

Centro di Studi di Genetica umana dell'Università di Milano  
(Direttore: Prof. L. Gianferrari)

Istituto Ospedaliero Provinciale per la Maternità di Milano  
(Direttore: Prof. P. Malcovati)

Ufficio d'Igiene e Sanità del Comune di Milano  
(Ufficiale Sanitario Medico Capo: Prof. E. Suzzi Valli)

## Indagini genetico-statistiche sulle fratrie di 432 soggetti mongoloidi

**P. E. Beolchini, A. Bencini Bariatti, G. Morganti**

### Premessa

Lo sviluppo di nuove tecniche per lo studio dei cromosomi umani, permettendo di inquadrare il mongolismo nell'ambito delle sindromi da aberrazioni del cariotipo, ha recato un decisivo contributo alla comprensione dell'eziopatogenesi di questa sindrome.

Finora solo un numero limitato di soggetti mongoloidi e di loro familiari è stato sottoposto a complete indagini cromosomiche, comunque accanto alla tipica trisomia 21 per prima segnalata (Lejeune e coll., 1959; Jacobs e coll., 1959; Böök e coll., 1959), si sono potuti evidenziare anche altri quadri cariotipici (Fraccaro e coll., 1960; Carter e coll., 1960; Penrose e coll., 1960; Polani e coll., 1960) ed è stato possibile acquisire dati molto importanti sulle possibili modalità di comparsa del mongolismo a seconda del tipo di aberrazione cariotipica (Ford, 1960; Böök, 1961).

Molti punti restano da chiarire, dato il limitato materiale sinora esaminato, e certamente nuovi problemi sorgeranno coll'estendersi e moltiplicarsi delle ricerche cariologiche, comunque il problema del mongolismo è ora impostato sotto una nuova luce, che toglie molto valore alla maggior parte delle innumerevoli e svariate teorie patogenetiche avanzate in un passato anche abbastanza recente.

Essendo stato programmato presso il Centro di Studi di Genetica umana dell'Università di Milano uno studio cariotipico del mongolismo, abbiamo avuto occasione di raccogliere le notizie clinico-anamnestiche relative a due serie di mongoloidi, e ci è parso degno di interesse procedere in via preliminare ad una analisi statistica di tale materiale allo scopo di vedere se da questi dati, considerati alla luce delle nuove acquisizioni in campo di patologia cromosomica, si potesse trarre qualche notizia utile ai fini della consulenza eugenica in tema di mongolismo.

### Descrizione del materiale

Il campione sperimentale è costituito da due serie continue di soggetti mongoloidi: la prima è rappresentata da tutti i casi di mongolismo osservati tra i nati presso l'Istituto Ospitaliero Provinciale per la Maternità di Milano (IOPM) dal 1942 al 1957, complessivamente 91 casi, la seconda comprende 341 bambini \* colpiti da mongolismo osservati presso il Centro di Neuropsichiatria infantile del Comune di Milano (CN) dal 1940 al 1960. Complessivamente sono stati presi in considerazione 432 casi, costituiti da 421 soggetti mononati e 11 gemelli ripartiti in 9 coppie (2 MZ concordanti, Bencini, 1952); 6 DZ discordanti delle quali 3 unisesso; 1 di zigotia incerta discordante).

Per valutare i diversi dati clinico-anamnestici relativi ai soggetti mongoloidi, alle loro fratrie ed ai genitori, si è provveduto ad allestire un materiale di controllo costituito da un campione stratificato casuale dei soggetti normali nati presso l'IOPM dal 1942 al 1957. Considerando ogni anno come un particolare strato si sono casualmente sorteggiati i volumi in cui le cartelle cliniche sono legate in gruppi di cento (mantenendo la frazione di campionamento a  $f = 0,05$  circa), si è così raccolto un campione di controllo costituito da 2801 neonati normali.

Per una più rapida e sicura elaborazione dei diversi dati ogni caso è stato riportato, presso il Centro di Studi di Genetica Umana dell'Università di Milano, su schede perforate onde permetterne l'esame mediante selezionatrice meccanica.

Dato che il mongolismo è in generale diagnosticabile fin dalla nascita, il metodo più idoneo per valutarne l'incidenza in una popolazione sembra quello di determinarne la frequenza tra i neonati, cosa che permette di censire anche i casi di natalità o di mortalità precoce che sfuggirebbero altrimenti qualora l'osservazione avvenisse in un'epoca successiva; considerando ad esempio i 91 mongoloidi nati presso l'IOPM, solo 74 erano viventi all'epoca della dimissione della madre dall'Istituto, in quanto ben 17 risultavano deceduti entro la prima settimana di vita.

Nel periodo considerato (1942-1957), presso l'IOPM sono avvenute 54482 nascite per cui, essendosi osservati in tale periodo 91 mongoloidi, la frequenza della sindrome risulta dell'1,79‰; dato che presso l'IOPM nascono circa 1/4 di tutti i neonati che annualmente vengono alla luce nella città di Milano, e dato che presso questo Istituto vengono accolte gestanti di ogni categoria e ceto sociale, si può ragionevolmente supporre che la frequenza osservata sia rappresentativa di tutta la popolazione dei nati nella città di Milano. Tale valore, come appare dalla tabella 1, risulta in buon accordo con quelli segnalati dalla maggior parte degli Autori.

Per quanto riguarda l'incidenza del mongolismo tra i soggetti ricoverati in Istituti per oligofrenici o esaminati presso ambulatori neurologici, esiste invece un notevole divario tra i dati forniti dai diversi AA., ciò che è facilmente comprensibile se

---

\* Ovviamente tra questi casi del Centro non figurano quelli nati presso l'IOPM, già compresi nella prima serie.

si considera la varietà di fattori (economici, assistenziali, sociali, geografici, consuetudinari ecc.) che possono influire sull'affluenza dei mongoloidi ai singoli Istituti o Ambulatori. Considerando ad esempio la diversa incidenza del mongolismo tra i soggetti con ritardo mentale osservati, in due decenni consecutivi, presso il Centro Neuropsichiatrico del Comune di Milano (CN), si rileva che nel periodo 1940-1949 la frequenza è stata del 3,1%, mentre nel decennio 1950-1960, essendo stato istituito un apposito Centro di rieducazione per mongoloidi, che ha ovviamente costituito un richiamo per l'intera provincia, la frequenza è salita al 7,7%.

La tabella 2 indica la ripartizione dei casi secondo il sesso. Per i 91 casi dell'IOPM, che costituiscono un campione non selezionato, il rapporto non differisce significativamente ( $0,20 > P > 0,10$ ) da quello atteso (1 : 1), conformemente a quanto già segnalato dalla maggior parte degli AA.

Per i 339 casi provenienti dal CN si osserva invece un eccesso di maschi ai limiti della significatività ( $0,05 > P > 0,02$ ); questo è verosimilmente da attribuirsi ad un motivo sociale, cioè alla tendenza dei genitori a tentare di preferenza il recupero dei figli maschi minorati.

Tab. 1. Frequenza del mongolismo

Autore	Località	Anni considerati	N. dei nati	Mongoloidi	
				N.	%
Jenkins (1933)	Chicago	1926-1931	3.818	6	0,16
Malpas (1937)	Liverpool	1923-32	13.964	18	0,13
Keller (1938)	Zurigo	10 anni circa	11.000	23	0,20
Parker (1950)	Indianapolis	1939-1948	27.931	32	0,12
Hug (1951)	St. Gallen	1930-1949	67.645	130	0,19
Böök (1951)	Lund	1927-1946	44.109	20	0,048
Carter e MacCarthy (1951)	Londra	1943-1949	66.366	100	0,15
Oester (1952)	Copenhagen	1939-1948	39.788	52	0,13
McIntosh e coll. (1954)	New York	1946-1953	5.739	11	0,19
Coffey e Jessop (1955)	Dublino	1953-1954	12.552	8	0,064
Record e Smith (1955)	Birmingham	1942-1952	99.228	120	0,12
Böök e Fraccaro (1956)	Londra	1947-1951	20.151	43	0,21
Ingalls e coll. (1957)	Boston	1930-1954	61.255	66	0,11
McKeown e Record (1960)	Birmingham	1950-1952	56.760	(63)	0,11
Beolchini e coll. (1962)	Milano	1942-1957	54.482	91	0,17

Poichè nel campione non selezionato risulta che non vi è un alterato rapporto dei sessi alla nascita, appare lecito da questo punto di vista considerare congiuntamente i due materiali, nonostante il lieve eccesso di maschi apportato dal campione selezionato del CN.

Come appare dalla tabella 3 in circa 1/3 dei nostri casi (136 su 432) il mongolismo è associato ad una o più malformazioni.

Vi è tuttavia una sensibile differenza di ripartizione tra i casi del CN, nei quali prevalgono i vizi cardiaci congeniti, ed i casi dell'IOPM, tra i quali prevalgono invece altre malformazioni.

La causa principale di tale differente comportamento è verosimilmente da ricercarsi nel fatto che la diagnosi di vizio cardiaco nel materiale dell'IOPM è stata necessariamente limitata ai vizi più gravi ed appariscenti, diagnosticabili clinicamente

**Tab. 2. Ripartizione dei soggetti mongoloidi secondo il sesso**

Sesso	Casi IOPM	Casi CN
♂	39	228
♀	52	202
<b>Totali</b>	<b>91</b>	<b>339 *</b>
$\chi^2$ **	1,856	4,102
g.d.l.	1	1
P	0,20 > P > 0,10	0,05 > P > 0,02

\* Costituiti da 337 mononati e 2 coppie gemellari MZ concordanti.

\*\* Confronti con il rapporto atteso 1 : 1.

**Tab. 3. Malformazioni associate al mongolismo nei pazienti del campione sperimentale**

Casi con malformazioni associate	Casi IOPM		Casi CN	
	N.	%	N.	%
Vizi cardiaci congeniti	3	3,3	117	34,5
Rachischisi con meningocele	1	8	—	8
Scoliosi congenita	—		1	
Cheilognatouranoschisi	1		1	
Onfalocele	1		—	
Atresia ano	2		—	
Ipospadi	1		—	
Teratoma perineale	—		1	
Sindattilia	1		3	
Polidattilia	—	2		
Piede torto bilaterale	1	—	—	
<b>Casi senza malformazioni associate</b>	<b>80</b>	<b>87,9</b>	<b>216</b>	<b>63,2</b>
<b>Totali</b>	<b>91</b>	<b>100,0</b>	<b>341</b>	<b>100,0</b>

entro la prima settimana di vita, mentre nel materiale del CN, per la massima parte costituito da soggetti in età scolare, la diagnosi è stata basata su un sistematico esame cardiologico che ha permesso di evidenziare anche vizi di lieve entità, si tratta quindi di una differenza probabilmente solo apparente. Invece le malformazioni letali o che compromettono ulteriormente la recuperabilità del soggetto non possono evidentemente comparire nella casistica del CN, che risulta pertanto selezionato a questo riguardo.

### Età dei genitori

Numerosi AA. (van der Scheer, 1927; Jenkins, 1933; Penrose, 1933, 1954 e 1955; Turpin e Caratzali, 1937; Bleyer, 1938; Engler, 1949; Carter e McCarty, 1951; Schacter, 1952; Oester, 1953; Ingalls, 1954; Ingalls e coll., 1957; Gomirato Sandrucci, 1957; Beolchini, 1959 ad altri) concordano nel segnalare un significativo aumento della frequenza del mongolismo col progredire dell'età materna. Diversi AA. (Penrose, 1933 e 1955; Oester, 1953; Beolchini, 1959) che hanno preso in considerazione anche l'età dei padri dei mongoloidi, rilevano che essa pure risulta in media significativamente superiore alla norma, ma che tale aumento dipende dall'esistenza di una correlazione positiva tra le età dei genitori.

Tab. 4. Distribuzione per classi di età delle madri dei neonati mongoloidi e delle madri dei neonati normali

Classi di età materna	Campione sperimentale								Totale		Campione controllo			
	Casi IOPM (*)		Casi CN (*)		Con malformazioni associate		Senza malformazioni							
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%		
fino a 19 anni	1	1,1	1	(1)	0,3	1	0,7	1	0,3	2	0,5	118	4,2	
20-24	3	(1)	3,3	22	(6)	6,5	7	5,1	18	6,1	25	5,8	648	23,1
25-29	14	(1)	15,4	39	(13)	11,5	14	10,3	39	13,3	53	12,3	890	31,8
30-34	18	(4)	19,9	59	(27)	17,4	31	22,8	46	15,6	77	17,9	677	24,2
35-39	27	(3)	29,6	92	(33)	27,1	36	26,5	86	29,3	119	27,7	349	12,5
40-44	27	(2)	29,6	104	(35)	30,7	37	27,2	94	32,0	131	30,5	113	4,0
45-49	1		1,1	22	(10)	6,5	10	7,4	13	4,4	23	5,3	6	0,2
Totali	91	(11)	100,0	339	(125)	100,0	136	100,0	294	100,0	430	(**)100,0	2801	100,0
$\chi^2$			1,288					5,350				635,846		
g.d.l.			3					5				5		
P			0,80 > P > 0,70					0,50 > P > 0,30				P < 0,001		

(\*) Tra parentesi sono indicati i casi con malformazioni associate.

(\*\*) Le madri delle due coppie gemellari MZ concordanti vengono considerate una sola volta.

Prima di procedere al confronto dei dati relativi al campione sperimentale ed a quello di controllo, abbiamo provveduto a verificare che non esistesse eterogeneità, rispetto all'età dei genitori, tra i due gruppi di pazienti che costituiscono il campione sperimentale e tra i soggetti con malformazioni associate o senza malformazioni. Come si rileva dai dati riportati nelle tabelle 4 e 5 non esistono differenze significative nè per le madri nè per i padri.

Considerando le distribuzioni per età delle madri del campione sperimentale e delle madri del campione controllo, si osserva (tabella 4) che i due materiali presentano tra loro notevoli differenze, in quanto le madri dei mongoloidi appartengono per la maggior parte alle classi di età più elevata (60% circa oltre i 35 anni), mentre le madri dei soggetti normali appartengono per la massima parte alle classi più giovani (80% circa al di sotto dei 35 anni); tale differenza risulta ovviamente altamente significativa. ( $P < 0,001$ ). Come appare dai dati della tabella 5 anche la distribuzione per età dei padri dei mongoloidi presenta, rispetto ai padri del campione di controllo, uno spostamento verso classi di età più elevate ed il confronto delle due distribuzioni conferma l'alta significatività ( $P < 0,001$ ) delle differenze osservate.

**Tab. 5. Distribuzione per classi di età dei padri dei neonati mongoloidi e dei padri dei neonati normali**

Classi di età paterna	Campione sperimentale								Totale		Campione controllo	
	Casi IOPM (*)		Casi CN (*)		Con malformazioni associate		Senza malformazioni					
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
fino a 24 anni	1	1,2	4 (1)	1,2	1	0,8	4	1,4	5	1,2	139	6,08
25-29	6 (2)	7,4	23 (11)	6,8	13	9,8	16	5,6	29	7,0	577	25,26
30-34	21 (3)	25,9	62 (25)	18,5	28	21,1	55	19,4	83	19,9	746	32,66
35-39	22 (2)	27,3	80 (25)	23,8	27	20,3	75	26,4	102	24,5	492	21,53
40-44	15 (2)	18,5	85 (38)	25,3	40	30,1	60	21,1	100	23,9	243	10,63
45-49	13 (1)	16,0	57 (14)	16,9	15	11,3	65	19,4	70	16,8	66	2,88
50-54	3	3,7	19 (8)	5,7	8	6,0	14	5,0	22	5,3	21	0,92
55 anni e oltre	—	0,0	6 (1)	1,8	1	0,7	5	1,7	6	1,4	1	0,04
<b>Totali</b>	<b>81 (10)</b>	<b>100,0</b>	<b>336 (123)</b>	<b>100,0</b>	<b>133</b>	<b>100,0</b>	<b>284</b>	<b>100,0</b>	<b>417</b>	<b>100,0</b>	<b>2285</b>	<b>100,00</b>
$\chi^2$		4,012				9,404					344,859	
g.d.l.		4				5					6	
P		0,50 > P > 0,30				0,10 > P > 0,05					P < 0,001	

(\*) Tra parentesi sono indicati i casi con malformazioni associate.

Tab. 6. Confronto delle distribuzioni secondo l'età delle madri dei neonati mongoloidi (M) e delle madri dei neonati normali (C), per classi di età paterna costante

Classi di età materna	Classi di età paterna															
	Fino a 29 anni		30-34 anni		35-39 anni		40 anni e oltre		30-34 anni		35-39 anni		40 anni e oltre			
	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C		
	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %		
Fino a 24	16	47,1	371	51,8	10	12,0	122	16,3	—	0,0	32	6,5	1	0,5	6	1,8
25-29	13	38,2	277	38,7	28	33,8	323	43,3	8	7,8	137	27,8	2	1,0	29	8,8
30-34	2	5,9	59	8,2	29	34,9	258	34,6	29	28,4	179	36,5	14	7,1	95	28,7
35-39	2	5,9	5	0,7	11	13,3	40	5,4	44	43,2	129	26,2	58	29,3	123	37,1
40-44	1	2,9	4	0,6	5	6,0	3	0,4	20	19,6	15	3,0	102	51,4	73	22,1
45 e oltre	—	0,0	—	0,0	—	0,0	—	0,0	1	1,0	—	0,0	21	10,7	5	1,5
Totali	34	100,0	716	100,0	83	100,0	746	100,0	102	100,0	492	100,0	198	100,0	331	100,0
$\chi^2$		1,017				21,621				72,613				92,676		
g.d.l.		2				3				3				3		
P		0,70	>P>0,50			P<0,001				P<0,001				P<0,001		

Tab. 7. Confronto delle distribuzioni secondo l'età dei padri dei neonati mongoloidi (M) e dei padri dei neonati normali (C), per classi di età materna costante

Classi di età paterna	Classi di età materna															
	Fino a 29 anni		30-34 anni		35-39 anni		40 anni e oltre		30-34 anni		35-39 anni		40 anni e oltre			
	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C		
	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %	N. %		
Fino a 24	5	6,4	136	10,5	—	0,0	3	0,5	—	0,0	—	0,0	—	0,0		
25-29	24	30,7	512	39,5	2	2,7	56	9,5	2	1,7	5	1,7	1	0,7	4	4,0
30-34	38	48,7	445	34,3	29	39,2	258	43,6	11	9,6	40	13,5	5	3,3	3	3,0
35-39	8	10,3	169	13,0	29	39,2	179	30,3	44	38,3	129	43,4	21	14,0	15	15,0
40-44	2	2,6	29	2,2	10	13,5	72	12,2	38	33,0	97	32,5	50	33,3	45	45,0
45 e oltre	1	1,3	6	0,5	4	5,4	23	3,9	20	17,4	26	8,9	73	48,7	33	33,0
Totali	78	100,0	1297	100,0	74	100,0	591	100,0	115	100,0	297	100,0	150	100,0	100	100,0
$\chi^2$		7,064				3,721				7,080				6,695		
g.d.l.		3				2				3				3		
P		0,10	>P>0,05			0,20	>P>0,10			0,10	>P>0,05			0,10	>P>0,05	

Per eliminare i possibili effetti della correlazione normalmente esistente tra le età dei genitori, per valutare cioè il comportamento dell'età materna indipendentemente da quella dei padri e viceversa, abbiamo provveduto a confrontare le distribuzioni per età delle madri ad età paterna costante (tabella 6) e le distribuzioni per età dei padri ad età materna costante (tabella 7).

Come appare dalla tabella 6, anche procedendo per classi di età paterna costante le madri dei mongoloidi presentano ancora, nei confronti delle madri dei soggetti di controllo, uno spostamento verso classi di età più elevata altamente significativo ( $P < 0,001$ ), con la sola eccezione delle madri della classe « padri fino a 29 anni ».

Dalla tabella 7 risulta invece che, procedendo per classi di età materna costante, le distribuzioni per età dei padri non presentano differenze significative nei confronti del materiale di controllo (sempre  $P > 0,05$ ). Ciò sta appunto ad indicare che il diverso comportamento rispetto all'età dei padri dei mongoloidi e di quelli dei controlli è secondario alla particolare distribuzione per età delle madri dei mongoloidi.

Per le madri dei mongoloidi invece il persistere delle significative differenze di distribuzione rispetto alla norma, anche dopo che sia stato eliminato il possibile effetto dell'età paterna, conferma che la frequenza del mongolismo è realmente in diretto rapporto con l'aumento dell'età materna.

### Ordine di genitura

La possibilità di una associazione tra il mongolismo e l'ordine di genitura è stata sovente prospettata nella letteratura, ma numerosi AA. (Penrose, 1934; Bleyer, 1938; Oester, 1953; Ingalls e coll., 1957; Beolchini, 1959; Turpin e Cruveiller, 1961) sono concordi nell'affermare che, se si elimina l'influsso dell'età materna, l'ordine di genitura dei soggetti mongoloidi non differisce più significativamente dalla norma. I metodi comunemente usati per valutare gli eventuali rapporti tra una data forma morbosa e l'ordine di genitura (Thompson, 1951 ed altri), non sembrano molto idonei nel caso delle malformazioni congenite e del mongolismo in particolare, perchè sono basati per lo più sul confronto delle frequenze osservate con i valori attesi nel caso di equiprobabilità di manifestazione per i diversi ordini di genitura.

Infatti spesso i genitori di figli colpiti da gravi forme morbose congenite, nel timore che questa possa ripetersi nei figli successivi, evitano ulteriori gravidanze ed in questo modo si osserva tra gli ultimogeniti una concentrazione di malati, che non consente un valido confronto con i valori attesi in base all'ipotesi di una equiprobabilità di manifestazione ad ogni ordine di genitura.

Un altro motivo che rende poco idoneo il ricorso a questi metodi è dato dal fatto che, come già si è rilevato, il rischio di generare un figlio mongoloide sembra aumentare notevolmente con l'avanzare dell'età materna per cui, dato che ad ogni successiva gravidanza la madre è più vecchia che a quella precedente, non sussiste più, nell'ambito delle fratrie, una equiprobabilità di comparsa del mongolismo per ogni ordine di genitura. Per effetto del solo aumento dell'età materna sarebbe infatti più



Tab. 8. Confronto delle distribuzioni secondo l'ordine di genitura dei soggetti mongoloidi (M) e di controllo (C), per classi di età materna costante

Ordine di genitura	Classi di età materna											
	Fino a 24 anni		25-29 anni		30-34 anni		35-39 anni		40-44 anni		45 anni e oltre	
	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C
1	22	615	24	512	23	278	19	89	20	20	1	—
2	4	124	17	269	30	230	33	110	21	27	1	—
3	1	23	7	70	14	92	33	77	25	22	3	2
4	—	1	3	23	6	43	14	28	19	18	4	2
5	—	1	2	12	3	20	9	22	14	12	2	1
6	—	2	—	4	1	9	4	7	9	6	1	—
7	—	—	—	—	—	2	4	3	6	2	2	—
8	—	—	—	—	—	2	—	4	9	1	3	—
9	—	—	—	—	—	1	2	5	2	3	2	—
10	—	—	—	—	—	—	1	—	2	1	2	—
11 e oltre	—	—	—	—	—	—	—	4	4	1	2	1
Totali	27	766	53	890	77	677	119	349	131	113	23	6
$\chi^2$	0,0085		5,844		3,849		11,283		9,536		—	
g.d.l.	1		3		3		5		6		—	
P	>0,90		0,20>P>0,10		0,30>P>0,20		$\approx$ 0,05		0,20>P>0,10		P = 0,228	

probabile, nell'ambito di una data fratria, che sia colpito il figlio di più elevato ordine di genitura che non i precedenti, concepiti quando la madre era più giovane.

Per ovviare a questi inconvenienti si è perciò considerato più opportuno far ricorso ad un diretto confronto tra le distribuzioni secondo l'ordine di genitura dei soggetti mongoloidi e dei soggetti normali di controllo (tabella 8).

Con questo diretto confronto, che prende in considerazione le fratrie solo fino all'epoca della nascita del soggetto mongoloide o del soggetto normale di controllo, l'andamento successivo delle fratrie perde ogni importanza ai fini della valutazione dei rapporti eventualmente esistenti tra il mongolismo e l'ordine di genitura; inoltre, se i confronti sono condotti separatamente per classi di età materna costante, si evita ogni influenza dell'età materna.

Come appare dai dati riportati, i confronti delle distribuzioni secondo l'ordine di genitura dei soggetti mongoloidi e di controllo non mettono in luce differenze statisticamente significative (sempre  $P > 0,05$ ).

Non sembra quindi sussistere alcun rapporto reale tra il mongolismo e l'ordine di genitura.

### **Caratteristiche riproduttive nelle famiglie dei mongoloidi**

Diversi AA. (Van der Scheer, 1927; Jenkins, 1933; Benda, 1949; Gerard Lefevre e coll., 1953; Oester, 1953; Homstomska e coll., 1955) hanno avanzato l'ipotesi che nelle famiglie dei mongoloidi esista un deficit di fertilità, nel periodo precedente il concepimento del soggetto colpito, in base alla frequente osservazione di lunghi intervalli di tempo intercorsi tra il matrimonio (o la gravidanza precedente) e la nascita del mongoloide; questa osservazione non è stata però confermata da altri AA. (Smith e Record, 1955; Noccioli, 1957; Ingalls e coll., 1957).

Oester (1953) sottolinea inoltre l'importanza, come indice di scarsa fecondità delle madri, della limitata estensione delle fratrie dei mongoloidi comprese nel suo materiale.

La maggior parte degli AA. (Engler, 1944; Beidleman, 1945; Benda, 1949; Oester, 1953; Ingalls e coll., 1957; Pescetto, 1957; Bollea e coll., 1957; Casa e Vignetti, 1957) è poi concorde nel rilevare che nelle fratrie dei mongoloidi la frequenza delle gravidanze ad esito abortivo è molto maggiore che nei materiali di controllo (15-20% circa contro il 10% circa); da alcuni viene inoltre segnalato, nelle famiglie dei mongoloidi, un aumento della natimortalità.

Per analizzare le caratteristiche riproduttive delle famiglie del campione sperimentale nei confronti delle famiglie di controllo, ci è sembrato utile considerare diversi dati: 1) il ritmo riproduttivo medio delle famiglie, considerando congiuntamente il numero medio dei concepimenti ed il numero medio di anni di vita matrimoniale trascorsi fino alla nascita del soggetto mongoloide o rispettivamente di quello normale di controllo, onde ottenere un giudizio, sia pure empirico, sulla fecondità complessiva delle famiglie dei mongoloidi; 2) la durata dell'intervallo di tempo trascorso tra la gravidanza precedente e la nascita del mongoloide (o per le primigravide la distanza dal matrimonio) per giudicare l'eventuale esistenza di una « difficoltà » di concepimento nel periodo immediatamente precedente il concepimento del mongoloide; 3) l'esito delle gravidanze osservate nelle famiglie fino alla nascita del soggetto mongoloide o di controllo allo scopo di verificare se la frequenza degli esiti infausti (per natimortalità, abortività, malformazioni ecc.) sia tale da far pensare all'esistenza di una situazione di « disvitalità » nelle famiglie dei mongoloidi; 4) il confronto dell'esito delle gravidanze precedenti e successive alla nascita del soggetto colpito, per verificare se eventualmente il concepimento del mongoloide abbia coinciso con l'instaurarsi di un « peggioramento » delle capacità riproduttive.

Come abbiamo già accennato, per una valutazione d'insieme della fecondità abbiamo preso in considerazione il ritmo riproduttivo medio rilevato nelle famiglie del campione sperimentale e di quello di controllo.

Come indice del ritmo riproduttivo si è preso il numero di concepimenti per anno di vita matrimoniale (tabella 9) ottenuto dal rapporto tra il numero medio di concepimenti ed il numero medio di anni di vita matrimoniale trascorsi fino alla nascita del soggetto mongoloide o rispettivamente del soggetto normale di controllo. Con-

siderando i rapporti solitamente esistenti tra numero dei concepimenti ed età materna, e la diversa distribuzione per età delle madri nei due campioni, ci è sembrato opportuno confrontare i dati relativi ai due materiali procedendo per classi di età materna costante. Come appare dalla tabella 9 il ritmo riproduttivo medio appare pressochè eguale nei due materiali per tutte le classi di età materna.

Anche per quanto riguarda la distanza dalla precedente gravidanza (tabella 10)

**Tab. 9. Fecondità nelle famiglie del campione sperimentale (M)\* e di quello di controllo (C) (fino alla nascita del soggetto mongoloide o del soggetto di controllo)**

	Madri fino a 29 a.		Madri da 30 a 39 a.		Madri di 40 a. e oltre	
	M	C	M	C	M	C
N. madri	16	1381	40	964	28	114
N. medio dei concepimenti (a)	1,68	1,47	2,55	2,29	3,00	3,40
N. medio degli anni di vita matrim. (b)	2,87	2,66	7,20	6,51	10,21	12,14
N. medio di concepimenti per anno di vita matrimoniale (a/b)	0,58	0,55	0,35	0,35	0,29	0,28

\* Vengono considerate le madri dei mongoloidi nati presso l'IOPM.

**Tab. 10. Periodo di tempo intercorso tra la gravidanza precedente e la nascita del soggetto mongoloide (M) o di controllo (C)**

Intervallo (in anni)	Madri fino a 29 anni				Madri da 30 a 39 anni				Madri di 40 anni e oltre			
	M		C		M		C		M		C	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Fino a 2	16	53,4	261	53,0	45	32,3	184	29,5	24	21,6	20	20,4
3-4	7	23,3	152	30,9	32	23,1	160	25,7	23	20,8	21	21,4
5-10	7	23,3	79	16,1	47	33,8	244	39,2	41	36,9	38	38,8
11 e oltre	—	0,0	—	0,0	15	10,8	35	5,6	23	20,7	19	19,4
Totali	30	100,0	492	100,0	139	100,0	623	100,0	111	100,0	98	100,0
$\chi^2$ (*)	2,381				10,493				5,416			
g.d.l.	3				10				10			
P	0,30 > P > 0,20				0,50 > P > 0,30				0,90 > P > 0,80			

\* I  $\chi^2$  sono stati calcolati sulle distribuzioni « in extenso ».

**Tab. 11. Periodo di tempo intercorso tra il matrimonio e la nascita del primogenito nelle famiglie dei mongoloidi (M)\* e dei controlli (C)**

Intervallo (in anni)	Madri fino a 34 anni				Madri di 35 anni ed oltre			
	M		C		M		C	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
fino a 2	9	75,0	904	79,1	11	57,9	55	60,4
3-4	3	25,0	158	13,8	2	10,5	10	11,0
5-10	—	0,0	78	6,8	3	15,8	20	22,0
11 e oltre	—	0,0	4	0,3	3	15,8	6	6,6
<b>Totali</b>	<b>12</b>	<b>100,0</b>	<b>1144</b>	<b>100,0</b>	<b>19</b>	<b>100,0</b>	<b>91</b>	<b>100,0</b>
$\chi^2$	—				0,000229			
g.d.l.	—				1			
P	P = 0,76				P > 0,90			

\* È stato considerato solo il materiale dell'IOPM.

o la distanza dal matrimonio per le primigravide (tabella 11) non si osservano tra campione sperimentale e materiale di controllo differenze statisticamente significative.

Come appare dalla colonna IV della tabella 12, i due materiali presentano invece una differenza statisticamente significativa ( $0,02 > P > 0,01$ ) per quanto riguarda l'esito delle gravidanze precedenti. Ciò sembra in particolare dipendere dalla diversa frequenza nei due materiali degli aborti, che nelle fratrie dei mongoloidi presentano infatti un discreto eccesso (17% circa contro 13%), mentre pressochè analoghe appaiono le frequenze della nati-mortalità e dei soggetti con malformazioni o mongoloidi.

Per una migliore analisi di questo eccesso di aborti abbiamo provveduto a confrontare i due materiali procedendo per classi di età materna costante (tabella 12, colonne I, II, III). Come appare dai dati riportati nella tabella si osserva tra i diversi gruppi di madri una discreta eterogeneità rispetto alla frequenza degli aborti: questa risulta infatti elevata nelle madri che alla nascita del mongoloide avevano un'età inferiore ai 29 anni (23% contro 15%) o erano tra i 30 ed i 39 anni (19% contro 13%), mentre appare quasi normale (15% contro 13%) per le madri della classe di 40 anni ed oltre. I confronti, eseguiti con il metodo del  $\chi^2$  con un grado di libertà (considerando gli aborti contro tutte le altre gravidanze), non mettono in luce differenze significative per le madri di 40 anni e oltre ( $0,50 > P > 0,30$ ), confermano invece l'esistenza di una differenza statisticamente significativa sia considerando congiuntamente le madri delle due classi più giovani (colonne I + II;  $P < 0,001$ ), che considerando separatamente le madri da 30 a 39 anni ( $0,01 > P > 0,001$ ); per le madri fino a 29 anni invece, dato l'esiguo numero complessivo delle gravidanze, non si raggiungono valori di P significativi, nonostante la notevole differenza di frequenza degli aborti.

Tab. 12. Confronto tra gli esiti delle gravidanze osservate nelle famiglie del campione sperimentale (M) e di quello di controllo (C) prima della nascita dei soggetti mongoloidi \* o rispettivamente dei soggetti normali di controllo

Figli	I		II				III				IV							
	Madri fino a 29 anni				Madri fra 30 e 39 anni				Madri di 40 anni e oltre				Tutte le fratrie					
	M		C		M		C		M		C		M		C			
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%		
Normali	40	72,8	594	81,0	265	77,3	1053	81,2	427	80,7	229	82,3	732	79,0	1876	81,28		
Nati morti o morti entro il 28° giorno	2	3,6	29	4,0	11	3,2	65	5,0	19	3,6	13	4,7	32	3,5	107	4,63		
Aborti	13	23,6	109	14,9	67	19,5	173	13,3	79	14,9	35	12,6	159	17,2	317	13,73		
Malformati	—	0,0	—	0,0	—	0,0	6	0,5	3	0,6	1	0,4	3	0,3	7	0,31		
Mongoloidi	—	0,0	1	0,1	—	0,0	—	0,0	—	0,0	—	0,0	—	0,0	1	0,05		
Totali	55	100,0	733	100,0	343	100,0	1297	100,0	528	100,0	278	100,0	926	100,0	2308	100,0		
$\chi^2$	2,371		10,404				8,868				0,643				8,264			
g.d.l.	1 (**)		1 (**)				1 (**)				1 (**)				2			
P	0,20 > P > 0,10		P $\approx$ 0,001				0,01 > P > 0,001				0,50 > P > 0,30				0,02 > P > 0,01			

(\*) La fratria 325 con due soggetti mongoloidi viene considerata una sola volta, prendendo come probando il primo soggetto (in ordine di nascita) colpito da mongolismo.

(\*\*) I confronti sono eseguiti considerando il numero degli aborti contro tutte le altre gravidanze.

Dopo aver considerato le condizioni riproduttive antecedenti la nascita del soggetto mongoloide, ci è parso interessante prendere in esame anche la situazione successiva a tale evento, per vedere se esso coincidesse con l'instaurarsi nelle famiglie di un cambiamento delle « caratteristiche riproduttive ».

A questo scopo abbiamo considerato le 65 fratrie in cui risultavano almeno una gravidanza precedente ed almeno una gravidanza successiva alla nascita del soggetto colpito. Come appare dalla tabella 13, gli esiti delle gravidanze precedenti e di quelle successive non presentano sostanziali differenze; nel confronto eseguito, considerando gli aborti contro tutte le altre gravidanze (g.d.l. = 1) non si raggiungono valori di P significativi ( $P \simeq 0,70$ ) ed anche considerando in particolare il numero dei soggetti malformati contro tutte le altre gravidanze (rispettivamente 1 su 48 contro 3 su 82) si ottiene un valore di P non significativo ( $P = 0,16$ ).

A proposito della elevata incidenza di aborti presente in queste fratrie, sia prima che dopo il soggetto mongoloide (circa  $\frac{1}{4}$  delle gravidanze), occorre tenere conto del fatto che, nelle 65 famiglie qui considerate, l'83% circa delle madri all'epoca della nascita del mongoloide presentavano un'età inferiore ai 40 anni, e precisamente 38 (58% circa) erano tra i 30 ed i 39 anni e 16 (25% circa) avevano meno di 29 anni. Questo dato può infatti spiegare l'alta frequenza di aborti che si osserva in queste famiglie quando si ricordi che, come si è visto in precedenza, le madri che hanno generato soggetti mongoloidi in giovane età presentano una più elevata abortività.

Analoghe considerazioni possono farsi per i dati della tabella 14 che illustrano l'esito di tutte le gravidanze osservate nelle famiglie del campione sperimentale successivamente alla nascita del soggetto mongoloide (a differenza che nella tabella 13 vengono

**Tab. 13. Esito delle gravidanze precedenti e di quelle successive alla nascita del soggetto mongoloide in 65 fratrie (\*)**

Figli	Gravidanze precedenti		Gravidanze successive	
	N.	%	N.	%
Normali	108	72,9	53	64,7
Nati morti o morti entro il 28° giorno	4	2,8	4	4,9
Aborti	35	23,6	22	26,8
Malformati	1	0,7	2	2,4
Mongoloidi	—	0,0	1	1,2
<b>Totali</b>	<b>148</b>	<b>100,0</b>	<b>82</b>	<b>100,0</b>

$$\chi^2 = 0,141$$

$$\text{g.d.l.} = 1 (**)$$

$$P \simeq 0,70$$

(\*) Nella fratria 325 con due soggetti mongoloidi è stato preso come probando il primo figlio colpito in ordine di nascita.

(\*\*) Il confronto è stato eseguito considerando il numero degli aborti contro tutte le altre gravidanze.

qui considerate anche le fratric senza gravidanze precedenti al soggetto colpito). Anche nelle 103 famiglie qui considerate, che presentano una elevata abortività (24% circa), ben 34% delle madri erano al di sotto dei 29 anni all'epoca della nascita del mongoloide e 52% erano tra i 30 ed i 39 anni.

**Tab. 14. Esito delle gravidanze osservate nelle famiglie del campione sperimentale successivamente alla nascita del soggetto mongoloide**

Figli	N.	%
Normali	96	71,1
Nati morti o morti entro il 28° giorno	4	3,0
Aborti	32	23,7
Malformati	2	1,5
Mongoloidi	1	0,7
Totale	135	100,0

### Sintesi dei dati

Riassumendo i dati sopra esposti si possono stabilire alcuni punti:

1. La distribuzione per età delle madri dei soggetti mongoloidi presenta differenze altamente significative rispetto a quella delle madri di controllo e la frequenza del mongolismo in rapporto con l'età materna (vedi figura 1), che aumenta modicamente fino ai 34 anni, subisce poi un rapido incremento via via che si considerino classi di età materna più elevata;

2. L'aumento dell'incidenza dei mongoloidi con l'aumentare dell'età dei padri, pure evidente, sembra però secondario alla particolare distribuzione per età delle madri, giacchè se si esegue il confronto procedendo per classi di età materna costante la distribuzione per età dei padri risulta analoga a quella dei padri di controllo;

3. l'ordine di genitura dei neonati mongoloidi non presenta differenze significative rispetto al materiale di controllo;

4. per quanto riguarda le caratteristiche riproduttive dei genitori, non sono emersi nelle famiglie del campione sperimentale dati che stiano ad indicare l'esistenza di un deficit di fertilità prima o dopo la nascita del soggetto mongoloide;

5. nelle fratric dei mongoloidi esiste nell'insieme un significativo eccesso di gravidanze ad esito abortivo, che è però esclusivamente a carico delle madri sotto i 39 anni, mentre la nati-mortalità, ed i soggetti con malformazioni o colpiti da mongolismo mostrano frequenze pressochè analoghe a quelle osservate nel materiale di controllo.

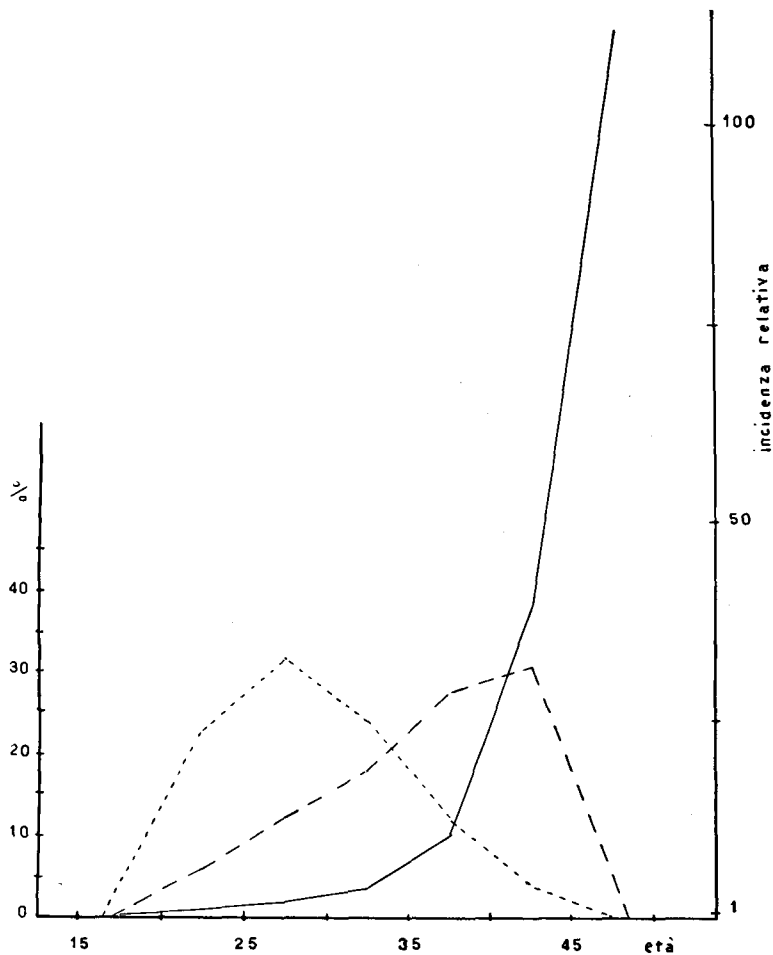


Fig. 1. Distribuzione percentuale delle madri dei soggetti mongoloidi (---) e delle madri di controllo (...) nelle diverse classi di età; incidenza relativa del mongolismo nelle diverse classi di età materna (—) posta eguale ad 1 l'incidenza osservata nella classe 20-24 anni

### Pronostico eugenico

L'esistenza di una significativa associazione tra l'incidenza del mongolismo e l'età materna, per cui la frequenza della sindrome e quindi il rischio per una madre di generare un mongoloide aumentano sensibilmente nelle classi di età più elevate, avevano in precedenza portato, sulla base solo di questo dato, a sconsigliare alle



madri di mongoloidi ulteriori gravidanze dopo i 35-40 anni di età, mentre si giudicava minimo il rischio di un secondo figlio colpito qualora la madre fosse al di sotto dei 35 anni.

In realtà non erano mancate, anche in epoca precedente all'inizio degli studi cariologici, osservazioni in contrasto con questo modo di considerare il problema: ad esempio Penrose (1951) aveva rilevato che le madri che avevano avuto più di un mongoloide risultavano in media più giovani (all'epoca della nascita del primo figlio colpito) di quelle che avevano generato un solo figlio mongoloide tra diversi neonati normali.

Alla luce delle attuali conoscenze sulle aberrazioni cariotipiche che si osservano nei soggetti mongoloidi, solo i casi da trisomia 21 sembrerebbero correlati con l'età materna, mentre nessuna correlazione sembrerebbe esistere per i casi da traslocazione. Data questa differenza di comportamento e dato che è possibile che il rischio di ripetizione sia diverso nelle due forme, dal punto di vista eugenico l'ideale sarebbe di poter tener conto della varietà cariotipica implicata; infatti, se si ammette il meccanismo dai più postulato, la forma da traslocazione dovrebbe avere un rischio di ripetizione maggiore, almeno a livello della formazione dello zigote.

Tuttavia dai dati finora esistenti nella letteratura non è ancora possibile ricavare i valori di questi rischi, perchè non si sa neppure quale sia la frequenza relativa delle diverse forme nè sul totale dei casi nè per le varie classi di età materna.

È quindi giocoforza avvalersi ancora, in attesa di questi dati, di un pronostico empirico generico.

Reed (1961) valuta il rischio di ripetizione intorno al 2-4% indipendentemente dalla classe di età della madre; dai dati di Carter ed Evans (1961) e di Hamerton e coll. (1961) sembrerebbe invece opportuno che si tenesse conto dell'età della madre all'epoca della nascita del mongoloide.

Come appare infatti dalla tabella 15, distribuendo le madri in classi secondo l'età alla nascita del primo figlio colpito e considerando l'incidenza di nuovi mongoloidi tra i figli successivi il rischio di ripetizione appare circa del 5% per le madri fino a 24 anni ed oltre i 35 anni ed invece solo dell'1% circa per le madri tra 25 e 34 anni.

Come si vede anche per le madri giovani il rischio appare piuttosto elevato, per la presenza dei casi di ripetizione dovuti alle famiglie con traslocazione. Non essendo però disponibile, come già rilevato, alcun dato sulla frequenza relativa delle due forme, non si può valutare su questa base se le forme da traslocazione, anche tra le madri giovani, siano relativamente poche e con alta incidenza di ripetizione o se invece anche in questi casi la ripetizione sia relativamente bassa almeno considerata al livello dei figli nati a termine.

Nella tabella 15 sono riportati, accanto ai dati di Carter ed Evans, anche quelli relativi al nostro materiale. L'unico caso di ripetizione osservato si riferisce alla classe « madri di 35 anni ed oltre », per la quale la frequenza di ripetizione risulta pertanto dello stesso ordine di grandezza (4% circa) di quella riscontrata nel materiale di Carter ed Evans e di quella indicata per tutti i casi da Reed; nessun caso di ripeti-

**Tab. 15. Frequenza di ripetizione del mongolismo a seconda dell'età della madre all'epoca della nascita del primo figlio colpito**

Classi di età materna	Carter ed Evans (1961) Hamerton e coll. (1961)			Campione sperimentale		
	15-24	25-34	35 e oltre	15-24	25-34	35 e oltre
Figli nati dopo il primo soggetto colpito	110	158	42	18	57	26
Figli successivi mongoloidi	N.	5	2	2	—	1
	%	4,6	1,3	4,7	—	3,8
Casi da traslocazione	3	—	—			
Casi da trisomia 21	2	2	2			

zione è stato rilevato per le madri più giovani, ma ciò che deve essere molto probabilmente in rapporto con il numero piuttosto limitato di figli successivi osservati.

Tenendo conto del fatto che, nelle madri giovani all'epoca della nascita del mongoloide, è stata da noi osservata una abortività del 20-25%, la probabilità che una gravidanza si concluda con la nascita di un figlio vivente normale sembrerebbe per queste donne ridotta al 70% circa.

Comunque, almeno per quanto riguarda il rischio di ripetizione, il pronostico eugenico per le donne che abbiano avuto in precedenza un figlio mongoloide non sembra nel complesso particolarmente sfavorevole.

## Bibliografia

- BEIDLEMAN B.: Mongolism; selective review. *Am. J. Ment. Def.*, 50, 35, 1945.
- BENCINI M. A.: Contributo clinico allo studio del mongolismo nei gemelli: presentazione di una coppia di gemelle monozigotiche. *A.Ge.Me.Ge.*, 1, 29, 1952.
- BENDA C. E.: *Mongolism and Cretinism*. Grune & Stratton, New York, 1949.
- BEOLCHINI P. E.: Ricerche statistiche e genetiche sulle malformazioni congenite. I: Età dei genitori e malformazioni congenite. *A.Ge.Me.Ge.*, 8, 493, 1959.
- BLEYER A.: Role of advanced maternal age in causing mongolism. Study of 2822 cases. *Am. J. Dis. Child.*, 55, 79, 1938.
- BOLLEA G., BENCINI A., LUSSANA P., NOVELLETTO A.: Sulla nosografia del mongolismo. Correlazioni fenomenologiche. *Infanzia anormale*, 24, 509, 1957.
- BÖÖK J. A.: The incidence of congenital diseases and defects in a South Swedish Population. *Acta Genet.*, 2, 289, 1951.
- FRACCARO M.: Research on congenital malformations. *Neonatal Studies* (published by the International Children's Center), 5, 39, 1956.
- LINDSTEN J.: Cytogenetical observations in mongolism. *Acta Paediat. (Ups.)*, 58, 453, 1959.

- Clinical cytogenetics. De Genetica Medica, III, 1, 19. Ed. Ist. Mendel, Roma, 1961.
- CARTER C. O., MACCARTHY D.: Incidence of mongolism and its diagnosis in the newborn. *Brit. J. Soc. Med.*, 5, 83, 1951.
- HAMERTON J. L., POLANI D. E., GUNLAP A., WELLER S. D.: Chromosomal translocation as a cause of familial mongolism. *Lancet*, II, 678, 1960.
- EVANS K. A.: Risk of parents who have had one child with Down's syndrome (mongolism) having another child similarly affected. *Lancet*, II, 785, 1961.
- CASA D., VIGNETTI P.: Considerazioni sulla genetica del bambino affetto da mongolismo. *Atti del XXV Congr. Ital. Pediatria*, Palermo, II, 373, 1957.
- COFFEY P. V., JESSOP W. J.: Congenital abnormalities. *Irish J. med. Sci.*, 344, 30, 1955.
- ENGLER M.: The causation of mongolism and its prognosis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 38, 211, 1944.
- Mongolism. J. Wright and Sons, Bristol, 1949.
- FORD C. E.: Chromosomal abnormality and congenital malformation. Nel volume « Congenital Malformations ». J. & A. Churchill, London, 1960.
- FRACCARO M., KAUJSER K., LINDSTEN J.: Chromosomal abnormalities in father and mongol girl. *Lancet*, I, 724, 1960.
- GERARD-LEFEBVRE M., MOLLET F., LEFEBVRE R. e BERNARD F.: Enquête sur le mongolisme dans le Nord de la France. *Arch. Franç. de Pédiatrie*, 8, 834, 1953.
- GOMIRATO SANDRUCCI M.: Considerazioni sull'eziologia del mongolismo. *Atti XXV Congr. Ital. Pediatria*, Palermo, II, 350, 1957.
- HAMERTON S. L., BRIGGS S. M., GIANELLI F., CARTER C. O.: Chromosome studies in detection of parents with high risk of second child with Down's Syndrome. *Lancet*, II, 788, 1961.
- HOSTOMSKA L., HORACKOVA M., HRUBCOVA M.: Beitrage zur Aetiologie des Mongoloidismus. *Endokrinologie*, 32, 327, 1955.
- HUG E.: Das Geschlechtsverhältnis beim Mongolismus. *Ann. Paediat.*, 177, 31, 1951.
- INGALLS T. H.: Parental age and characteristics of the offspring. The problem of mongolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 57, 551, 1954.
- BABBOTT J., PHILBROOK R.: The mothers of mongoloid babies: a retrospective appraisal of their health during pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.*, 74, 629, 1957.
- JACOBS P. A. e coll.: The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet*, II, 423, 1959.
- JENKINS R. L.: Etiology of Mongolism. *Am. J. Dis. Child.*, 45, 506, 1933.
- KELLER J.: Zur Kenntnis des Mongolismus unter besonderer Berücksichtigung der Aetiologie. *Inaugur. Diss. Zürich*, 1938.
- LEJEUNE J., GAUTIER M., TURPIN R.: Les chromosomes humaines en culture de tissus. *C. R. Acad. Sci., Paris*, 248, 602, 1959a.
- — Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C. R. Acad. Sci., Paris*, 248, 1721, 1959b.
- TURPIN R., GAUTIER M.: Le mongolisme, premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann. de Génétique*, 1, 41, 1959.
- MALPAS P.: The incidence of human malformations. *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 44, 434, 1937.
- MCINTOSH R., MERRITT K. K., RICHARDS M. R., SAMUELS M. H., BELLOWES M. T.: The incidence of congenital malformations: a study of 5964 pregnancies. *Pediatrics*, 14, 505, 1954.
- MCKEOWN T., RECORD R. G.: Malformations in a population observed for five years after birth. Nel volume « Congenital Malformations ». J. & A. Churchill, London, 1960.
- NOCCIOLI G.: Considerazioni eziopatogenetiche sul mongolismo. *Atti del XXV Congr. Ital. Pediatria*, Palermo II, 251, 1957.
- OSTER J.: *Mongolism*. Danish Science Press, Copenhagen, 1953.
- PARKER G. F.: The incidence of mongoloid imbecility in the newborn infant. *J. Pediat.*, 36, 493, 1950.
- PENROSE L. S.: Relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J. Genetics*, 27, 219, 1933.
- Relative aetiological importance of birth order and maternal age in mongols. *Proc. Roy. Soc. Med. London*, 115, 431, 1934.
- Maternal age in familial mongolism. *J. Ment. Sci.*, 97, 738, 1951.
- Parental age and characteristics of the offspring. *Mongolism and maternal age*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 57, 494, 1954.

- Parental age and mutation. *Lancet*, II, 312, 1955.
- ELLIS J. R., DELHANTY J. D. A.: Chromosomal translocations in mongolism and in normal relatives. *Lancet*, II, 409, 1960.
- Mongolism. *Brit. Med. Bull.*, 17, 184, 1961.
- PESCEGTO G.: Il problema dell'ereditarietà del mongolismo. *Riv. di Neurobiol.*, 3, 357, 1957.
- POLANI P. E., BRIGGS J. H., FORD C. E., CLARKE C. M., BERG J. M.: A mongol girl with 46 chromosomes. *Lancet*, I, 721, 1960.
- RECORD R. G., SMITH A.: Incidence, mortality and sex distribution of mongoloid defectives. *Brit. J. Soc. Med.*, 9, 10, 1955.
- REED S. C.: Counseling in Medical Genetics. *De Genetica Medica*, III, 1, 151. Ed. Ist. Mendel, Roma, 1961.
- SCHACHTER M.: Contribution a l'étude étiologique de l'arriération mongolienne. *J. Genet. hum.*, 1, 201, 1952.
- SMITH A., RECORD R. G.: *Brit. J. Prev. and Soc. Med.*, 9, 51, 1955 (citato da Ingalls, 1957).
- THOMPSON M. W.: Heredity, maternal age, birth order in the etiology of Celiac Disease. *Am. J. Human Genetics*, 3, 159, 1951.
- TURPIN R., CARATZALI A. (1937): citati da Turpin e Cruveiler, 1961.
- CRUVEILER J.: La Demographie familiale. *De Genetica Medica*, III, 1, 81. Ed. Ist. Mendel, Roma, 1961.
- VAN DER SCHEER W. M.: Beitrage zur Kenntnis der mongoloiden Missbildung. *Abh. Neur. Psychiat.*, 41, 1, 1927.

#### RIASSUNTO

Gli AA. effettuano un'analisi statistica sulle notizie clinico-anamnestiche relative a 432 soggetti mongoloidi, prendendo in particolare considerazione l'età dei genitori, l'ordine di genitura e le caratteristiche riproduttive rilevate nelle famiglie dei probandi.

Esaminano quindi la possibilità di formulare un pronostico eugenico circa la probabilità di ripetizione della sindrome.

#### SUMMARY

A statistical analysis has been made on the clinico-anamnestic information concerning 432 mongol propositi, taking into particular consideration the age of parents, the order of birth and the reproductive features observed in the families of the propositi. The Authors furthermore examine the possibility of making an eugenic counseling concerning the probability of a new occurrence of the syndrome.

#### RÉSUMÉ

Les Auteurs ont conduit une analyse statistique sur les informations clinico-anamnestiques concernant 432 sujets mongoloïdes; en considérant surtout l'âge des parents, l'ordre de naissance et les caractéristiques reproductives trouvées dans les familles des sujets. Les Auteurs ont examiné, en outre, la possibilité de formuler un pronostic eugénique sur la probabilité d'une répétition du syndrome.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Verf. führen eine statistische Analyse über die Krankenvorgeschichte von 432 mongoloiden Individuen durch. Besonders berücksichtigt werden dabei: das Alter der Eltern, die Geburtenfolge und die bei der Sippe des Probanden festgestellten Reproduktionsmerkmale.

Es wird sodann untersucht, ob es möglich ist, eine eugenische Prognose über die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Erscheinung wiederholt, zu stellen.