

OVATKO PERIYTYVÄT SAIRAUDET VÄLTETTÄVISSÄ?

Pertti Aula

Vaikka periytyvät sairaudet ja synnynnäiset kehityshäiriöt ovat olleet tunnettuja jo lääketieteen historian alkua ajoista, vasta parin viimeisen sukupolven aikana niistä on tullut kansanterveyden kannalta tärkeä ryhmä. Synnynnäiset kehityshäiriöt ovat nykyään tärkein lasten ja nuorten kuolinsyy. Noin puolet yliopistollisten lastensairaaloitten potilaista potee yksinomaan tai pääasiallisesti perintötekijöistä aiheutuvia sairauksia (Oakley 1981). Tämä ei johdu mutaatioiden tai teratogeenisten vaikutusten lisääntymisestä vaan infektio- ja ravitsemushäiriöiden vähenemisestä ehkäisyn ja hoidon kehittymisen avulla. Luonnontieteiden ja lääketieteen kohutuimmat edistysaskeleet kuluvan vuosikymmenen aikana on saavutettu molekyylibiologian ja geeniteknikan alalla. Geenit eivät enää ole abstrakteja toiminnallisia käsitteitä vaan yksityiskohtaisesti tunnettuja DNA-molekyylin osasia, joiden välityksellä geneettinen tieto siirtyy sukupolvesta toiseen (ks. Kontula, tässä numerossa). Tätä taustaa vasten on mielenkiintoista tarkastella, voidaanko perinnöllisiä sairauksia ja synnynnäisiä kehityshäiriöitä estää lääketieteen vanhoilla ja uusilla keinoilla.

Periytyvät sairaudet jaetaan kolmeen ryhmään: yhden geenin mutaatioihin, kromosomimutaatioihin ja monitekijäisesti (polygeenisesti) periytyviin kehityshäiriöihin.

Yhden geenin taudit

McKusickin periytyvien sairauksien luettelossa mainitaan 3 368 yhden geenin mutaatiosta aiheutuvaa ihmisen sairautta tai fenotyyppistä ominaisuutta (McKusick 1983). Näiden tautien tutkimuksissa geeniteknikka on tuonut esille uusia käsityksiä geenin sekä normaalista että epänormaalista rakenteesta ja toiminnasta (ks. Kontula, tässä numerossa).

Autosomisesti resessiivisesti periytyvissä taudeissa muuttunut perintötekijä on useimmiten siirtynyt sairaalle yksilölle hänen terveiltä taudinkantajavanhemmiltaan ja uusien mutaatioiden merkitys on varsin pieni. Sen sijaan X-kromosomisesti ja autosomisesti dominantisti periytyvissä taudeissa osa tautitapauksista johtuu uudesta mutaatiosta. Uusien mutaatioiden osuus on sitä suurempi, mitä voimakkaammin sairaus heikentää yksilön lisääntymiskykyä. Se saattaa kaikkein vaikeimmissa taudeissa olla lähes 100 %, esimerkkinä akondroplasia.

Olisiko mahdollista vähentää mutaatiofrekvenssiä tai estää sen kasvaminen? Kysymys on erittäin ajankohtainen nyt, kun keskustelu ydinvoimasta on vilkkaimmillaan eri puolilla maailmaa. Ydinvoimaloita vastustaessaan ihmiset pelkäävät juuri säteilyn perintötekijöitä muuttavaa vaikutusta. Toistaiseksi ei vali-

tettavasti kuitenkin ole käytettävissä yleispätevää menetelmää ihmisen eri solujen mutaatioiden osoittamiseksi. Tulevaisuudessa yhdistelmä-DNA-menetelmät ehkä tarjoavat keinot mutaatioiden osoittamiseen suoraan DNA:n tasolla. Tällöin säteilyyn ja mahdollisiin muihin mutageenisiin tekijöihin voidaan suhtautua ja varautua asiantuntevasti tunteenomaisen pelon sijasta.

Heterotsygoottiseulonta. Useiden resessiivisten tautien kantajat voidaan tunnistaa laboratoriotutkimuksilla mittaamalla geenituotteen, tavallisimmin entsyymien, aktiivisuus tai osoittamalla geenivirhe suoraan DNA:ssa yhdistelmä-DNA-menetelmien avulla. Kahden taudinkantajan muodostaman »riskiparin» tunnistuksella ja sopivan reproduktiivisen vaihtoehdon valinnalla voidaan tautitapausten määrää vähentää. Paras osoitus tästä on Tay-Sachsin taudin heterotsygoottien seulonta Pohjois-Amerikan juutalaisväestössä, jossa taudinkantajia on todettu olevan noin suhteessa 1 : 27. Kahden tunnistetun taudinkantajan mahdollisuudet välttää sairaan lapsen saaminen ovat pidättyä hankkimasta lasta, vieraalla spermalla hedelmöittäminen tai sikiödiagnosi ja sitä seuraava raskauden keskeytys. Hankkeen onnistumista kuvaavat parhaiten tiedot Tay-Sachsin tautia sairastavien lasten lukumäärän vähenemisestä viidennekseen odotusarvosta seulonnan kohteena olleessa väestön osassa (Kaback 1984). Vuoteen 1982 mennessä oli tutkittu yli 400 000 henkilöä. Samanlaisia tuloksia on saavutettu Sardiniassa beetatalassemian heterotsygoottiseulonnan, sikiödiagnostiikan ja raskauden selektiivisen keskeyttämisen avulla (Cao ym. 1982). Näiden kahden taudin geenifrekvenssit kyseisissä väestöissä ovat kuitenkin poikkeuksellisen suuret (Sardiniassa beetatalassemian kantajia on noin 10 %). Useimmissa resessiivisesti periytyvissä sairauksissa geenifrekvenssi on kuitenkin niin pieni (alle 1 %), ettei koko väestön heterotsygoottiseulonta ole tarkoituksenmukaista, vaikka tarpeelliset menetelmät oli-

sivatkin käytettävissä. Tämä koskee myös suomalaisten resessiivisiä sairauksia. Ainoastaan aspartyyli-glukosaminurian (AGU) kantajien seulonta Pohjois-Suomessa voisi olla toteuttamiskelpoinen hanke, koska taudinkantajia on kyseisessä väestöosassa verraten paljon, noin suhteessa 1 : 40 (Aula ym. 1986) ja taudin sikiödiagnosin mahdollisuus on olemassa (Aula ym. 1984). Toisen »suomalaisen» lysosomaalisen kertymäsairauden, Sallan taudin, yleisyys pohjoissuomalaisessa väestössä on suunnilleen saman suuruinen kuin AGU:n, mutta taudinkantajien tunnistamiseen ei tois- taiseksi ole menetelmiä.

Sikiödiagnostiikka hallitsi lääketieteellisen genetiikan tutkimusta ja käytäntöä 1970-luvun alkupuolella samalla tavalla kuin DNA-tutkimukset nyt. Sikiödiagnostiikka poisti »geneettisen ruletin» pelaamisen niissä perheissä, joissa esiintyi jokin tutkimukseen soveltuva perinnöllinen sairaus. Riskistä huolimatta perheet uskaltavat suunnitella ja hankkia uusia lapsia sikiötutkimukseen ja mahdolliseen raskauden keskeytykseen turvautuen.

Tähän mennessä on kuvattu yli 200:n yhden geenin mutaatiosta aiheutuvan perinnöllisen taudin sikiödiagnosin mahdollisuus (Desnick ym. 1985). Sikiötutkimuksista valtaosa on tehty toisen raskauskolmanneksen aikana viljelemällä lapsivesinäytteestä otettuja soluja. Tavallisesti diagnosi on tehty taudille spesifisen entsyymimäärityksen avulla tai osoittamalla suoraan lapsivedestä kyseiselle taudille tyypillinen muutos. Jälkimmäisen ryhmän hyvänä esimerkkinä on suomalais-tyyppinen synnynnäisen nefroosin sikiödiagnosi alfafetoproteiinin määrityksen avulla (Seppälä ym. 1976). Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (8.—10. raskausviikolla) otetun istukan korionvillusten näytepalan tutkiminen on nykyään syrjäyttämässä lapsivesitutkimuksia erityisesti yhden geenin sairauksia haettaessa (Ämmälä ja von Koskull 1986). Villusnäyte on yleensä riittävän suuri käytettäväksi sellaisenaan diagnostisiin määrityksiin.

Villusbiopsian etuna lapsivesitutkimukseen verrattuna on sen ajoitus, sillä tutkimustulos on valmis jo 10. raskausviikolla eli 2 1/2 kuukautta ennen lapsivesitutkimuksen tulosta. Mahdollisessa keskeytystapauksessa ero on erittäin merkittävä sekä äidin psyyken että toimenpiteen haittavaikutusten kannalta.

Yhdistelmä-DNA-menetelmät soveltuvat hyvin sikiön periytyvän taudin osoittamiseen sekä lapsiveden viljellyistä soluista että erityisesti istukan näytepalasta. Ne ovat tuoneet sikiödiagnostiikan piiriin suuren joukon sellaisia tauteja, joissa entsyymihäiriö tai muu geenituotteen virhe on tuntematon.

Periytyvä tauti tunnistetaan sikiönäyttees-tä useimmissa tapauksissa tautigeenin ja jonkin tunnetun geenikoettimen kytkennän avulla DNA:n polymorfismin (RFLP) perusteella ja vain harvoissa taudeissa ns. suorien menetelmien avulla (Palotie ja Onnela 1985). DNA-tutkimusten sovellukset sikiödiagnostiikassa ovat toistaiseksi suurelta osin keskittyneet X-kromosomiin kytkeytyviin sairauksiin, joista ennen kaikkea mainittakoon Duchennen lihasdystrofia (Lindlöf ym. 1985). Sitä mukaa kuin uusia geenikoettimia tuotetaan ja tautigeenien kytkentöjä osoitetaan, yhä useamman autosomisesti periytyvän taudin DNA-tutkimus tulee mahdolliseksi ja sikiötutkimuksiin sovellettavaksi. Yhdistelmä-DNA-menetelmiä arvioitaessa on otettava huomioon, että etenkin RFLP-analytiikka vaatii aina useiden perheenjäsenten tutkimista. Tähän tulisiikin varautua keräämällä etukäteen näytteitä varastoon (veren valkosoluja —20°:ssa). DNA-menetelmiä käytettäessä on myös otettava huomioon geneettinen heterogeenisuus: eri perheissä sama tauti saattaa olla eri mutaation aiheuttama.

Jo nyt pitäisi pohtia, minkälaisissa taudeissa sikiödiagnoosi on suotavaa ja oikeutettua. Tähän saakka ongelma ei ole ollut kovin tärkeä, koska menetelmiä on käytännöllisesti katsoen ollut käytettävissä vain sellaisten tautien osoittamiseen, jotka aiheuttavat vaikeaa

hoitamatonta kehitysvammaisuutta. Pahoja eettisiä pulmia tulevat tuottamaan esimerkiksi kystinen fibroosi ja Huntingtonin tauti, sillä näitä sairauksia potevat voivat elää täysin terveinä 40 vuotta, tai perheellinen hyperkolesterolemia, jossa heterotsygootit sairastuvat keskimäärin 30—40 vuoden iässä koronaaritautiin, joka sekin on hoidettavissa.

Hedelmöityksen uudet keinot. Tarjoaako in vitro -fertilisaatio mahdollisuuksia mutaatioiden osoittamiseen tai kenties korjaamiseen kehityksen ensivaiheissa? Mutaation osoittamisen edellyttäisi geenivirheen tutkimista DNA-menetelmien avulla muutamasta alkion solusta. Jos geenivirhe todetaan, alkioita ei siirrettäisikään äidin kohtuun tai sitten havaittu virhe yritettäisiin korjata. Toistaiseksi tämä ei ole ollut mahdollista. Käypää hoitoa sen sijaan on hedelmöitys vieraalla spermalla autosomisesti resessiivisesti periytyvän taudin estämiseksi perheissä, joissa molemmat vanhemmat ovat taudinkantajia. Menetelmää on käytetty Suomessakin. Se soveltuu etenkin sellaisiin tauteihin, joissa sikiödiagnoosin mahdollisuutta ei ole (esimerkiksi seroidilipofuskinosis ja spinaalinen lihasatrofia).

Yhden geenin mutaatiosta aiheutuvien sairauksien ehkäiseminen on vaikeata väestössä, mutta yksittäisten riskiperheiden osalta se voi onnistua. Suomalaisten geeniperintöön kuuluvien resessiivisten sairauksien määrä ilmeisesti vähenee seuraavien sukupolvien aikana. Tämä ei kuitenkaan johdu lääketieteen kehityksestä vaan siitä, että väestöisolaatteihin perustuneet geenirikastumat ovat purkautuneet tai purkautumassa. Geenifrekvenssit vähenevät tasolle, jossa homotsygootteja syntyy vain äärimmäisen harvoin.

Kromosomimutaatiot

Trisomia eli yhden kromosomin ylimäärä on ihmisen tavallisin mutaatio. On arvioitu, että jopa 10 % hedelmöitetystä munasolusta olisi trisomisia tai muuten kromosomistol-

taan poikkeavia. Valtaosa näistä raskauksista johtaa spontaaniin keskenmenoon, ja elävänä syntyneistä lapsista vain 0.5 %:lla on kromosomipoikkeavuus. Vain kolme 22 mahdollisesta autosomisesta trisomiasta esiintyy vastasyntyneillä: 21-trisomia eli Downin oireyhtymä ja paljon harvinaisemmat 13- ja 18-trisomiat. Näiden lisäksi tunnetaan joukko sukupuolikromosomien X ja Y ylimäärätiloja (XXX, XXY ja XYY), jotka tavallisesti eivät aiheuta mitään somaattisia poikkeavuuksia Klinefelterin oireyhtymää (XXY) lukuun ottamatta.

Mikä sitten aiheuttaa trisomian, ja voidaan-ko sen syntyyn vaikuttaa? Trisomia johtuu munasolun tai siittiön meioosissa tapahtuvasta kromosomien virheellisestä jakautumisesta. Virhe voi tapahtua kumman tahansa meiootisen jakautumisen yhteydessä. Naisen ikä korreloi selvästi jakautumishäiriön yleisyyteen ja siten trisomisten raskauksien määrään. Epidemiologisten tutkimusten perusteella ympäristötekijöillä, infektiolla tai muilla ulkoisilla tekijöillä ei tiedetä olevan osuutta trisomioiden synnyssä. Niiden yleisyys on hämmästyttävän samansuuruinen eri puolilla maailmaa. Kromosomimutaatioiden perussyyn ehkäisymahdollisuudet ovat täten toistaiseksi melko vähäiset.

Äidin iän voimakasta vaikutusta trisomian syntyyn voidaan käyttää hyväksi kromosomimutaatioiden estämisessä. Jos naiset synnyttäisivät lapsensa alle 30-vuotiaina, trisomioita syntyisi lähes 60 % vähemmän. Totalitaarisessa yhteiskunnassa tähän saatettaisiin päästä. Ehkäpä Kiinassa harjoitettavaan tiukkaan syntyvyyden säätelyyn voitaisiin liittää määräyksiä myös äidin iän suhteen, mutta vapaissa yhteiskunnissa asiaa ei ole mahdollista hoitaa hallinnollisin keinoin. Suomessa 35:tä vuotta vanhempien synnyttäjien osuus on jopa lisääntynyt.

Äidin iän merkitys trisomian synnyssä on johtanut siihen, että arviolta 80 % kaikista sikiödiagnostisista tutkimuksista tehdään äidin

korkean iän vuoksi. Raskaus voidaan sitten keskeyttää, jos kromosomipoikkeavuus havaitaan. Vaikka suomalaisista synnyttäjistä vain joka kymmenes on täyttänyt 35 vuotta, heille syntyy (tai heidän sikiöllään todetaan) noin 40 % kaikista trisomioista. Teoreettisesti kaikki trisomiat ja muutkin kromosomipoikkeavuudet voidaan todeta raskauden aikana sikiön kromosomimääritysten avulla. Näytteenottoon liittyvien riskien, tutkimusten työläyden ja suurten kustannusten sekä eettisten näkökohtien vuoksi tämä ei kuitenkaan ole käytännössä mahdollista.

Asiaa jouduttaneen arvioimaan uudelleen silloin, kun trisomia voidaan osoittaa yksinkertaisin koejärjestelyin yhdistelmä-DNA-menetelmien avulla käyttäen esimerkiksi 21-kromosomille spesifistä geenikoetinta. Myös automatisoitu kromosomianalyysi on yli 20 vuoden kehitysvaiheen jälkeen vihdoin lunastamassa siihen kohdistettuja toiveita. Sen laajan käytön esteenä lienevät enää vain suuret kustannukset — yhden laitteen hinta on yli miljoona markkaa.

Jos perheessä todetaan kromosomien rakenteellinen poikkeavuus (tavallisimmin translokaatio), sikiötutkimukset ovat yhtä tärkeitä kuin yhden geenin sairauksissa. Koska vaikeasti sairaan lapsen saamisen todennäköisyys on suuri (5—20 %), nämä perheet eivät uskalla suunnitella uutta lasta ilman sikiötutkimuksia.

Monitekijäiset kehityshäiriöt

Elävänä syntyneistä lapsista noin 2 %:lla on merkityksellinen synnynnäinen kehityshäiriö. Osa näistä (noin 12 %) on yhden geenin mutaatioiden tai kromosomimuutosten ja osa (3—4 %) tunnettujen ulkoisten teratogeenisten tekijöiden aiheuttamia (ks. Saxén, tässä numerossa) mutta enemmistö ns. monitekijäisesti periytyviä tai syntyvaltaan tuntemattomia. Tähän ryhmään kuuluvat monet rakenteelliset epämuodostumat ja kehityshäiriö-

oireyhtymät, kuten synnynnäiset sydänviat, huuli-suulakihalkiot, lonkkaluksaatio ja anenkefalia-meningomyeloseleoireyhtymä. Nämä esiintyvät suvuittain ja kertyvät tiettyihin väestöryhmiin. Perintötekijöiden luonnetta tai niiden vaikutustapoja ei tunneta eikä myöskään ulkoisten tekijöiden osuutta häiriöiden synnyssä. Mahdollisuudet kehityshäiriöiden ehkäisyyn ovat siksi hyvin huonot. Diabetesta sairastavien äitien lasten epämuodostumafrekvenssiä voidaan kuitenkin vähentää tehokkaalla hedelmöitystä edeltävän vaiheen ja raskauden aikaisen diabeteksen hoitoa (Ylinen ym. 1984). Niin ikään on väitetty, että äidin monivitamiinihoito, erityisesti foolihappohoito ennen hedelmöitystä vähentäisi englantilaisessa väestössä anenkefalian ja meningomyeloseleen määrää (Lawrence 1984).

Sikiökautisen keskushermostokanavan sulkeutumishäiriöstä syntyvä anenkefalia-meningomyeloseleoireyhtymä voidaan raskauden aikana todeta lapsiveden ja äidin veren alfafetoproteiinin pitoisuuden suurenemisen perusteella. Tämän vuoksi lähes koko synnyttäväväestö seulotaan Brittein saarilla (Report of the UK Collaborative Study 1977). Seulonnan tulos osoittaa, että noin 80 % anenkefaliapina bifida -tapauksista paljastuu tutkimuksissa ja että väärin positiivisten löydösten määrä on hyvin pieni (Wald ja Cuckle 1984). Suomessa olot ovat AFP-seulonnan kannalta hyvin erilaiset, sillä keskushermostoputken sulkeutumishäiriöt ovat hyvin harvinaisia (0.3—0.4/1 000). Merkitystä on taas sillä, että synnynnäistä nefroosia sairastavat sikiöt voidaan tunnistaa AFP-seulonnan avulla (Ryynänen 1983). Nykyisin AFP-seulonta on käytössä neljän läänin (Kuopion, Pohjois-Karjalan, Keski-Suomen ja Mikkelin) alueella ja kattaa siten lähes neljänneksen synnyttäjistä. AFP-seulonnan arvoa saattavat lisätä vielä viimeaikaiset havainnot, joiden mukaan trisomisissa raskauksissa äidin veren AFP-pitoisuus on keskimääräistä pienempi (Cuckle ym. 1983).

Koska kaikututkimuslaitteistot ovat jatkuvasti parantuneet, yhä useammalla sikiöllä havaitaan jokin rakenteellinen poikkeavuus tai ainakin sellaista epäillään. Joskus havaittu poikkeavuus on riittävän selvä yksityiskohtaisen taudinmäärityksen tekemiseen, kuten Meckelin oireyhtymässä. Näin ei kuitenkaan läheskään aina käy, vaan tarvitaan runsaasti lisätutkimuksia sikiön poikkeavuuden selvittämiseksi. Tämä on välttämätöntä, jotta perheen kanssa neuvottelemalla löydettäisiin paras tapa hoitaa raskaus.

Sikiön hoito

Lääketieteen yleisten tavoitteiden mukaan sikiölääketieteen tavoitteena on sairauden toteamisen ja ehkäisyn lisäksi havaitun häiriön hoito tai korjaaminen. Synnynnäisen kehityshäiriön sikiökautisen hoidon mahdollisuuksista on viime aikoina puhuttu paljon, mutta tulokset eivät ole olleet erityisen lupaavia (Simpson ja Golbus 1985). Parhaita sikiön hoidon tuloksia on saavutettu verenvaihdon avulla vaikeassa reesusimmunisaatiossa (Liley 1963). Sikiön hydrokefaluksen tai virtsateiden tukkeuman kirurgista korjaamista on kokeiltu erityyppisten sunttilaitteistojen avulla. Painetta vähentämällä on pyritty ehkäisemään sikiökehityksen aikaisia kudოსvaurioita. Tulokset olivat kuitenkin siksi huonot, että hoitokokeilusta on lähes kokonaan luovuttu. Sikiön aineenvaihdunnan sairauksia on myös hoidettu lääkkeillä: metyyylimalonihappovirtsaisuutta antamalla äidille B₁₂-vitamiinia ja karboksyylaasin puutosta biotiinilla (ks. Simpson ja Golbus 1985). Vastasyntyneen lapsen sairauden hoito korjaamalla geenivirhe yhdistelmä-DNA-menetelmien avulla on vielä etäämpänä tulevaisuudessa (ks. Kontula, tässä numerossa).

Lopuksi

Molekyylibiologian ja DNA-tutkimusten nopea edistyminen on tehnyt mahdolliseksi

nähdä periytyvän taudin synty ja kehittyminen tapahtumaketjuna DNA-molekyylin muutoksesta valkuaisainesynteesin kautta potilaan oireisiin. Tämän prosessin yksityiskohdainen selvittäminen on avannut uusia mahdollisuuksia periytyvien tautien toteamiseen,

ehkäisemiseen ja tulevaisuudessa toivottavasti myös hoitoon. Samanaikaisesti on kuitenkin paljastunut, että ihmisen genomien monimutkaisuus sisältää lähes rajattomasti virhemahdollisuuksia, joita on mahdotonta ennakoita tai ehkäistä.

Kirjallisuutta

- Aula P, Rapola J, von Koskull H, Ämmälä P: Prenatal diagnosis and fetal pathology of aspartylglucosaminuria. *Am J Med Genet* 19: 359—367, 1984
- Aula P, Renlund M, Raivio K O: Screening of inherited oligosaccharidurias among mentally retarded patients in Northern Finland. *J Ment Defic Res* 1986 (painossa)
- Cao A, Furbetta M, Galanello R, ym.: Kirjassa: Birth defects, orig. article series. Toim. A Cao, C Ugo, P T Rowley. Vol. 18, nro 7. Alan Riss, New York 1982
- Cuckle H S, Wald N J, Lindenbaum R H: Maternal serum alpha-fetoprotein measurement; a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1: 929, 1984
- Desnick R J, Grabowski G A, Hirschhorn K: Prenatal metabolic diagnosis. A compendium. Kirjassa: Human prenatal diagnosis, s. 59—108. Toim. K Filkins, J F Russo. Marcel Dekker, New York 1985
- Kaback M M: The utility of prenatal diagnosis. Kirjassa: Prenatal diagnosis, s. 1—12. The Royal College of Obstetricians and Gynecologists, London 1984
- Lawrence K M: Prevention of neural tube defects. Kirjassa: Prenatal diagnosis, s. 261—277. The Royal College of Obstetricians and Gynecologists, London 1984
- Liley A W: Intrauterine transfusion of fetus in haemolytic disease. *Br Med J* 2: 1107—1109, 1963
- Lindlöf M, Ämmälä P, Somer H, ym.: Duchennin lihasdystrofian diagnostiikka yhdistelmä-DNA-menetelmin. *Duodecim* 101: 2184—2191, 1985
- McKusick V A: Mendelian inheritance in man. 6. painos. The Johns Hopkins University Press, Baltimore 1983
- Oakley G P: Incidence and epidemiology of birth defects. Kirjassa: Genetic issues in pediatric and obstetric practice s. 25—44. Toim M M Kaback. Year Book Medical Publishers, Chicago 1981
- Palotie L, Onnela M-L: RFLP — tie suoraan geenitason diagnoosiin. *Duodecim* 101: 2171—2182, 1985
- Report of the U.K. Collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural tube defects. *Lancet* 1: 1323—1329, 1977
- Ryynänen M: Sikiön kehityshäiriöiden seulonta alfa-fetoproteiinitutkimuksen avulla. *Duodecim* 102: 80—83, 1986
- Seppälä M, Aula P, Rapola J, ym.: Congenital nephrotic syndrome: Prenatal diagnosis and genetic counseling by estimation of amniotic fluid and maternal serum alpha-fetoprotein. *Lancet* 2: 123—125, 1976
- Simpson G F, Golbus M S: Fetal therapy. Kirjassa: Human prenatal diagnosis, s. 325—352. Toim K Filkins, J F Russo. Marcel Dekker, New York 1985
- Wald N J, Cuckle H S: Neural tube defects: Screening and biochemical diagnosis. Kirjassa: Prenatal diagnosis, s. 219—241. The Royal College of Obstetricians and Gynecologists, London 1984
- Ylinen K, Aula P, Stenman U-H, ym.: An increased risk of minor and major malformations in diabetics with high haemoglobin A_{1C} in early pregnancy. *Br Med J* 289: 345—346, 1984
- Ämmälä P, von Koskull H: Korionbiopsia sikiödiagnostiikassa. *Duodecim* 102: 9—11, 1986

Summary

Aula, P.: ARE INHERITED DISEASES AVOIDABLE?

A review.

Pertti Aula, apulaisprofessori

Turun yliopiston biolääketieteen laitos, lääketieteellisen genetiikan osasto, 20500 Turku