは約10%で、遺伝子検査をしなければ診断できない。

環境因子では、サイトメガロウイルス (以下 CMV) 胎内感染が全体の21%と *GJB2* 変異に匹敵する。その他 (11%) には極低出生体重児、周産期異常 (重症仮死、脳内出血、化膿性髄膜炎など) が多く含まれる。

3. 4 歳時の原因 有病率は出生時の1.4倍になる。遅発性の *GJB2* 変異はその 5%未満であるが、*SLC26A4* 変異はしばしば前庭水管拡大 (以下 EVA) を伴い、難聴は遅発、進行、変動し出生時の 3 倍強になる。

CMV 胎内感染の難聴もしばしば遅発し、出生時の1.7倍になる。4 歳時の CMV 難聴の70%は不顕性感染児からの発症で、その 4 割以上は新生児期には難聴はない。早期診断は出生時に感染を診断し、聴力検査を繰り返す。

4. 遅発性難聴のリスク因子 新スクで検出できない遅発性難聴の把握のため、米国の各種学会合同委員会 (JCIH) は、保護者が聴力や言語の遅れを心配する、家族歴に小児期から続く難聴がある、NICU に 6 日以上入室など11項目をあげ、

表 1 言語習得前難聴の原因—年齢による変化 (米国における推定)

出生時発生率 1.9/1,000	遺伝 (子) 性		環境因子性	
	計	68%	計	32%
	<i>GJB2</i>	21%	CMV 胎内感染	
	<i>SLC26A4</i> (1)	3%	顕性	10%
	その他		不顕性	11%
	症候群性	14%	その他	11%
	非症候群性	30%		
4 歳時有病率 2.7/1,000	計	55%	計	45%
	<i>GJB2</i>	15%	CMV 胎内感染	
	<i>SLC26A4</i> , EVA なし	3%	出生時より	15%
	<i>SLC26A4</i> + EVA	4%	遅発性	10%
	<i>mtA1555G</i>	1%	EVA, <i>SLC26A4</i> -	5%
	その他		その他	14%
	症候群性	11%		
非症候群性	22%			

Morton ら、2006 年²⁾、Nance ら、2006 年³⁾ の図を表記、一部改変 35dB 以上。一側難聴を含む。

EVA: 前庭水管拡大 CMV: サイトメガロウイルス

(1) 思春期~成人に甲状腺腫を合併する場合がある (Pendred 症候群)。

2007年版では2歳前半までに1回は(CMV胎内感染ではより多く)聴覚検査をずるとしている⁴⁾。

しかし、実際には遅発性の児にリスクが判明することは少ない。

5. 原因別頻度の調査 実際の一地域の難聴児の多様な原因の調査報告を表2に示した。Declauら⁵⁾と吉岡ら⁶⁾は表1のそれぞれ出生時と4歳時に凡そ該当する。Ogawaら⁷⁾は地域を網羅したとは言い難い。遺伝子診断はDeclauらとOgawaらは*GJB2*変異のみ実施、吉岡らは行っていない。

Declauらは87名中11名に病的変異を認め、6名は35 delG (35番目のグアニンの欠失)のホモ接合体(5名は両側重度難聴)であった。9例の胎内感染は皆CMV感染であった。

吉岡らは家族歴で7名に親に難聴があり常染色体優性遺伝(以下AD)を、5名に兄弟に難聴がありARを考えた。胎内感染のうち5名は先天性風疹症候群で1998年以前にみられ、CMV感染7名中3名は後に保存ガスリー濾紙血のCMV-DNA検出で診断した。染色体異常の18名中11名はダウン症候群で軽~中等度難聴であった。原因

不明の33名の多くは高度難聴で、26名は発達正常であり、かなりが遺伝子変異によると推測された。

Ogawaらは保存乾燥臍帯を用い*GJB2*変異とCMV-DNAを検出した。より多量のDNAを抽出でき項目を増やせるが、日本と韓国のみ可能である。*GJB2*変異の16名中10名は235 delCのホモ接合体であった。CMV胎内感染の10名中5名は生後6ヶ月以降に、原因不明の36名の1/4以上が25ヶ月以降の発症と推測された。

6. 合併症 言語習得前の難聴児はしばしば発達遅滞、脳性麻痺などを伴うが(吉岡ら55%、Ogawaら57%)、多くは周産期異常、染色体異常、症候性の胎内感染などにみられ、遺伝性、内耳奇形では難聴の他に問題がないことが多い。CMV不顕性胎内感染でも合併症は多くはない。

II. 遺伝(子)性難聴

1. 難聴遺伝子 大雑把に、中等度以上の言語習得前難聴の50%は遺伝子が関与し、その70%は非症候群性で、その70~80%はARである⁸⁾。少子化国ではARは孤発が増し、非症候群性では

表2 地域の感音性難聴児の原因とその頻度(%)

報告者・報告年	難聴、聴力	遺伝性・その可能性	環境性、染色体異常など
Declauら ⁵⁾ 2008年 ベルギー、8年間 N=116名 (1)	両側 68名 一側 48名 ≥35 dB	<i>GJB2</i> 変異 13 家族歴あり 14 症候群性難聴 2 原因不明 45	周産期異常 11 CMV胎内感染 10 染色体異常 5
吉岡ら ⁶⁾ 2008年 神戸市、10年間 N=107名 (2)	両側のみ 良耳 ≥25 dB	家族歴あり 11 症候群性難聴 6 原因不明 31 内耳奇形 6	周産期異常 13 胎内感染 11 染色体異常 17 頭蓋顔面奇形など 6
Ogawaら ⁷⁾ 2007年 福島県 N=67名 (3)	両側 >90dB 36名 56-90 19名 20-55 8名	<i>GJB2</i> 変異 24 外~内耳奇形 4 原因不明 40	周産期異常 12 CMV胎内感染 15 染色体異常 4

(1) AABRによるスクリーニング。出生児の96%、87,000名の要精密検査児170名より診断。原因検索は87名に実施。

(2) 市の療育の必要性を評価した難聴児のほぼ全員(幼児通園施設を介した)。

(3) 福島医大耳鼻科と関連施設に平均5.7歳に療育・人工内耳手術等の目的で受診。

遺伝子検査しか診断手段はない。

難聴関連の遺伝子座は世界で AR 67個, AD 54個が知られ, 遺伝子として AR, AD それぞれ23個が同定され, ミトコンドリア遺伝子 (以下ミト遺) と少数のX連鎖性もある⁸⁾。

高頻度のものは限られ, 特に AD には世界で数家系の場合も多い。ごく大雑把に, AR は先天性・高度難聴の傾向があり, AD は多くは言語習得後に失聴し進行する⁸⁾。

日本人患者 (失聴も含む) では21個の原因遺伝子が確認され, *GJB2*, *SLC26A4*, *CDH23* 遺伝子とミト遺1555A→G 変異の頻度が高い (特に *GJB2*)^{8,9)}。*CDH23* の他は欧州など他の民族と共通のようだが, 前二者の変異箇所の分布には顕著な相違がある。変異を生じやすい共通の箇所があるのではなく, 集団内の突然変異がよく保たれたことを示す (founder effect; 創始者効果)。

2. 常染色体劣性遺伝 遺伝子に関る。しかし, 両親共に健聴で, 従来, 兄弟の発症まで知る術がない。

ヒトは誰しも AR 疾患の少なくとも数個の病的変異遺伝子を持つとされ, たまたま同じ変異を持つ配偶者と結ばれた時, 子供は1/4の確率で発症する。集団の2%が変異の保因者の場合, 出生1万に1例 (0.02×0.02×0.25) の確率になる。ただし, 同一変異の患者同士の子供は100%患者になる。

3. 複合ヘテロ接合体 AR の発症はホモ接合体の場合で, ヘテロは保因者である。しかし, 難聴遺伝子では, しばしば, 同じ遺伝子内の異なる病的変異のペアで発症する。*GJB2* 遺伝子の場合, すぐ近くの *GJB6* 遺伝子の大欠失との複合接合体もある。

理由の詳細は未解明で, 調節遺伝子の関与など

の推定がある。解釈には難聴の原因は他にないか, 集団の健聴者にその組合せはないかなど, 慎重を期す。確認された遺伝子変異の民族毎のデータベース化が必要である⁸⁾。

Ⅲ. *GJB2* 遺伝子変異 (13q11-12)

1. 最大の難聴遺伝子 *GJB2* 変異による難聴は全先天性難聴の10~30%, 非症候群性 AR 難聴の30%から最大50%を占める (ごく少数に症候群性や AD)。難聴遺伝子の多様性からみて驚くべき集中度である。

細胞間のイオンや小分子の通路を構成する gap junction $\beta 2$ 蛋白 (コネキシン26) をコードする。蝸牛内の繊維細胞や有毛細胞の支持細胞の細胞膜に発現し, 蝸牛内リンパ液の高 K^+ 濃度を維持する。音刺激の神経信号への変換時, K^+ は内リンパ液から有毛細胞に取り込まれるが, 通路の働きで再び内リンパ液へリサイクルされる。通路の障害で K^+ 濃度が維持されないと神経信号をつくれない。

2. 遺伝子型と表現型 多くの *GJB2* 変異のうち病的変異は世界で100以上ある⁸⁾。病的変異には不活性変異 (別名 truncating (短縮); 不安定で短い蛋白質ができ機能できない; ナンセンス変異, フレームシフト変異など) と非不活性変異 (蛋白質の立体構造がくずれ機能が低下する; ミスセンス変異) がある。

表3に主に欧州系民族の *GJB2* 変異の遺伝子型と平均聴力の分布を示す。不活性変異である35 delG に関る遺伝子型は87%を占める。

3. 大雑把な原則と多様性 不活性変異同士のホモ・複合ヘテロ接合で高~重度, 非不活性変異同士では軽~中等度, 不活性と非不活性の複合ヘテロではその中間の重症度の傾向がある。

表3 1,531名の *GJB2* 遺伝子変異による難聴者 (欧州起源民族が90%) の遺伝子型と平均聴力の分布 (%)

遺伝子型	対象	重度>90dB	高度>70dB	中等>40dB	軽度>20dB
35delG ホモ接合 1)	58%	64	25	10	1
35delG と非不活性変異との複合ヘテロ 2)	14%	24	10	29	37
非不活性変異のホモまたは複合ヘテロ	6%	13	8	26	53

Snoeckx らの世界多施設研究、2005 年より¹⁰⁾

- 1) 35delG と他の不活性変異との複合ヘテロ接合 (15%) も同様の分布。他の不活性変異のホモまたは複合ヘテロ接合 (4%) も同様。
- 2) 35delG 以外の不活性変異と非不活性変異との複合ヘテロ (3%) も同様。

しかし、遺伝子型から重症度の断定はできず、同じ型の兄弟間でもしばしば相違する (兄弟49組中18組¹¹⁾など)。調節遺伝子や環境の影響の推論がある。

4. 安定性 *GJB2* 関連難聴は普通、先天性で進行しない^{2,10)}。しかし、新スクをパスした後の診断例もあり、遅発例は1~5%ありうる²⁾。20%前後が進行した報告もある^{11,12)}。

5. 日本人 235 delC など不活性変異5種とV37I など非不活性変異8種が知られ、35 delGの検出はない^{8,9)}。

Oguchi ら¹³⁾は *GJB2* 変異60名に18通りの遺伝子型を認め、平均聴力は同一型でも個々で異なるが、やはり、第3項の原則を観察した。235 delC のホモ接合11名の101±21 dB を含む不活性変異同士の接合30名の平均は88 dB, 非不活性変異同士の接合11名の平均は47 dB であった。

6. 民族とキャリアー率 最も高頻度の不活性変異は、欧州起源の民族は35 delG, 東アジア系は235 delC, 東欧一円よりイスラエルに移住したAshkenazi 系ユダヤ人は167 delT であり、互いに排他的である。保因者率はそれぞれ2~4%, 1~2%, 7.5%になる¹⁰⁾。

他の *GJB2* の変異の分布にも民族特異性があり、V37I は東アジア系 (特に台湾) に多い。

IV. *GJB2* 遺伝子変異と人工内耳手術

1. 感音機構と聴覚的処理 聴覚系は伝音機構と感音機構からなる。後者はさらに内耳 (音を神経の電気信号に変換する), 聴覚伝道路 (神経の信号を分析しながら中枢に伝える), 聴覚・言語中枢 (音の感覚を生じ認知する) からなる^{14p144)}。

言語理解のための語音処理は1) 検知 (聞こえる), 2) 弁別・識別 (聴く), 3) 聴覚的理解の段階を経る^{14p85)}。

新スクは主に「内耳・音の検知」の障害を検出する。しかし、周産期の低酸素症による感音性難聴 (以下 SNHL) などは、内耳より中枢にも問題を伴うことが少なくない。

人工内耳 (cochlear implantation, 以下 CI) は内耳限定の障害なら軽度難聴者 (25~30 dB) の閾値が保証されるはずである。しかし、無症候性 SNHL と考えられても CI 手術後に期待した語音聴取能力や音声言語能力が得られない場合があり、個人差が出る。

2. 幼小児の人工内耳手術 CI は信号処理装置, 体外送信・体内受信装置, 蝸牛内埋め込み電極からなる。マイクからの音情報を分析, 受信装置に電磁誘導で伝送, 電極に刺激パルスを出力し聴神経を直接刺激する¹⁵⁾。

小児では、両耳とも平均聴力90 dB以上の重度難聴で6ヶ月以上の補聴器装用で効果が出ず、保護者が聴覚活用の言語獲得を選択する場合に適応となる(手話主体の選択もある)。

早期実施の方が言語性IQは高くなる傾向にある¹⁵⁾。また、新スクにより年少よりCIの対象と判定でき、希望者も増してきた。技術の向上もあり適応年齢は下げられ、2006年より1歳6ヶ月以上である(米国は12ヶ月以上)。

3. 手術候補児 術後の成績の個人差には手術年齢、言語環境、教育法などの要因が関るが、知的能力の影響が大きい¹⁶⁾。

難聴児の知能は非言語性(動作性)でみる。これを言語性と区別する検査として4歳未満では新版K式発達検査などがあるが、4～6歳のWPPSIや7歳以降のWISC-III検査と比べ不十分で低年齢ほど難しい。

原因診断から術後成績を予測する研究が進行している。*GJB2* 遺伝子の発現はほぼ内耳に限局し、変異があっても内耳より中枢の聴覚機構は無傷と考えられる。実際、この難聴では成績は良好である¹⁷⁾。問題が難聴だけの場合も*GJB2* 変異と同様に良好とも報告されるが^{18,19)}、これらの多くも他の遺伝子変異の可能性があり、台湾では*SLC26A4* 関連難聴が多い²⁰⁾。

4. auditory processing disorder 正常聴覚でも音の種類、識別、意味理解、言語理解の過程に問題があると正常な言語能力が得られない。注意、記憶、語彙、概念化など高次脳機能が関連するが、低年齢での判定は困難になる。

GJB2 変異はこれらの問題も伴わない可能性が高く²²⁾、CI術後の読み能力も良い²³⁾。

5. 付記 auditory neuropathy では検知聴力は様々だが、これが良好でも語音理解は障害さ

れる²⁴⁾。内有毛細胞、シナプス、蝸牛神経の障害があるが、前二者では手術後の言語成績は良いと推定される^{14p48)}。

側頭骨の画像診断で難聴児の20%以上が前庭水管拡大も含め何らかの内耳異常を認め^{2,15)}、症候群性の場合もある。*GJB2* 変異患児の所見は大半が正常との報告がある¹²⁾。内耳スペースが小さいと十分な電極を挿入できず、蝸牛神経(MRIで描出可)の形成不全も伴いやすく術後成績は不良になる^{13p78,15,20)}。

V. 他の遺伝子変異と言語習得前難聴

1. *CDH23* 遺伝子変異 (10q21-q22) 日本人に多く先天性難聴の5～10%を占めうる⁹⁾。非症候群性・ARで、有毛細胞の感覚毛を連結する蛋白をコードする。蛋白質変化の大きい場合には網膜変性もきたす(Usher症候群)。

2. *SLC26A4* (PDS) 遺伝子変異 (7q31) 言語習得前に難聴になるが出生時の発症は1/3程である。乳幼児期は軽～中等度のことが多い。多くは進行し、聴力の変動が大きい。前庭水管拡大を伴う。甲状腺腫を約30%にみるが多くは思春期以降である(Pendred症候群)^{8,9)}。蝸牛内では外ラセン細胞に発現し陰イオン・水(甲状腺ではヨード)の輸送に関する⁸⁾。

3. ミトコンドリア遺伝子1555A→G 変異 母系遺伝である。多くは言語習得後失聴であるが、アミノ配糖体抗生物質に易感受性で、投与により発症が早まり高度になる⁸⁾。

三者とも高度難聴ではCIの良い適応となる。

VI. 分子遺伝学・生物学的スクリーニング

1. 難聴診断時 特にリスク因子がなく新スクを通して難聴と判明した時、近い将来には原因診

断を行うことが普通になる。

保護者の納得に加え、聴力の経過、CIなど治療方針の決定、遺伝カウンセリング、合併症の情報が得られ、予防の方策に繋がらう。

遺伝子変異の臨床的スクリーニングには直接シーケンス法ではなく、既知の多くの遺伝子の多数の変異の同時・迅速検査の必要があり、インベーター法(宇佐美ら^{8,9)})やマイクロアレイ法²⁵⁾が開発された。変異の民族特異性を把握し実施する。日本人難聴者では9遺伝子の計42変異の検査で全体の30%、遺伝性難聴の60%が診断可能と推定されている。

2. 新生児期 新スクに原因診断を併施する構想もある^{2,3)}。遅発性難聴を検出すると共に新生児

難聴の原因診断になる。検体は新生児のガスリー用濾紙血(臍帯も可?)で項目数は限られる。

米国では *GJB2* と *SLC264A* 遺伝子の主要変異、ミト遺1555A→G変異、CMVの4項目の検査で、先天性難聴の少なくとも40%の即時原因診断と、遅発性難聴の約60%の発症前診断が可能と推定されている^{2,3)}。

おわりに

新スクがスタートしてまもないが、難聴の原因診断に関する研究も進展が著しい。カウンセリング、治療法の選択、予防手段の探求等、臨床に直結する。遺伝子変異による言語習得前難聴に関し概要を述べた。

文 献

- 1) 泉 信夫: 新生児聴覚スクリーニング—要精密検査児の母を支える—。島根医学 29: 9-16, 2009
- 2) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening — A silent revolution. N Engl J Med 354: 2151-2164, 2006
- 3) Nance WE et al: Importance of congenital cytomegalovirus infections as a cause for pre-lingual hearing loss. J Clin Virol 35: 221-225, 2006
- 4) Joint Committee on Infant Hearing: Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Pediatrics 120: 898-921, 2007
- 5) Declau F et al: Etiologic and audiologic evaluations after universal neonatal hearing screening: Analysis of 170 referred neonates. Pediatrics 121: 1119-1126, 2008
- 6) 吉岡三恵子, 内藤 泰: 最近10年間の感音難聴児の病因と発症率について。日本小児科学会雑誌 112: 1813-1817, 2008
- 7) Ogawa H et al: Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: Independent impact of congenital cytomegalovirus infection and *GJB2* mutations. J Infect Dis. 195: 782-788, 2007
- 8) 宇佐美真一(編): きこえと遺伝子, 難聴の遺伝子診断と遺伝カウンセリング, 金原出版, 2006
- 9) Usami SI et al: The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. Acta Oto-laryngol 128: 446-454, 2008
- 10) Snoechx RL et al: *GJB2* mutations and degree of hearing loss: A multicenter study. Am J Hum Genet 77: 945-957, 2005
- 11) Marlin S et al: *GJB2* and *GJB6* mutations. Genotypic and phenotypic correlations in a large cohort of hearing-impaired patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 131: 481-487, 2005
- 12) Lee KH et al: Audiologic and temporal bone imaging findings in patients with sensorineural hearing loss and *GJB2* mutations. Laryngoscope 119: 554-558, 2009
- 13) Oguchi T et al: Clinical features of patients with *GJB2* (connexin 26) mutations: Severity of hearing loss is correlated with genotypes and protein expression patterns. J Hum Genet 50: 76-83, 2005
- 14) 加我君孝(編): 新生児聴覚スクリーニング. 早期発

- 見・早期教育のすべて, 金原出版, 2005
- 15) 加我君孝 ほか: 幼小児の人工内耳手術—先天性および後天性高度難聴児に聴覚を回復させる新しい医療—, 小児科 49: 1751-1758, 2008
 - 16) Pyman B et al: The development of speech perception in children using cochlear implants: Effects of etiologic factors and delayed milestones. *Am J Otol* 21:57-61, 2000
 - 17) Matsushiro N et al: Successful cochlear implantation in prelingual profound deafness resulting from the common 233 delC mutation of the *GJB2* gene in the Japanese. *Laryngoscope* 112: 255-261, 2002
 - 18) Cullen RD et al: Cochlear implantation for children with *GJB2*-related deafness. *Laryngoscope* 114: 1415-1419, 2004
 - 19) Taitebaum-Swead R et al: Connexin-associated deafness and speech perception outcome of cochlear implantation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 495-500, 2006
 - 20) Wu CC et al: Predominance of genetic diagnosis and imaging results as predictors in determining the speech perception performance outcome after cochlear implantation in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162: 269-276, 2008
 - 21) National Institute on Deafness and Other Communication Disorders: Auditory processing disorder in children. www.nidcd.nih.gov/health/voice/auditory.asp
 - 22) Kawasaki A, Fukushima K et al: Using assessment of higher brain functions of children with *GJB2*-associated deafness and cochlear implants as a procedure to evaluate language development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70: 1343-1349, 2006
 - 23) Bauer PW et al: The effect of *GJB2* allele variants on performance after cochlear implantation. *Laryngoscope* 113: 2135-2140, 2003
 - 24) National Institute on Deafness and Other Communication Disorders: Auditory neuropathy. [www.nidcd.nih.gov/health/hearing/neuropathy, asp](http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/neuropathy.asp)
 - 25) Siemering K et al: Detection of mutations in genes associated with hearing loss using a microarray-based approach. *J Mol Diagn* 8: 483-489, 2006