

## Ricerche statistiche e genetiche sulle malformazioni congenite

**P. E. Beolchini**

### I. – ETÀ DEI GENITORI E MALFORMAZIONI CONGENITE

#### **Premessa**

Esigenza fondamentale, per intraprendere una indagine statistico-genealogica, è quella di possedere un adeguato materiale di controllo con cui confrontare i dati rilevati nelle famiglie in esame.

Presso l'Istituto Provinciale di Maternità di Milano nascono circa un quarto – un quinto di tutti i neonati che annualmente vengono alla luce nella città di Milano; è così possibile disporre sia di una ampia casistica di malformazioni congenite sia di un vasto materiale di controllo, costituito dalle famiglie dei neonati normali.

Considerando che presso questo Istituto vengono accolte gestanti di ogni categoria e ceto sociale, si può ragionevolmente supporre che i genitori dei neonati normali costituiscano un campione non selezionato dell'attuale popolazione milanese; e poichè dalla medesima popolazione provengono anche i genitori dei neonati malformati, il materiale di controllo si può ritenere adeguato alle necessità di questa ricerca.

#### **Introduzione**

Nel corso degli ultimi anni diversi Autori hanno segnalato l'esistenza di una correlazione tra l'età dei genitori e la frequenza di alcune malformazioni congenite.

Analoghe segnalazioni sono apparse anche in campo sperimentale; tra queste si può ricordare l'osservazione di Wright (1926) che riscontrò, in un ceppo di cavie con polidattilia, che la penetranza e l'espressività dell'anomalia erano parzialmente controllate dall'età materna: più vecchia era la madre e maggiore era la percentuale di figli con numero normale di dita. Interessante, anche se più attinente allo studio della variabilità dei caratteri che alla teratologia, è poi l'osservazione che nei topi il numero delle vertebre presacrali dei figli è influenzato dall'età materna: topi con 27 vertebre presacrali (il numero oscilla normalmente tra 26 e 27) erano significativamente più frequenti tra i nati da madri giovani che non tra quelli nati da madri vecchie (Stern, 1949).

Considerando in particolare i risultati delle ricerche condotte in campo umano, si rileva che l'esistenza di una correlazione con l'età dei genitori viene concordemente riconosciuta soprattutto per due tipi di malformazioni: il mongolismo e l'acondroplasia.

Per il mongolismo la maggior parte degli AA. (Van Der Scheer, 1927; Schultz, 1931; Jenkins, 1933; Penrose, 1933, 1954, 1955 e 1957; Buchi, 1950; Carter e Mc Carthy, 1951; Schachter, 1952; Oester, 1953; Ingalls, 1954; Murphy, 1954; Turpin, 1954; Fink, 1956; Ingalls, Babbott e Philbrook, 1957; Torre e Cibelli, 1957) concordano nel riconoscere una primaria importanza all'età avanzata delle madri, mentre per l'acondroplasia, secondo i dati sinora esistenti (Morch, 1941; Kroot, 1952; Grebe, 1955; Stevenson, 1957), sarebbe più rilevante l'effetto di una elevata età paterna.

Per altre malformazioni invece le osservazioni dei diversi AA. sono talvolta discordi e per le diverse modalità di raccolta e di elaborazione dei materiali non sempre i risultati sono direttamente confrontabili.

Così mentre Murphy (1940), Hendrics (1953) e Buchi (1950), considerando malformazioni di ogni tipo e sede, riscontrarono un'incidenza molto elevata di malformati tra i figli delle madri di età avanzata, Thalammer (1954) sostiene invece che l'età della madre non ha alcuna influenza.

Per quanto riguarda le malformazioni del sistema nervoso centrale, Record e Mc Keown (1949), Book e Rayner (1950) e Wertheimer (1957) non hanno riscontrato alcuna correlazione con l'età dei genitori per l'anencefalia, mentre per l'idrocefalia, secondo Ingalls e coll. (1954), Penrose (1955) e Wertheimer (1957) si osserverebbe un certo aumento delle età materne che è però negato da Bulfin e coll. (1956). Vi sarebbe poi, secondo i dati di Penrose (1946 e 1955), nei padri dei neonati con rachischisi, un aumento di età media maggiore di quello riscontrato nelle madri.

Navratil, Wenger e Kaindl (1955) riscontrarono età materna elevata nei neonati con vizi cardiaci congeniti, mentre nessun rapporto tra queste malformazioni e l'età materna è stato riscontrato da Mac Mahon (1952), Polani e Campbell (1955) e Lamy, De Grouchy e Schweisguth (1957).

Mc Keown e Mac Mahon (1953) riferiscono di aver riscontrato un certo aumento dell'età delle madri di neonati con ernia ombelicale. Considerando infine i neonati con schisi nell'ambito della faccia Mac Mahon e Mc Keown (1953) hanno segnalato un aumento della frequenza del labbro leporino (semplice o con palatoschisi) con l'aumentare dell'età materna, mentre Fraser (1957) non ha rilevato alcuna relazione tra la frequenza di queste malformazioni e l'età dei genitori.

### Ricerche personali

#### *Materiale*

Sono stati presi in considerazione tutti i casi di malformazioni congenite osservati tra i nati dal 1942 al 1957 presso l'Istituto Provinciale di Maternità di Milano (IOPM): complessivamente 739 casi.

Poichè nel periodo considerato sono avvenuti nell'IOPM 54.482 parti (considerando unitariamente i parti multipli), la frequenza dei malformati risulta dell'1,36%.

I casi osservati sono ripartiti, nella tabella 1, secondo il tipo e la sede della malformazione, il sesso e la vitalità dei neonati.

Per le necessità della successiva ricerca le malformazioni più frequenti sono raggruppate in diversi gruppi principali su base sistematico-embriogenetica, vengono poi elencati separatamente i rimanenti casi che non possono rientrare nei gruppi precedenti.

I soggetti che presentavano malformazioni multiple (complessivamente 65 casi) sono stati raggruppati considerando la malformazione più grave.

Esaminando i dati esposti nella tabella 1 si osserva che, per alcune malformazioni, prevale tra i colpiti il sesso femminile, per altre quello maschile; il numero dei casi è però limitato per una proficua valutazione statistica di queste differenze.

Per quanto concerne i neonati indicati nella tabella come viventi, si deve intendere questo dato limitato alla vitalità certa fino al momento della dimissione dal Reparto neonati dell'IOPM, per altre Cliniche o per il domicilio.

Per una più rapida e sicura elaborazione dei diversi dati clinico-anamnestici relativi ai malformati ed ai rispettivi genitori, ogni caso è stato riportato, presso il Centro di Studi di Genetica umana dell'Università di Milano, su apposite schedine perforate onde permetterne l'esame mediante selezionatrice meccanica.

#### *Distribuzione delle madri per età nella popolazione di controllo*

Per valutare la frequenza dei malformati in rapporto alle diverse età materne, si è reso necessario allestire la distribuzione per età di tutte le madri ricoverate presso l'IOPM dal 1942 al 1957.

Dato che i registri della sala parti dell'Istituto recano l'indicazione dell'età materna solo dal 1952 in poi, e nell'impossibilità materiale di trascrivere i dati di tutte le cartelle degli anni precedenti (assommanti a diverse decine di migliaia), si è provveduto ad una stima della distribuzione per età, partendo da un campione stratificato casuale delle madri 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  $f = 0,05$ . Da dette cartelle, oltre l'età materna, sono stati rilevati anche i dati relativi alle condizioni del neonato, all'età paterna, all'anno del matrimonio, all'epoca ed all'esito delle gravidanze precedenti. Si è quindi stimato il numero totale delle partorienti per le diverse classi di età in base alla formula (vedi Cochran, 1953):

$$N_i = \sum_h (N_h \cdot p_{hi})$$

dove  $N_i$  indica il numero totale di madri nella classe di età  $i$

$N_h$  indica il numero totale delle madri dello strato  $h$

$p_{hi} = n_{hi}/n_h$  indica la frequenza delle madri della classe di età  $i$  nel campione dello

Tabella 1

Sede e tipo della malformazione	Numero dei casi	Sesso			Vitalità		
		♂	♀	incerto	viventi	nati morti	neonati mortalità
Mongolismo	80	31	49	—	68	—	12
Mongolismo+altra malformazione	11	8	3	—	6	—	5
<i>Totale mongoli</i>	91	39	52	—	74	—	17
Anencefali (4 casi con rachischisi)	30	12	18	—	—	14	16
Anencefalia+altra malformazione	3	3	—	—	—	2	1
<i>Totale anencefali</i>	33	15	18	—	—	16	17
Craniorachischisi (3 casi con altra malformazione)	11	3	8	—	4	1	6
Rachischisi	33	14	19	—	22	2	9
Rachischisi con idrocefalo	11	6	5	—	3	1	7
Rachischisi+altra malformazione	8	2	6	—	4	—	4
<i>Totale rachischisi</i>	63	25	38	—	33	—	26
Idrocefali	13	5	8	—	1	5	7
Idrocefalia+altra malformazione	7	2	5	—	1	3	3
<i>Totale idrocefali</i>	20	7	13	—	2	8	10
Labbro leporino	25	16	9	—	25	—	—
Palatoschisi (3 casi con altra malformazione)	24	11	13	—	23	—	1
Labbro leporino+palatoschisi	15	9	6	—	15	—	—
<i>Totale schisi faccia</i>	64	36	28	—	63	—	1
Malformazioni cardiovascolari	17	9	8	—	—	—	17
Malformazioni cardiovascolari+altra malformazione	4	1	3	—	—	—	4
<i>Totale malformazioni cardiovascolari</i>	21	10	11	—	—	—	21
Evisceratio (3 casi con altra malformazione)	9	4	4	1	—	5	4
Ernia ombelicale (1 caso con altra malformazione)	11	5	6	—	7	—	4
<i>Totale schisi ventrali</i>	20	9	10	1	7	5	8
Ipospadi grave	9	9	—	—	7	—	2
Ipospadi lieve	116	116	—	—	116	—	—
<i>Totale ipospadici</i>	125	125	—	—	123	—	2

Segue Tabella 1

Sede e tipo della malformazione	Numero dei casi	Sesso			Vitalità		
		♂	♀	incerto	viventi	nati morti	neonati mortalità
Ectro-Emimelia (2 casi con altra malformazione)	6	3	3	—	5	—	1
Polidattilia	22	15	7	—	22	—	—
Sindattilia	18	10	8	—	18	—	—
Ipodattilia	7	3	4	—	7	—	—
Poli-Iposindattilia	4	3	1	—	3	—	1
<i>Totale malformazioni scheletro arti</i>	57	34	23	—	55	—	2
Piede torto destro	56	27	29	—	56	—	—
Piede torto sinistro	43	19	24	—	43	—	—
Piede torto bilaterale	75	40	35	—	75	—	—
<i>Totale piedi torti</i>	174	86	88	—	174	—	—
Acondroplasia (3 casi con altra malformazione)	9	5	4	—	2	—	7
Microcefalia (2 casi con altra malformazione)	4	3	1	—	1	2	1
Osteogenesi imperfetta	1	1	—	—	—	—	1
Ittiosi congenita	1	1	—	—	1	—	—
Mancanza padiglione auricolare e condotto uditivo esterno	9	5	4	—	8	—	1
Agnatocefalia; Microgenia	2	1	1	—	—	—	2
Ernia diaframmatica	3	3	—	—	—	—	3
Atresia esofago	1	1	—	—	—	—	1
Malformazioni renali	3	2	1	—	—	—	3
Malformazioni polmonari	1	—	1	—	—	—	1
Sirenoidi	1	—	—	1	—	1	—
Atresia anale	4	2	2	—	2	—	2
Estrofia vescicale	3	2	1	—	2	—	1
Malformazioni genitali esterni (esclusa ipospadia)	8	7	1	—	8	—	—
Tumori e cisti congenite	12	5	7	—	6	2	4
Contratture e lussazioni congenite (esclusi piedi torti)	9	2	7	—	7	—	2
<i>Totale malformati</i>	739						

strato  $h$  ( $n_{hi}$  è il numero delle madri di classe  $i$  nel campione dello strato  $h$ ;  $n_h$  è il numero totale delle madri del campione dello stesso strato).

La stima della distribuzione per età di tutte le madri è riportata nella tabella 2.

L'attendibilità dei dati così stimati, è confermata dal loro confronto con i valori effettivamente osservati, relativamente al quinquennio 1952-1956, dedotti dai registri della sala parti: infatti, come appare dalla tabella 3, i valori osservati rientrano ampiamente nei limiti dell'errore standard di quelli calcolati.

**Tabella 2. Stima della distribuzione per età di tutte le madri ricoverate dal 1942 al 1957**

Classi di età	Numero delle madri
fino a 19	2240 ± 385*
20-24	12589 ± 820
25-29	17215 ± 894
30-34	13161 ± 833
35-39	6938 ± 647
40 e oltre	2340 ± 395
Totale	54482

\* I valori segnati accanto al totale stimato rappresentano i limiti fiduciali (*l*) al 5% di probabilità, calcolati in base alla varianza:

$$v N_i = \sum_h N_h (N_h - n_h) \frac{p_{hi} \times q_{hi}}{n_h} \text{ dove } q_{hi} = 1 - p_{hi}$$

**Tabella 3. Distribuzione per età delle madri ricoverate dal 1952 al 1956: confronto tra i valori stimati e quelli effettivamente osservati**

Classi di età	Numero madri dal 1952 al 1956:	
	osservato	stimato
fino a 19	692	778 ± 96
20-24	4225	4182 ± 241
25-29	6287	6257 ± 247
30-34	4163	3936 ± 236
35-39	1795	1970 ± 178
40 e oltre	613	652 ± 107
Totali	17775	17775

#### *Frequenza dei malformati alle diverse età materne*

Nella Tabella 4, per ciascuna classe di età materna, è indicata la frequenza (minima e massima) di malformati per mille parti.

#### *Età materna e malformazioni*

Per valutare genericamente l'importanza dell'età materna, si è istituito un confronto tra il numero complessivo di malformati osservato nelle varie classi di età ed il numero atteso in base ad una uniforme frequenza dei malformati, assunta uguale

a 1,36% — valore che rappresenta la frequenza media osservata nel nostro materiale — alle diverse età materne (vedi tabella 5).

Come appare dalla tabella vi è un notevole aumento dei malformati nelle madri di età più avanzata e tale confronto risulta statisticamente significativo ( $0,01 > P > 0,001$ );

**Tabella 4. Frequenza minima e massima di malformati nelle diverse classi di età materna**

Classi di età	Numero di malformati per 1000 parti	
	minimo	massimo
fino a 19	10,7	15,1
20-24	12,8	14,6
25-29	11,4	12,7
30-34	12,8	14,5
35-39	13,2	15,9
40 e oltre	19,4	27,2

$$\text{Numero minimo} = \frac{\text{N. malformati (con madre della classe di età } i) \times 1000}{\text{N. madri (della classe di età } i) + l}$$

$$\text{Numero massimo} = \frac{\text{N. malformati (con madre della classe di età } i) \times 1000}{\text{N. madri (della classe di età } i) - l}$$

**Tabella 5. Confronto tra il numero complessivo osservato e quello atteso di malformati nelle varie classi di età materna**

Classi di età	Numero medio stimato delle madri	Numero dei malformati	
		osservato	atteso
fino a 19	2240	28	30,4
20-24	12589	172	170,8
25-29	17215	207	233,5
30-34	13161	179	178,5
35-39	6938	100	94,1
40 e oltre	2340	53	31,7
<b>Totali</b>	<b>54482</b>	<b>739</b>	<b>739,0</b>

$$\chi^2 = 17,889$$

$$\text{g.l.} = 5$$

$$0,01 > P > 0,001$$

il progressivo aumento della frequenza, dal 12‰ fino al 23‰ circa con l'aumentare dell'età materna, è ben evidente anche nell'istogramma di figura 1 (rettangoli bianchi).

L'insieme dei malformati è però costituito da neonati con anomalie assai diverse per tipo, per sede e forse anche per i momenti eziologici determinanti; è quindi necessario, data questa eterogeneità, eseguire ulteriori confronti per i singoli gruppi di malformazioni.

I risultati di tale confronto sono riferiti nella tabella 6, dove, per i diversi tipi di malformazioni, sono indicati: la distribuzione delle madri secondo l'età, le età medie al parto ed i valori del  $\chi^2$  per l'analisi dell'eterogeneità delle distribuzioni delle madri per età rispetto al campione di controllo.

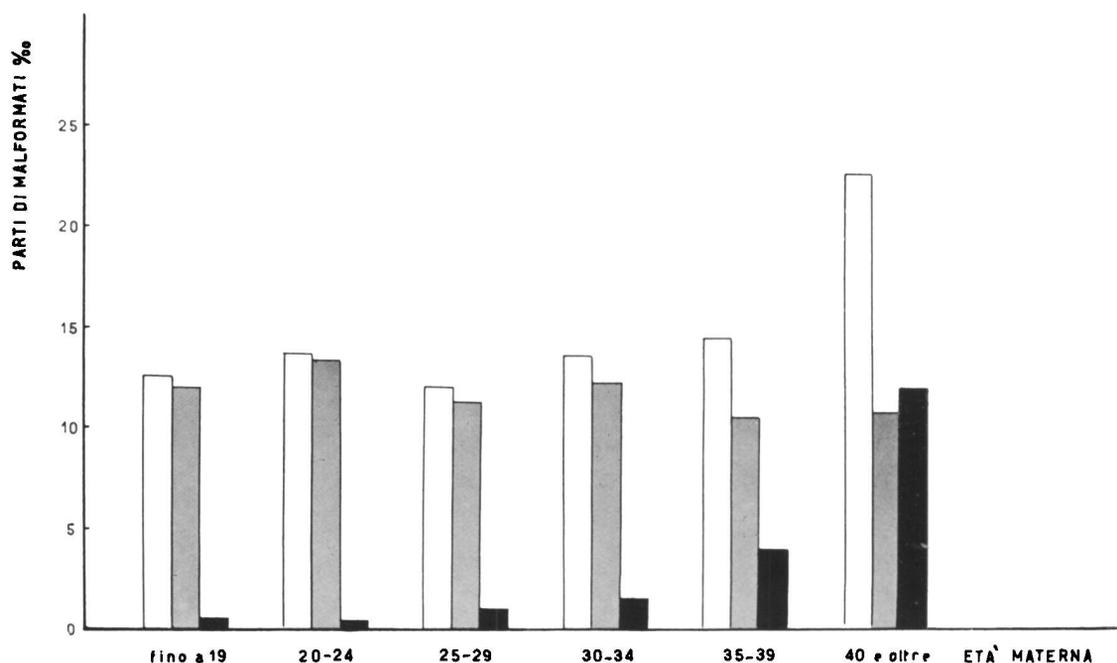


Fig. 1. Frequenza dei parti di neonati malformati alle varie età materne

- Malformazioni di ogni tipo e sede.
- Malformazioni di ogni tipo e sede (esclusi i mongoli).
- Mongoli.

Come madri di controllo vengono qui considerate tutte le madri di neonati normali presenti nel campione stratificato. Solo per le madri dei mongoli esiste, nei confronti delle madri di controllo, una significativa differenza sia nell'età media che nella distribuzione per classi di età ( $P < 0,001$ ).

Per gli altri gruppi di madri, pur mostrando le età medie qualche differenza nei confronti del gruppo di controllo (in particolare le madri di anencefali e di idrocefali), i valori di  $P$  non raggiungono mai i limiti della significatività: le differenze osservate si possono cioè ritenere casuali. I risultati di questo secondo esame indicano pertanto che la maggior frequenza complessiva di malformazioni congenite prima osservata, in rapporto con l'aumentare dell'età materna (vedi tabella 5 e figura 1), è legata essenzialmente alla più frequente nascita di mongoli nelle madri di età più avanzata.

Tab. 6. Distribuzione per classi di età delle madri dei neonati normali e malformati

Classi di età materne	Numero delle madri di neonati normali		Numero delle madri di:																			
			Mongoli		Anencefali		Rachischisi		Idrocefali		Schisi faccia		Malformazioni cardiovascolari		Schisi ventrali		Ipospadici		Malformazioni scheletro arti		Piedi torti	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
fino a 19	118	4,2	1	1,1	2	6,1	—	0,0	—	0,0	3	4,7	2	9,5	1	5,0	7	5,6	3	5,3	6	3,4
20-24	648	23,1	3	3,3	9	27,3	22	34,9	5	25,0	14	21,9	5	23,9	6	30,0	32	25,6	12	21,1	42	24,1
25-29	890	31,8	14	15,4	12	36,3	19	30,2	4	20,0	23	35,9	4	19,0	4	20,0	34	27,2	23	40,3	49	28,3
30-34	677	24,2	18	19,8	8	24,2	16	25,4	6	30,0	14	21,9	4	19,0	6	30,0	33	26,4	11	19,3	46	26,4
35-39	349	12,5	27	29,7	2	6,1	5	7,9	4	20,0	9	14,1	3	14,3	3	15,0	10	8,0	7	12,3	24	13,8
40 e oltre	117	4,2	28	30,7	—	0,0	1	1,6	1	5,0	1	1,5	3	14,3	—	0,0	9	7,2	1	1,7	7	4,0
<b>Totali</b>	<b>2799</b>	<b>100,0</b>	<b>91</b>	<b>100,0</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>	<b>63</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	<b>64</b>	<b>100,0</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	<b>125</b>	<b>100,0</b>	<b>57</b>	<b>100,0</b>	<b>174</b>	<b>100,0</b>
Età medie	29,00		35,79		27,35		28,06		30,50		28,67		30,12		28,50		28,86		28,38		29,25	
E. S.	±0,11		±0,65		±0,88		±0,65		±1,38		±0,71		±1,85		±1,34		±0,56		±0,74		±0,46	
$\chi^2$	—		168,542		1,519		3,261		0,994		0,554		3,219		0,025		6,358		2,081		1,561	
g.l.	—		3		2		3		2		3		2		1		5		3		5	
P	—		P<0,001		0,50>P>0,30		0,50>P>0,30		0,70>P>0,50		P>0,90		P=0,20		0,90>P>0,80		0,30>P>0,20		0,70>P>0,50		P>0,90	

Tab. 7. Distribuzione per classi di età dei padri dei neonati normali e malformati

Classi di età paterne	Numero dei padri di neonati normali		Numero dei padri di:																			
			Mongoli		Anencefali		Rachischisi		Idrocefali		Schisi faccia		Malformazioni cardiovascolari		Schisi ventrali		Ipospadici		Malformazioni scheletro arti		Piedi torti	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
fino a 24	139	6,1	1	1,2	2	8,7	2	3,6	—	0,0	3	5,7	1	5,0	3	15,8	9	9,0	4	9,5	12	8,2
25-29	577	25,3	6	7,4	10	43,5	9	16,4	5	33,3	11	21,2	7	35,0	3	15,8	30	30,0	6	14,3	32	21,9
30-34	746	32,6	21	25,9	8	34,8	23	41,8	4	26,7	17	32,7	6	30,0	3	15,8	21	21,0	17	40,4	43	29,5
35-39	492	21,5	22	27,2	1	4,3	13	23,6	5	33,3	16	30,8	1	5,0	8	42,2	28	28,0	11	26,2	33	22,6
40-44	243	10,6	15	18,5	2	8,7	5	9,1	—	0,0	4	7,7	4	20,0	1	5,2	7	7,0	2	4,8	17	11,6
45 e oltre	88	3,9	16	19,8	—	0,0	3	5,5	1	6,7	1	1,9	1	5,0	1	5,2	5	5,0	2	4,8	9	6,2
<b>Totali</b>	<b>2285</b>	<b>100,0</b>	<b>81</b>	<b>100,0</b>	<b>23</b>	<b>100,0</b>	<b>55</b>	<b>100,0</b>	<b>15</b>	<b>100,0</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	<b>19</b>	<b>100,0</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>	<b>146</b>	<b>100,0</b>
Età medie	33,39		38,30		30,54		34,22		33,50		33,46		32,75		33,55		33,00		33,45		33,86	
E. S.	±0,13		±0,77		±1,07		±0,77		±1,48		±0,76		±2,03		±1,60		±0,66		±0,97		±0,56	
$\chi^2$	—		64,867		3,665		3,699		0,081		3,144		0,697		1,591		9,569		1,506		4,087	
g.l.	—		4		1		3		1		3		2		1		5		2		5	
P	—		P<0,001		0,10>P>0,05		0,30>P>0,20		0,80>P>0,70		0,50>P>0,30		0,80>P>0,70		0,30>P>0,20		0,10>P>0,05		0,50>P>0,30		0,70>P>0,50	

Tab. 8. Distribuzione secondo l'ordine di genitura dei neonati normali e malformati

Ordine di genitura	Numero dei neonati normali		Numero dei neonati malformati:																			
			Mongoli		Anencefali		Rachischisi		Idrocefali		Schisi faccia		Malformazioni cardiovascolari		Schisi ventrali		Ipospadici		Malformazioni scheletro arti		Piedi torti	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
I geniti	1514	54,1	33	36,3	25	75,8	35	55,5	9	45,0	34	53,2	11	52,5	13	65,0	78	62,4	29	51,0	81	46,6
II geniti	760	27,2	25	27,5	6	18,2	17	27,0	7	35,0	15	23,4	5	23,8	3	15,0	32	25,6	16	28,1	65	37,4
III geniti	286	10,2	18	19,7	1	3,0	5	7,9	3	15,0	7	10,9	1	4,7	1	5,0	8	6,4	8	14,0	14	8,0
IV geniti	115	4,1	5	5,5	1	3,0	3	4,8	—	0,0	4	6,2	2	9,5	3	15,0	4	3,2	2	3,5	7	4,0
V geniti	68	2,4	5	5,5	—	0,0	2	3,2	—	0,0	3	4,7	—	0,0	—	0,0	—	0,0	1	1,7	1	0,6
VI geniti	56	2,0	5	5,5	—	0,0	1	1,6	1	5,0	1	1,6	2	9,5	—	0,0	3	2,4	1	1,7	6	3,4
<b>Totali</b>	<b>2799</b>	<b>100,0</b>	<b>91</b>	<b>100,0</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>	<b>63</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	<b>64</b>	<b>100,0</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	<b>125</b>	<b>100,0</b>	<b>57</b>	<b>100,0</b>	<b>174</b>	<b>100,0</b>
Ordine medio di genitura	1,79		2,33		1,33		1,78		1,90		1,91		2,09		1,70		1,60		1,82		1,85	
E.S.	±0,02		±0,19		±0,12		±0,14		±0,27		±0,16		±0,35		±0,25		±0,09		±0,15		±0,08	
$\chi^2$	—		(21,671)		5,328		0,409		0,093		1,496		0,365		0,023		4,582		0,271		8,709	
g.l.	—		5		1		3		1		3		2		1		3		2		4	
P	—		(P<0,001)		0,05>P>0,02		P>0,90		0,80>P>0,70		0,70>P>0,50		0,90>P>0,80		0,90>P>0,80		0,30>P>0,20		0,30>P>0,20		0,10>P>0,05	

Per maggiore evidenza nella figura 1 sono rappresentate anche le frequenze di parti di mongoli (rettangoli neri) e di neonati con le altre malformazioni (rettangoli grigi) riscontrate alle varie età materne.

Mentre la frequenza dei mongoli aumenta progressivamente dallo 0,5‰ al 12‰ circa nelle madri più anziane, quella di tutte le altre malformazioni si mantiene pressochè uniforme, tra il 10,5 ed il 13,4‰ alle varie età materne.

#### *Età paterna e malformazioni*

Per esaminare gli eventuali rapporti esistenti tra frequenza delle malformazioni ed età paterna, si è istituito un confronto tra le distribuzioni per età dei padri dei singoli gruppi di malformati e quella dei padri di controllo (vedi tabella 7).

Come padri di controllo si sono considerati tutti i padri di neonati normali che figuravano nel campione stratificato casuale precedentemente illustrato.

Per i padri dei mongoli, si osserva una età media notevolmente più elevata di quella dei padri di controllo, con una differenza statisticamente significativa nella distribuzione per classi di età ( $P < 0,001$ ).

Per gli altri gruppi considerati, pur avendosi qualche differenza nell'età media (particolarmente per i padri degli anencefali), non si raggiungono mai i limiti della significatività.

#### *Ordine di genitura e malformazioni*

A complemento della ricerca sulle relazioni esistenti tra malformazioni ed età dei genitori, si è ritenuto interessante controllare se la nascita di neonati malformati presenti qualche rapporto con l'ordine di genitura.

Dato che le fratrie dei malformati comprese in questa ricerca sono complete (figli vivi o morti ed aborti) solo fino all'epoca della nascita del figlio malformato, che perciò è sempre l'ultimogenito, non è possibile fare uso del metodo di Greenwood e Yule (1914) comunemente usato.

Si è perciò istituito un confronto con l'ordine di genitura osservato nei figli normali delle madri del campione stratificato: per ogni madre è stato preso in considerazione il figlio nato in occasione del ricovero presso l'IOPM.

Nella tabella 8 sono riportate le distribuzioni dei neonati, normali e malformati, secondo l'ordine di genitura osservato ed i risultati dei diversi confronti condotti con il metodo del  $\chi^2$ .

È però bene ricordare che l'ordine di genitura dei neonati qui considerati (normali o malformati) corrisponde, trattandosi sempre degli ultimogeniti, al numero dei concepimenti delle madri e di conseguenza anche l'ordine di genitura presenta, nelle fratrie in esame, una relazione con l'età delle madri come il numero dei concepimenti: vi saranno cioè tanti più figli di elevato ordine di genitura quanto più vecchie saranno le madri.

Nel caso dei mongoli, le cui madri presentano una significativa deviazione dalla norma dell'età media (vedi tabella 6), non è perciò possibile un diretto confronto con i neonati normali; infatti tale confronto (vedi tabella 8) darebbe l'erronea impressione dell'esistenza di una differenza altamente significativa. Per una giusta valutazione, per eliminare cioè l'effetto dell'età materna, si è perciò confrontato l'ordine medio di genitura dei neonati normali e mongoli ad età materne costanti.

Tali confronti, eseguiti con il metodo del *t* di Student, sono illustrati nella tabella 9: come appare dai valori di *P* ottenuti non si mettono più in luce differenze significative.

Un analogo confronto, che parimenti non ha messo in luce significative differenze, è stato condotto (vedi tabella 10) considerando l'ordine di genitura dei neonati mongoli e normali alle diverse classi di età paterna.

Per gli altri gruppi di malformazioni considerati, non presentando le madri deviazioni significative di età dalla norma, è invece possibile un diretto confronto e, dalla tabella 8, si rileva come generalmente esistano solo lievi differenze nell'ordine medio di genitura senza che si raggiungano i limiti della significatività.

Unica eccezione il gruppo degli anencefali, in cui vengono raggiunti i limiti della significatività ( $0,05 > P > 0,02$ ) per la presenza di un certo eccesso di primogeniti.

Considerando l'età media lievemente inferiore alla norma riscontrata nelle madri di questi malformati, anche in questo caso sarebbe utile un confronto per classi separate di età dei genitori, come è stato fatto per i mongoli, ma ciò non è possibile per il numero piuttosto limitato di casi.

A favore dell'assenza di differenze significative sono anche i dati di Book e Rayner (1950) che, considerando un materiale più vasto, non hanno trovato alcun rapporto tra anencefalia e ordine di genitura.

### Sintesi dei risultati

Riassumendo i dati sin qui raccolti, si osserva che una evidente correlazione con l'età dei genitori si ha solo per i mongoli, in cui sia le madri che i padri presentano significative differenze della distribuzione per età rispetto ai controlli ( $P < 0,001$ ), ed età medie molto più elevate di quelle osservate nei genitori dei neonati normali; la frequenza del mongolismo diviene cioè tanto più elevata quanto più i genitori sono anziani.

Per le restanti malformazioni, pur osservandosi nei genitori età medie lievemente superiori o talora, come nei genitori di anencefali, anche discretamente inferiori alla norma, non si mettono però in luce differenze statisticamente significative; la frequenza di tali malformazioni si mantiene pressochè costante alle diverse età dei genitori.

Per quanto riguarda infine l'importanza dell'ordine di genitura, si rileva che per le malformazioni considerate, sia pure con qualche riserva per gli anencefali, non sono presenti differenze statisticamente significative rispetto al materiale di controllo.

Tab. 9. Confronto dell'ordine medio di genitura dei neonati normali (N) e mongoli (M) per classi costanti di età materna

Classi di età materna	I geniti		II geniti		III geniti		IV geniti		V geniti		VI geniti e oltre		Totali		Ordine medio di genitura		t	P				
	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M						
fino a 19	108	1	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1656	18	1,4	1,7	1,376	0,20 > P > 0,10				
20-24	507	2	114	1	23	—	1	—	1	—	2	—										
25-29	512	5	269	7	70	2	23	—	12	—	4	—										
30-34	278	6	230	6	92	3	43	2	20	1	14	—			677	18			2,0	2,2	0,654	0,60 > P > 0,50
35-39	89	8	110	7	77	7	28	2	22	2	23	1			349	27			2,6	2,5	0,348	0,80 > P > 0,70
40-44	20	11	27	4	22	6	18	1	12	2	12	3			117	28			3,1	2,7	1,267	0,30 > P > 0,20
45 e oltre	—	—	—	—	2	—	2	—	1	—	1	1										

Tab. 10. Confronto dell'ordine medio di genitura dei neonati normali (N) e mongoli (M) per classi costanti di età paterna

Classi di età paterna	I geniti		II geniti		III geniti		IV geniti		V geniti		VI geniti		Totali		Ordine medio di genitura		t	P				
	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M	N	M						
fino a 24	112	1	22	—	5	—	—	—	—	—	—	—	716	7	1,3	1,8	0,898	0,40 > P > 0,30				
25-29	406	3	135	2	24	—	8	—	3	1	1	—										
30-34	422	9	206	10	77	1	25	1	11	—	5	—			746	21			1,7	1,7	0,227	0,90 > P > 0,80
35-39	166	5	182	5	89	8	23	2	20	2	12	—			492	22			2,1	2,6	1,630	0,20 > P > 0,10
40-44	55	6	87	2	43	4	28	—	13	1	17	1			243	14			2,6	2,4	0,605	0,60 > P > 0,50
45-49	13	5	20	2	14	3	7	1	4	1	8	1			88	17			2,8	3,1	0,623	0,60 > P > 0,50
50 e oltre	5	—	5	—	6	1	3	—	2	—	1	3										

**Discussione**

Per cercare di chiarire il meccanismo biologico che sta alla base della correlazione esistente tra frequenza del mongolismo ed età dei genitori, e per poterne valutare la reale importanza quale momento eziologico per questa anomalia, è in primo luogo necessario stabilire se sia primitivo e più importante l'aumento della sola età materna — l'aumento di quella paterna dipendendo unicamente dalla correlazione esistente tra le età dei genitori —, o se sia invece di maggior rilievo l'aumento della sola età paterna o se infine si richieda contemporaneamente una età elevata in entrambi i genitori.

Questa valutazione della dipendenza dell'età di un genitore da quella dell'altro è illustrata nelle tabelle 11 e 12.

**Tabella 11. Confronto delle distribuzioni per età delle madri di neonati mongoli e normali per classi costanti di età paterna**

Classi di età materna	Classi di età paterna			
	fino a 34 anni		35 anni e oltre	
	Mongoli	Normali	Mongoli	Normali
fino a 19	1	60	—	—
20-24	3	433	—	38
25-29	9	600	3	166
30-34	9	317	6	274
35-39	5	45	19	252
40-44	1	7	24	88
45 e oltre	—	—	1	5
<b>Totali</b>	<b>28</b>	<b>1462</b>	<b>53</b>	<b>823</b>
$\chi^2$	27,425		63,208	
g.l.	3		3	
P	P<0,001		P<0,001	

Nella tabella 11, procedendo per singole classi di età paterna, si è provveduto a confrontare le distribuzioni per età delle madri dei neonati normali e mongoli; in questo modo, essendo eguale per i due gruppi in esame l'età dei rispettivi padri (si sono costituite due classi di padri: padri fino a 34 anni e padri con 35 anni e oltre), è possibile valutare isolatamente il comportamento delle età materne.

Appare evidente dalla tabella che le madri dei mongoli (sia quelle con marito sotto i 34 anni che quelle con marito di età superiore) presentano, nei confronti delle rispettive madri di controllo, un significativo costante spostamento verso classi di età più elevata, come confermano i valori di P costantemente <0,001.

Nella tabella 12 viene invece considerato il comportamento delle età paterne ad età materne costanti; contrariamente a quanto prima osservato per le madri,

Tab. 12. Confronto delle distribuzioni per età dei padri di neonati mongoli e normali per classi costanti di età materna

Classi di età paterna	Classi di età materna			
	fino a 34 anni		35 anni e oltre	
	Mongoli	Normali	Mongoli	Normali
fino a 19	1	2	—	—
20-24	—	137	—	—
25-29	4	568	2	9
30-34	17	703	4	43
35-39	6	348	16	144
40-44	1	101	14	142
45-49	2	29	11	41
50 e oltre	—	—	3	18
Totali	31	1888	50	397
$\chi^2$	6,417		5,728	
g. l.	2		3	
P	0,05 > P > 0,02		0,20 > P > 0,10	

i padri dei mongoli presentano una distribuzione nelle diverse classi di età che si può ritenere casuale ed analoga a quella presentata dai padri di controllo.

I risultati di questo esame dimostrano come i padri dei mongoli non differiscano significativamente dalla norma quando sia eliminato l'influsso dell'età materna, e indicano che la differenza statisticamente significativa, prima osservata tra i padri dei mongoli e quelli di controllo (vedi tabella 7), dipende unicamente dalla particolare distribuzione per età delle madri dei mongoli.

Le madri dei mongoli, la cui distribuzione per età si dimostra indipendente da quella dei padri, sono invece effettivamente, con maggiore frequenza, più anziane delle madri dei neonati normali, cosicché viene confermata la differenza statisticamente significativa, rispetto alla norma, della loro distribuzione per età (vedi tabella 6).

Per una più facile comprensione dei dati dianzi illustrati, si è provveduto a tracciare, sia per i genitori dei mongoli che per quelli di controllo, le curve di regressione delle età paterne su quelle materne (vedi figura 2) e delle età materne su quelle paterne (vedi figura 3), sulla base dei rispettivi coefficienti di correlazione.

Come appare dal grafico di figura 2, alle diverse età materne le età dei padri sono pressochè identiche; considerando invece (vedi figura 3) il comportamento delle età materne si osserva che, alle diverse età paterne, le madri dei mongoli sono sempre molto più anziane delle madri di controllo.

Questo è avvalorato dalle differenze tra le età medie dei due gruppi di madri ad ordine di genitura costante; come appare infatti dalla tabella 13, in tutti i tre gruppi di madri di mongoli prevalgono quelle delle classi di età più avanzate, e le diverse età medie, che differiscono sempre significativamente ( $P < 0,001$ ) dalle età medie

Tab. 13. Confronto delle età medie delle madri di neonati normali e mongoli ad ordine di genitura costante

Classi di età materna	Madri di I geniti				Madri di II-III geniti				Madri di IV geniti ed oltre			
	Normali		Mongoli		Normali		Mongoli		Normali		Mongoli	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
fino a 29	1127	74,5	8	24,2	486	46,5	10	23,3	43	18,0	—	0,0
da 30 a 34	367	24,2	14	42,5	509	48,6	23	53,4	150	62,8	8	53,3
40 e oltre	20	1,3	11	33,3	51	4,9	10	23,3	46	19,2	7	46,7
<b>Totali</b>	<b>1514</b>	<b>100,0</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>	<b>1046</b>	<b>100,0</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>	<b>239</b>	<b>100,0</b>	<b>15</b>	<b>100,0</b>
Età medie *	26,81 ± 0,14		35,23 ± 1,23		30,83 ± 0,17		35,17 ± 0,87		35,05 ± 0,34		39,16 ± 1,16	
t	6,781				4,906				3,387			
P	P < 0,001				P < 0,001				P < 0,001			

\* N. B. Le età medie e gli E.S. sono calcolati in base alle distribuzioni per età in extenso.

delle corrispondenti madri di controllo, si mantengono costantemente al di sopra dei 35 anni, età che, come appare dal grafico di figura 1, segna l'inizio di un notevole aumento di frequenza del mongolismo.

Ammissa l'esistenza di una correlazione tra la frequenza del mongolismo e l'età materna, sorge il problema di quale sia il substrato biologico di questa associazione.

Considerando in primo luogo l'eventualità che tutti i casi di mongolismo provengano da mutazioni spontanee, secondo l'ipotesi di Kemp (1944), si può teoricamente ammettere l'intervento sia di mutazioni provocate da radiazioni ionizzanti che di mutazioni da agenti di natura chimica.

Per quanto riguarda le mutazioni dipendenti dalla radioattività ambientale (radioattività terrestre, raggi cosmici), essendo gli effetti genetici delle radiazioni proporzionali alla esposizione totale delle gonadi alle sorgenti radianti, coll'aumentare della età degli individui aumenta la dose di radiazione da essi ricevuta e quindi anche la probabilità di presentare geni mutati nelle proprie cellule germinali.<sup>1</sup>

L'incidenza di una malformazione che riconoscesse questa origine aumenterebbe con l'elevarsi dell'età dei genitori e, dato che nell'ambito di una popolazione maschi e femmine si trovano egualmente esposti, sia i padri che le madri dei malformati così originati dovrebbero risultare in media più vecchi della norma (Penrose, 1955). Una simile eziologia perciò mal si adatterebbe al mongolismo in cui solo l'età materna risulta primitivamente aumentata. Per quanto riguarda l'azione di mutageni di natura chimica, secondo Haldane (1955), bisognerebbe considerare la possibilità che, partendo da componenti del normale metabolismo cellulare, vengano a formarsi e ad accumularsi nelle cellule germinali particolari sostanze tossiche ad azione mutagena. Dato il diverso ritmo di divisioni cellulari proprio della linea germinale femminile, queste sostanze tenderebbero ad accumularsi più nelle ovocellule che negli spermatozoi ed a causare malformazioni di origine mutativa correlate con una elevata età materna; egualmente potrebbe comportarsi un virus che si riproducesse nel citoplasma cellulare. Una genesi mutativa secondo questa modalità meglio potrebbe adattarsi al caso del mongolismo.

È però opportuno rilevare, come osserva Penrose (1955 bis), che essendo questa anomalia relativamente frequente, il tasso di mutazioni risulterebbe molto più elevato di quelli finora osservati negli animali e nell'uomo in particolare per diverse forme morbose che riconoscono un'origine mutativa.

Infatti, secondo i dati di diversi Autori (Haldane, 1949; Book, 1952; Popham, 1953; Neel, 1957; Penrose, 1957; Dubinin, 1958), le frequenze di mutazione per gene sinora osservate nella specie umana oscillerebbero all'incirca tra  $4 \times 10^{-6}$  (albinismo parziale) e  $9,5 \times 10^{-5}$  (distrofia muscolare progressiva).

Tale ordine di grandezza si riscontra pure per i casi di acondroplasia considerati

---

<sup>1</sup> Neel e Schull (1956), considerando le famiglie dei soggetti esposti alle radiazioni della bomba atomica a Hiroshima e Nagasaki, non hanno però rilevato alcun significativo rapporto tra grado di esposizione dei genitori e frequenza di malformazioni nei figli.

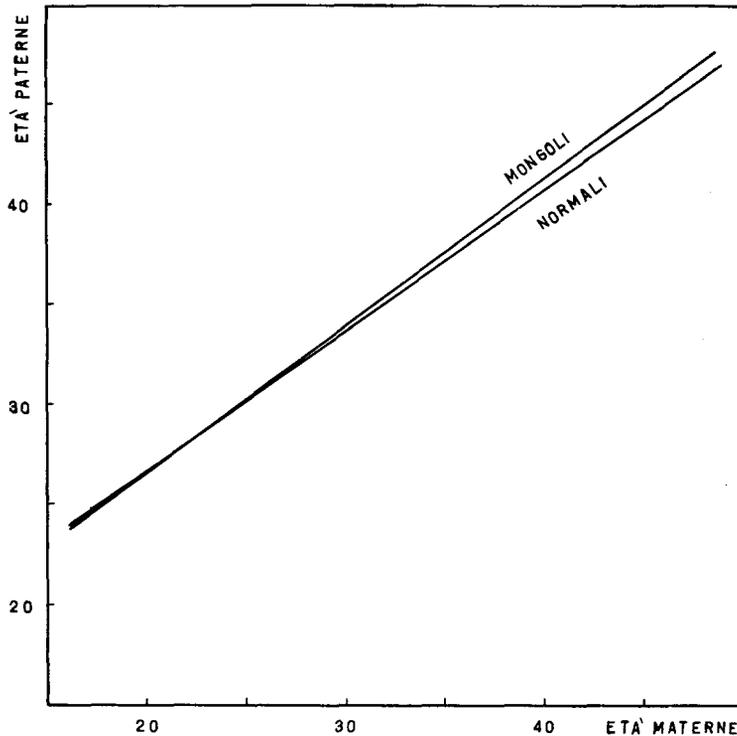


Fig. 2. Regressione delle età paterne su quelle materne

Famiglie dei mongoli ( $r = +0,6667$ ;  $a = 0,7307$ )

Famiglie di controllo ( $r = +0,6604$ ;  $a = 0,7029$ )

in questa ricerca (vedi tabella 1): la frequenza di mutazione risulterebbe infatti di  $8 \times 10^{-5}$ .

Per il mongolismo, considerando i casi compresi in questa indagine, si avrebbe invece una frequenza di  $8 \times 10^{-4}$  circa (ammesso l'intervento di una mutazione dominante), cioè di un ordine di grandezza di molto superiore a quelli finora osservati.

Poichè l'ipotesi di una origine mutativa del mongolismo sembra poco probabile, è opportuno prendere in considerazione la possibilità che alla base di tale anomalia stiano o la produzione, controllata dall'età materna, di ovocellule con citoplasma abnorme (secondo le ipotesi di Jenkins (1933) e di Rosanoff (1935)), o che sia in gioco essenzialmente una influenza « nociva » materna durante lo sviluppo.

Per quanto riguarda la prima ipotesi, considerando le variazioni che si producono, soprattutto agli estremi del periodo riproduttivo, nelle condizioni dell'apparato genitale materno e nell'equilibrio endocrino e metabolico, si può ammettere la possibilità che si producano e si accumulino, nel citoplasma dell'ovocellula, sostanze ab-

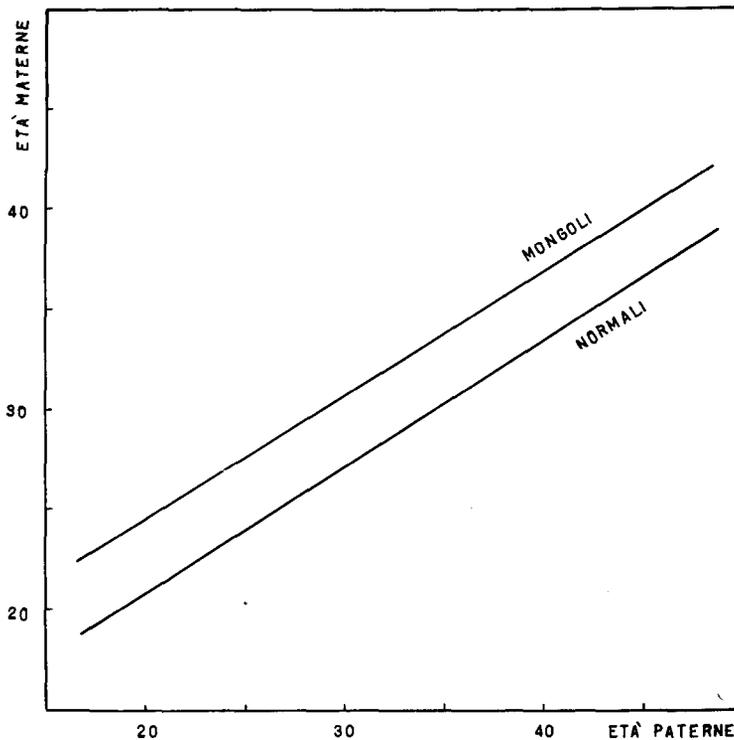


Fig. 3. Regressione delle età materne su quelle paterne

Famiglie dei mongoli ( $r = +0,6667$ ;  $a = 0,6082$ )

Famiglie di controllo ( $r = +0,6604$ ;  $a = 0,6203$ )

normi che trasmettendosi direttamente, per continuità citoplasmatica, allo zigote possano influenzarne il successivo sviluppo (Penrose, 1955).

Tenendo poi conto dell'importanza che l'organismo materno (interposto tra l'ambiente esterno ed il feto) ha nella costituzione dell'« ambiente interno » in cui il feto si sviluppa, si può ragionevolmente supporre che le eventuali variazioni, legate alla età, dell'equilibrio endocrino e metabolico della madre possano riflettersi sfavorevolmente sull'embrione alterando, direttamente o indirettamente, i normali processi ontogenetici.

Entrambi questi meccanismi, correlati con l'età materna, potrebbero teoricamente adattarsi alla genesi del mongolismo.

Poichè tra le 60 coppie di gemelli dizigotici, in cui uno dei soggetti è affetto da mongolismo, riportate da Gedda (1951), si osservano solo 4 casi di concordanza, sembra però improbabile che la determinazione di questa anomalia dipenda esclusivamente da un'influenza dell'ambiente materno durante lo sviluppo, perchè in tal caso difficilmente si spiegherebbe l'azione su uno solo dei feti.

Questi dati richiamerebbero piuttosto l'attenzione sull'importanza del genotipo fetale; l'ipotesi di una determinazione esclusivamente idiotipica, che potrebbe anche essere suggerita dalla notevole frequenza di mongolismo concordante osservata nei gemelli monozigotici (16 coppie concordanti su 18 - Gedda, 1951), non spiegherebbe però la constatata correlazione con l'età materna.

Due sembrano pertanto le ipotesi che meglio si adattano ai particolari rapporti esistenti tra età materna e genesi del mongolismo: o che si richieda uno specifico genotipo, che renda il feto sensibile a particolari influenze ambientali, correlate con l'età materna oppure che l'anomalia dipenda dalla produzione, controllata dall'età ed eventualmente dal genotipo materno, di ovocellule abnormi.

Per le altre malformazioni considerate, particolarmente per i gruppi che essendo più numerosi garantiscono una più sicura valutazione, in base ai dati della presente ricerca sembra si possa escludere l'intervento di fattori correlati con l'età dei genitori. Per tali malformazioni si deve pertanto ritenere più probabile l'azione di fattori idiotipici o l'intervento di fattori ambientali senza alcun rapporto con l'età dei genitori.

### Conclusioni

1. Per la comparsa del mongolismo sembra accertato l'intervento di particolari fattori correlati con l'età materna, mentre nessuna importanza sembra si debba attribuire all'età dei padri e all'ordine di genitura.

2. Per le altre malformazioni considerate nessun rapporto è stato messo in luce né con l'età dei genitori né con l'ordine di genitura.

### Riassunto

Dopo una rassegna sintetica della letteratura, l'Autore illustra i risultati della indagine statistica da lui condotta sull'età dei genitori di 739 neonati con malformazioni congenite, nati all'Istituto Provinciale di Maternità di Milano dal 1942 al 1957.

Per la comparsa del mongolismo sembra accertato l'intervento di particolari fattori correlati con l'età materna, mentre nessuna importanza sembra si debba attribuire all'età dei padri ed all'ordine di genitura. Per le altre malformazioni considerate nella ricerca non è stato messo in luce alcun rapporto né con l'età dei genitori né con l'ordine di genitura.

### Bibliografia

- BOOK J. A., RAYNER S.: A clinical and genetical study of Anencephaly. *Am. J. Human Genet.*, 2, 61, 1950.  
BOOK J. A.: Fréquence de mutation de la chondrodystrophie et de l'épidermolyse bulleuse dans une population du Sud de la Suède. *J. Génét. humaine*, 1, 24, 1952.  
BUCHI E. C.: Über die Abhängigkeit der Missbildungen vom Gebäralter. *Arch. Klaus-Stift. Vererb. Forsch.*, 25, 61, 1950.
-

- BULFIN M. J., LAWLER F. C., LAWLER P. E.: Diagnosis and obstetrical treatment of hydrocephalus. A review of 29 births of hydrocephalic infants. *Am. J. Obst. Gynec.* 72, 343, 1956.
- CARTER C. O., MCCARTHY D.: Incidence of mongolism and its diagnosis in the newborn. *Brit. J. Soc. Med.*, 5, 83, 1951.
- COCHRAN W. G.: Sampling technique. Wiley. New York, 1953.
- DUBININ N. P.: Le radiazioni ionizzanti e l'ereditarietà nell'uomo. *Rassegna medica sovietica*, 3, 125, 1958.
- FINK A.: Missbildungen und ihre Korrelationen zum Gebäralter. *Z. Geburtsh. Gynäk.* 147, 214, 1956.
- FRASER F. C.: Etiological factors in clefts of the palate and lip. *Acta Genet.*, 7, 229, 1957.
- GEDDA L.: *Studio dei Gemelli*. Ed. Orizzonte Medico, Roma, 1951.
- GREBE H.: *Chondrodysplasie*. Ed. Istituto Gregorio Mendel, Roma, 1955.
- GREENWOOD M., YULE U.: On the determination of size of family and of the distribution of characters in order of birth. *J. Statist. Soc.*, 77, 179, 1914.
- HALDANE J.B. S.: Mutation in Man. *Proc. 8th Internat. Congr. Genetics, Hereditas, Suppl. Vol.* 267, 1949. — Comunicazione personale (cit. da Penrose, 1955).
- HENDRICKS C. H.: *Congenital malformations. Analysis of the 1953 Ohio records*. *Obstet. Gynec. (Philad.)*, 6, 592, 1955.
- INGALLS T. H.: Parental age and characteristics of the offspring. The problem of mongolism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 57, 551, 1954.
- INGALLS T. H., PUGH T. F., MAC MAHON B.: Incidence of anencephalus, spina bifida and hydrocephalus related to birth rank and maternal age. *Brit. J. Prevent. Soc. Med.*, 8, 17, 1954.
- INGALLS T. H., BABBOTT J., PHILBROOK R.: The mothers of mongoloid babies: a retrospective appraisal of their health during pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.*, 74, 629, 1957.
- JENKINS R. L.: Etiology of mongolism. *Amer. J. Dis. Child.*, 45, 506, 1933.
- KEMP T.: *Acta path. microbiol. scand.*, suppl. 54, 195, 1944.
- KROOT R. S.: The aetiology of human malformations. Ph. D. thesis, University of London, 1952 (cit. da Penrose, 1955).
- LAMY M., DE GROUCHY J., SCHWEISGUTH O.: Genetic and non-genetic factors in etiology of congenital Heart disease: a study of 1188 cases. *Am. J. Human Genet.*, 9, 17, 1957.
- MAC MAHON B.: Association of congenital malformation of the heart with birth rank and maternal age. *Brit. J. Soc. Med.*, 6, 178, 1952.
- MAC MAHON B., MCKEOWN T.: The incidence of Harelip and Cleft Palate related to birth rank and maternal age. *Am. J. Human Genet.*, 5, 176, 1953.
- MCKEOWN T., MAC MAHON B., RECORD R. G.: An investigation of 69 Cases of Exomphalos. *Am. J. Human Genet.*, 5, 169, 1953.
- MØRCH E. T.: *Chondrodystrophic dwarfs in Denmark*. Ed. Munksgaard, Copenhagen, 1941.
- MURPHY D. P.: *Congenital malformations*. Lippincott Company, Philadelphia, 1947.
- Parental age and characteristics of the offspring. The birth of congenitally malformed children in relation to maternal age. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 57, 503, 1954.
- NAVRATIL L., WENGER R., KAINDL Th.: Zur Aetiologie der angeborenen Herzfehler. *Arch. Kreislforsch.*, 22, 225, 1955.
- NEEL J. V.: Special problems inherent in the study of human genetics with particular reference to the evaluation of radiation risks. *Proc. Nation. Acad. Sci. (U.S.A.)*, 43, 736, 1957.
- NEEL J. V., SCHULL W. J.: The effect of exposure to the atomic bomb on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. Ed. National Academy of Sciences - National Research Council, Washington, 1956.
- ØESTER J.: *Mongolism*. Danish Science Press, Copenhagen, 1953.
- PENROSE L. S.: The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J. Genet.*, 27, 219, 1933.
- Familial data on 144 cases of anencephaly, spina bifida and congenital hydrocephaly. *Ann. Eug., Lond.*, 13, 73, 1946.
- 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.
- La part réelle de l'hérédité dans les oligophrénies. Dal volume « La Progénèse ». Ed. Masson, Paris, 1955 (bis).
-

- PENROSE L. S.: Les Mutations chez l'homme. Dal vol. Effets génétiques des radiations chez l'homme. Ed. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1957.
- POPHAM R. E.: The calculation of reproductive fitness and the mutation rate of the gene for Chondrodystrophy. *Am. J. Human Genet.*, 5, 73, 1953.
- RECORD R. G., McKEOWN T.: Congenital malformations of the central nervous system. A survey of 930 cases. *Brit. J. Soc. Med.*, 3, 183, 1949.
- SCHACHTER M.: Contribution a l'étude étiologique de l'arriération mongolienne. *J. Génét. hum.*, 1, 201, 1952.
- SCHULZ B.: Zur Genealogie der Mongolismus. *Zts. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 134, 268, 1931.
- STERN C.: Principles of Human Genetics, Ed. Freeman & Co., San Francisco, 1949.
- STEVENSON A. C.: Achondroplasia: an account of the condition in Northern Ireland. *Am. J. Human Genet.*, 9, 81, 1957.
- THALAMMER O.: Über die Beziehung von pathologischen schwangerschaftszunstanter zu pranatalen Entwicklungsstörungen. *Z. Geburths. gynak.*, 140, 276, 1954.
- TORRE M., CIBELLI S.: Influenza dell'età materna sulla comparsa del mongolismo. *Boll. Soc. it. Biol. Sperim.*, 33, 1142, 1957.
- TURPIN R.: Essai de classifications étiologiques des malformations humaines. *Med. Infant.*, 61, 22, 1954.
- VAN DER SCHEER W. M.: Beitrage zur Kenntnis der mongoloiden Missbildung. *Abh. Neur. Psychiat.*, 41, 1, 1927.
- WERTHEIMER H.: Relations des malformations congénitales avec l'âge parental et l'ordre de naissance et répartition du sexe des enfants atteints. *J. Génét. hum.*, 6, 49, 1957.
- WRIGHT S.: Effects of age of parents upon characteristics of Guinea Pig. *Amer. Nat.*, 60, 552, 1926.

## RÉSUMÉ

L'Auteur, après un aperçu synthétique de la littérature, rapporte les résultats des ses recherches sur l'âge des parents de 739 enfants atteints par des malformations congénitales, nés entre 1942 et 1957 à l'Istituto Provinciale di Maternità de Milan.

Quant à l'apparition du mongolisme il semble certifié l'influence de certains facteurs en rapport avec l'âge maternelle tandis qu'on ne peut attribuer aucune influence à l'âge des pères et à l'ordre de naissance.

Pour les autres malformations considérées dans cette recherche on n'a relevé aucune relation avec l'âge des parents ou l'ordre de naissance.

## SUMMARY

After a synthetic review of the literature, the Author reports the results of his statistical researches on the parental age of 739 congenitally malformed children born, from 1942 to 1957, at the Istituto Provinciale di Maternità of Milan.

Concerning the mongolism it seems proved the influence of some particular factors correlated with the maternal age, while on the contrary the paternal age and the birth-order seem to have no influence. About the other malformations examined in this research the parental age and the birth-order appear without relevance.

## ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer synthetischen Uebersicht der Literatur erläutert der Verfasser die Ergebnisse der von ihm durchgeführten statistischen Forschung über das Alter der Eltern von 739 Kindern, die mit angeborenen Missgestaltungen in den Jahren von 1942 bis 1957 im « Istituto Provinciale di Maternità » in Mailand geboren wurden.

Was die Mongolismus-Erscheinungen betrifft, scheinen besondere Faktoren im Verhältnis mit dem Alter der Mutter dazu beigetragen zu haben, dagegen spielt das Alter der Väter und die Geburtsfolge keine Rolle. Für die weiteren, in den Forschungen berücksichtigten, Missgestaltungen steht das Alter und die Geburtsfolge in keiner Beziehung dazu.