

a cura di
Giovanni Corsello

I GEMELLI

**UN PROFILO DI MEDICINA
PERINATALE E PEDIATRICA**

HYGEIA  PRESS

I GEMELLI
UN PROFILO DI MEDICINA PERINATALE E PEDIATRICA

© 2010 Hygeia Press di Corridori Marinella
Via Montecatini, 53 - Quartu S. Elena (CA)
www.hygeiapress.com

Prima edizione: ottobre 2010

ISBN 9788890438974

Foto di copertina: *Precious moments* di Cassandra Houle

Coordinamento editoriale: Eleonora Fanos

Revisione testi: Marinella Corridori, Eleonora Fanos

Stampa e legatura: Grafiche Ghiani srl
S.S. 131 km 17,450 - Z. I. - Monastir (CA)

Referenze fotografiche

Kourotrophos da Megara Hyblaea (VI sec. a.C.): Museo Archeologico Regionale Paolo Orsi, Siracusa; su concessione dell'Assessorato dei Beni Culturali e dell'Identità Siciliana; è vietata la riproduzione o la duplicazione con qualsiasi mezzo. "L'Abondance" di Jean Baptiste van Eycken: The Royal Collection © 2010 Her Majesty Queen Elizabeth II. Lupa Capitolina: © Foto Scala Firenze. "Rea Silvia" di Jacopo della Quercia: Complesso museale di Santa Maria della Scala, Siena. "Romolo e Remo" di Peter Paul Rubens: © Foto Scala Firenze.

Tutti i diritti sono riservati a norma di legge e a norma delle convenzioni internazionali.

È vietata la riproduzione anche parziale e con qualsiasi mezzo senza l'autorizzazione scritta dell'editore.

7. Aspetti emodinamici e cardiovascolari <i>Simona La Placa</i> Zigosità e tipo di placentazione • Anastomosi vascolari • Sindrome da trasfusione gemello-gemello • Cardiopatie congenite nei gemelli MC • Management cardiologico ed ecocardiografico nei gemelli MC • Conclusioni	95
8. Assistenza al travaglio, al parto e alla nascita <i>Domenico Cipolla</i> Management della gravidanza gemellare in sala parto • Scelta della modalità del parto • Timing del parto • Assistenza in sala parto	121
9. Patologie neonatali <i>Renato Lucchini, Silvia Giampietro, Mario De Curtis</i> Gemelli e prematurità • Problemi respiratori • Danno neurologico • Influenza del sesso • Presentazione e ordine di nascita • Corionicità • Morte intrauterina di un gemello • Ritardo di accrescimento intrauterino • Malformazioni congenite • Patologie nei gemelli e genetica • Rischio infettivo • Rischio di SIDS • Considerazioni conclusive	131
10. Aspetti neuroevolutivi <i>Ettore Piro</i> Paralisi cerebrale infantile • Gemellarità e indagini neurofisiologiche • Disabilità cognitive • Sviluppo e disturbi del linguaggio • Problematiche psico-comportamentali • Sorveglianza dello sviluppo	153
11. Aspetti psicologici e relazionali <i>Luigi Memo, Sonia Usai</i> Psicologia della gravidanza • Peculiarità della gravidanza gemellare • Il gemello sopravvissuto • I gemelli: alcune peculiarità relazionali • Conclusioni	173
Appendice. I gemelli nel mito e nelle arti <i>Giovanni Corsello</i> Gemelli nel mito • Gemelli nelle arti	187
Bibliografia	201
Indice degli autori.....	221

CAPITOLO 10

ASPETTI NEUROEVOLUTIVI

Ettore Piro

Chi nasce tondo non muore quadrato.

Proverbio popolare

È un dato ormai assodato che la gravidanza multipla in confronto con la singola presenti un aumento del rischio di morte fetale e neonatale così come una maggiore morbidità perinatale e infantile precoce. I tassi di mortalità perinatale sono da cinque volte, e per ordini di gemellarità superiori fino a quindici volte, maggiori nei gemelli rispetto ai nati singoli. Il tasso di natimortalità per i gemelli risulta infatti essere più elevato e proporzionale all'incremento del numero di gemelli. Il maggior numero di soggetti con exitus precoce è appannaggio delle età gestazionali più basse, ma un rischio significativo di mortalità è presente anche nel caso di gemelli nati a termine di gestazione. Questo rischio può essere attribuito alla maggiore incidenza nelle gravidanze multiple di nascite pretermine e di neonati di basso peso. I principali fattori di rischio responsabili di maggiori complicanze per i nati da gravidanza multipla sono il basso peso, la presenza di una restrizione di crescita intrauterina (IUGR), una discordanza, relativamente al peso, maggiore del 25%, lo stato di monozigosità. La crescita intrauterina dei gemelli inizia a differenziarsi da quella caratteristica dei feti singoli a partire dalle 28-30 settimane di gestazione, con significative differenze entro le 35 settimane. Con l'aumento del numero dei feti tale divergenza tende ad accentuarsi, così come il rischio di una nascita ad età gestazionali inferiori. In situazioni di ridotto apporto di nutrienti placentari, come avviene nel caso di insufficienza utero-placentare, la risposta adattiva è costituita dalla riduzione della crescita fetale,

con coinvolgimento anche dell'encefalo. Tali meccanismi adattivi possono però facilmente risultare insufficienti con compromissione della sopravvivenza fetale, conseguenze negative per il benessere fetale e/o sviluppo di una microcefalia. Per cercare di ridurre al minimo gli effetti negativi dell'innesco del ritardo di crescita, si consiglia di condurre a termine le gravidanze bigemine, una volta raggiunta la maturità polmonare, a 35-38 settimane e per le trigemine di fare nascere i gemelli a 34-35 settimane di gestazione. La maggior parte dei gemelli IUGR nati a termine non presentano problemi di sviluppo neuro-psico-comportamentale, soprattutto se l'eziologia della ridotta crescita intrauterina è da imputare unicamente all'insufficienza utero-placentare e non sono presenti significative anomalie di sviluppo o complicanze d'organo. Infatti, nelle gravidanze gemellari, oltre al maggior rischio di anomalie dello sviluppo che possono coinvolgere anche il Sistema Nervoso Centrale (SNC) e ai rischi associati alla prematurità e al basso peso, possono presentarsi problematiche aggiuntive e peculiari dello stato di gemellarità come la Twin-Twin Transfusion Syndrome (TTTS) e la Twin Disruption Sequence (TDS). Di fronte a tale complessità di rischi potenzialmente presenti è spesso difficile identificare un singolo fattore responsabile a cui attribuire la patogenesi di un determinato problema di sviluppo neuro-psico-comportamentale nei gemelli, sia a termine che nati prematuramente. Una compromissione cerebrale in epoca fetale può infatti determinarsi nel corso dello sviluppo intrauterino ed essere quindi attribuibile alla gemellarità stessa, può essere precipitata dalla nascita pretermine con lo sviluppo di un'encefalopatia ipossico-ischemica e/o emorragica oppure la stessa nascita pretermine di un neonato, già vulnerabile in quanto gemello, può essere essa stessa fattore determinante l'encefalopatia. Nella valutazione dell'outcome neurologico dei gemelli è importante differenziare tra gemelli monozigotici (MZ) e dizigotici (DZ) e nell'ambito dei monozigotici distinguere i monocoriali (MC) dai dicoriali (DC), in quanto l'aumento del rischio in termini di mortalità e morbilità dei gemelli è maggiormente associato alla placentazione monocoriale, caratterizzata dalla presenza di connessioni vascolari tra le due placente. Nelle gravidanze gemellari di maggiore ordine numerico si assiste a un aumento dei tassi di mortalità e morbilità, pur se-

gnalandosi in uno studio come la maggiore attenzione e assistenza, di regola applicata nelle gravidanze trigemine, soprattutto nelle gravide di età più avanzata, determini di fatto tassi di complicanze sovrapponibili a quelli presenti nei gemelli nati da gravidanza bigemina. Tra i fattori "protettivi", nel caso di gravidanza trigemina, è emerso il precoce incremento ponderale della gravida. Una corretta valutazione degli esiti in termini neuro-evolutivi e sensoriali non può non considerare che le alterazioni prettamente neurologiche costituiscono la punta di un iceberg, rispetto all'estrema gamma di possibili esiti di tipo neuromotorio, cognitivo e comportamentale che possono presentarsi nel corso dello sviluppo. Tra gli esiti neurologici meritano un approfondimento le gravi alterazioni del tono muscolare, della motricità e/o della postura inquadrabili nell'ambito delle paralisi cerebrali infantili, la presenza di gravi deficit sensoriali a carico della vista o dell'udito e la presenza di epilessia.

Paralisi cerebrale infantile

Con il termine Paralisi Cerebrale Infantile (PCI) si definisce un complesso di disturbi del movimento e della postura responsabile di limitazione dell'attività del soggetto, attribuibile a un'alterazione non progressiva, ma non immodificabile del SNC, spesso variamente associata ad altri disturbi più o meno gravi come l'epilessia, compromissioni sensoriali, disabilità cognitive, disturbi della comunicazione e del linguaggio, della percezione e del comportamento. La classificazione delle PCI si basa sul tipo e sulla distribuzione della compromissione motoria e seguendo il *Reference and Training Manual of the Surveillance of Cerebral Palsy in Europe* (SCPE), si identificano, basandosi sulla prevalente anomalia neuromotoria, tre diverse forme: spastiche, discinetiche e atassiche. Nell'ambito delle discinetiche si riconoscono forme prevalentemente distoniche e forme coreoatetotiche. Esistono anche forme miste e forme molto rare definite ipototoniche o aposturali in cui il tono muscolare è estremamente ridotto. In base alla distribuzione topografica del disturbo motorio si differenziano le forme cliniche di PCI riportate nella *Tabella 1*. Una classificazione utile dal punto di vista clinico si basa sul ricorso a strumenti di definizione del grado di compromissione motoria e del livello di

Tabella 1. *Forme di Paralisi Cerebrale Infantile*

FORMA	COINVOLGIMENTO
Monoplegia	Un solo arto
Diplegia	AA II più coinvolti degli AA SS
Emiplegia	Arto superiore ed inferiore di un lato
Doppia Emiplegia	AA SS più coinvolti degli AA II in modo asimmetrico
Tetraplegia	AA SS ed AA II

autonomia funzionale che il soggetto è in grado di raggiungere. A tale scopo si può ricorrere al Gross Motor Function Classification System (GMFCS, sistema di classificazione della funzione grosso motoria), ampiamente utilizzato in campo internazionale e che raggruppa i soggetti con PCI in cinque diversi livelli in base al grado di mobilità o di limitazione della stessa che presentano. La gemellarità è da molto tempo un riconosciuto fattore di rischio per l'insorgenza di una PCI. Infatti, mentre la prevalenza di PCI nella popolazione generale è di circa l'1%, nelle gravidanze gemellari oscilla dal 5,4 al 10,4%. Il rischio di PCI è quindi stato calcolato essere da 5 a 10 volte maggiore nei gemelli rispetto ai nati singoli. In un altro studio, il rischio di PCI nei nati da gravidanza trigemina risulta maggiore dei nati da gravidanza bigemina, che a loro volta hanno un rischio maggiore rispetto ai nati singoli: tale rischio è stato quantificato in 47 volte superiore per i trigemini e 8 volte per i bigemini rispetto ai nati singoli. I risultati di diversi studi epidemiologici hanno consentito di delineare alcuni aspetti peculiari relativi alla prevalenza di PCI nelle diverse classi di gemelli. La PCI risulta più frequente nei soggetti di peso <2500 g senza differenze statisticamente significative tra i nati da gravidanza multipla e i nati da gravidanza singola, ma tra i nati di peso ≥ 2500 g i gemelli presentano una prevalenza di PCI nettamente superiore rispetto ai nati singoli. Tra gli specifici fattori di rischio ricorre lo stato di IUGR, che risulta anche associato alla maggiore prevalenza di compromissione motoria di grado moderato in età scolare. Nell'ambito dei gemelli risulta particolarmente ad alto rischio di esiti gravi il soggetto sopravvissuto alla morte intrauterina del gemello. Si tratta nella maggioranza

dei casi di gravidanze gemellari MZ e MC. Il rischio di presentare una paralisi cerebrale infantile, nel caso del gemello MZ e MC sopravvissuto alla morte intrauterina dell'altro gemello, si attesta su valori pari a 1:10. In realtà, nella valutazione del rischio relativo di esiti motori nelle diverse (MZ e DZ) gravidanze gemellari, un bias è sicuramente l'attribuzione di monozigosità che troppo spesso si basa sulla concordanza del sesso dei gemelli. Infatti se due gemelli sono di sesso diverso non possono essere monozigotici, ma l'inverso non è sempre vero, potendosi una concordanza di sesso verificare sia in gemelli MZ che DZ. Nonostante il possibile effetto di questo bias osservazionale, è accertato che nel caso di gemello sopravvissuto alla morte intrauterina del co-gemello, per qualunque classe di peso alla nascita presa in considerazione, da <1000 g a ≥ 2500 g, la prevalenza della PCI è sempre maggiore nei gemelli concordanti per il sesso rispetto ai gemelli di sesso diverso. Sempre mettendo a confronto gemelli di sesso concordante o meno, lo studio della prevalenza di PCI, considerando l'eventualità di exitus del co-gemello nella prima infanzia, ha evidenziato una maggiore prevalenza di PCI nei gemelli concordanti per il sesso e per classi di peso alla nascita non estremamente basso (tra i 1000 e i 2499 g). Invece per i soggetti di peso <1000 g, così come per i nati di peso ≥ 2500 g, l'exitus del co-gemello non aumenta il rischio relativo di sviluppare PCI nei gemelli concordanti rispetto ai discordanti per il sesso. In questa classe di soggetti, concordanti per il sesso e di peso alla nascita non estremamente basso, è altamente improbabile che la compromissione cerebrale possa essere imputata alla prematurità, ma più probabilmente è conseguenza della monozigosità e specificatamente dello stato di monocorialità. La compromissione cerebrale si è probabilmente verificata nel corso delle prime fasi di sviluppo. A prescindere dalla concordanza per il sesso e dalla sopravvivenza o meno del gemello, la prevalenza di PCI risulta in assoluto maggiore per i nati di peso estremamente basso (<1000 g) ed è imputabile alle problematiche perinatali associate all'estrema prematurità e predisponenti alla patologia cerebrale emorragica (emorragia intraventricolare) e/o ipossico-ischemica (leucomalacia periventricolare). I gemelli concordanti per il sesso presentano inoltre, rispetto ai discordanti, una maggiore mortalità neonatale come

conseguenza della maggiore compromissione cerebrale concomitante alla prematurità. A conferma dell'effetto negativo in termini neuroevolutivi che la morte intrauterina di un co-gemello comporta, sono in letteratura riportati dati che testimoniano il possibile sviluppo di PCI nei sopravvissuti alla morte del co-gemello nel corso del primo o secondo trimestre. Secondo l'ipotesi del fenomeno del gemello evanescente (vanishing twin phenomenon) molti nati singoli che sviluppano una PCI in assenza di problematiche perinatali potrebbero essere in realtà ex gemelli sopravvissuti alla morte del co-gemello, ma con conseguenze a livello cerebrale. Nei gemelli sopravvissuti e affetti da PCI è descritto un ampio spettro di anomalie all'imaging cerebrale, anomalie che possono essere correlate all'epoca di espressione dell'insulto sul parenchima cerebrale in sviluppo. Nel caso di insulto all'inizio del secondo trimestre si osservano anomalie della proliferazione e della migrazione neuronale, con conseguente oloprosencefalia, polimicrogiria o eterotopia neuronale, mentre nel terzo trimestre si sviluppano idranencefalia, atrofia corticale con secondaria dilatazione ventricolare ex vacuo, encefalomalacia multicistica e infarti della sostanza bianca. Considerando la maggiore prevalenza di PCI nei gemelli di sesso maschile e nati pretermine, si è osservato nel loro complesso una maggiore frequenza di forme ad interessamento bilaterale (64,9%) rispetto a quanto avviene nei nati singoli (48,5%), in cui prevalgono le PCI a prevalente coinvolgimento monolaterale (emiplegia e monoplegia). L'alta frequenza di PCI nel gemello sopravvissuto alla morte del co-gemello impone nelle gravidanze gemellari il ricorso al parto pretermine, in presenza di segni che evocano la presenza di una grave sofferenza fetale con rischio di morte intrauterina di uno dei feti se è superata la soglia delle 25 settimane di età gestazionale.

Gemellarità e indagini neurofisiologiche

Studi su gemelli in aggregati familiari hanno rilevato che i dati neurofisiologici relativi alle caratteristiche dell'attività elettroencefalografica e dei potenziali evento-correlati sono marcatori che confermano gli effetti dell'ereditarietà sullo sviluppo neuropsichico. I rilievi neurofisiologici sono anche potenzialmente correlabili con

specifiche patologie neuropsichiatriche. Studi dei potenziali evocati uditivi corticali hanno evidenziato una maggiore sovrapponibilità delle latenze delle componenti endogene (N_2 e P_3) dipendenti da fattori ereditari, rispetto alle esogene (P_1 , N_1 e P_2) legate alle caratteristiche fisiche dello stimolo nei gemelli rispetto ai controlli. Recenti studi su gemelli hanno evidenziato correlazioni tra aumento della latenza e riduzione dell'ampiezza dell'onda P300 e la presenza di disturbo bipolare, aprendo la strada all'identificazione di uno specifico endofenotipo neurofisiologico. I Potenziali Evocati Visivi (PEV) hanno evidenziato una maggiore sovrapponibilità delle risposte nei primi 250 msec tra gemelli MZ rispetto ai DZ e ai nati singoli.

Disabilità cognitive

In letteratura è stato frequentemente riportato nei gemelli l'emergere di problematiche dello sviluppo cognitivo e relazionale. Queste problematiche possono essere considerate conseguenza della condivisione dello stesso ambiente intrauterino e dei suoi apporti nutrizionali, della maggiore prevalenza della prematurità, del basso peso per l'età gestazionale, delle complicanze perinatali e, ove queste non siano presenti, si è focalizzata l'attenzione sulle conseguenze della condivisione dell'ambiente di crescita in senso lato. Valutazioni dello sviluppo cognitivo di gemelli senza fattori di rischio prenatale e perinatale sono particolarmente utili per i ricercatori interessati allo studio dei fattori determinanti sullo sviluppo cognitivo nel suo complesso, relativamente al diverso influsso che fattori costituzionali e genetici da un lato e fattori ambientali dall'altro su di esso esercitano. In età evolutiva il livello cognitivo è predittivo dei successivi risultati accademici, della posizione socio-economica, dello stato di benessere in età adulta e ha quindi importanti implicazioni di carattere sociale e di salute pubblica. Studi condotti nel Regno Unito, con l'obiettivo di valutare le differenze in termini di sviluppo cognitivo tra nati singoli e gemelli di 11 anni di età, nati dal 1933 al 1947, riportano come dato comune che le prestazioni cognitive dei gemelli risultano, rispetto ai nati singoli, inferiori di circa un terzo della Deviazione Standard (DS), il che equivale a una perdita pari a 5 punti del Quoziente Intellettivo (QI) medio. Questa differenza era

confermata anche dopo correzione per fattori di natura socioeconomica e culturale, come il tipo di lavoro paterno, l'ambiente di vita sovraffollato, la statura del bambino (indice indiretto dello stato di salute generale e del grado di nutrizione), la frequenza scolastica e il numero dei componenti la famiglia. Sullo stesso campione, correzioni che prendevano in considerazione il peso alla nascita e la eventuale prematurità hanno dato risultati variabili. Studi condotti in Danimarca e nei Paesi Bassi negli anni '80 e '90 suggeriscono che le differenze tra gemelli e nati singoli relativamente alle abilità cognitive tra gli 8 e i 12 anni e al livello accademico raggiunto in età adolescenziale sono trascurabili. Una metanalisi di ben 19 studi ha evidenziato nei gemelli, rispetto ai nati singoli, un effetto globale in termini di differenza di QI pari a 4,1 punti a favore dei nati singoli e quindi alcuni autori sostengono che non si possa ancora parlare di una scomparsa del trend che vede i nati da gravidanza singola avvantaggiati rispetto ai gemelli per quanto concerne lo sviluppo cognitivo. Studi più recenti, condotti nel Regno Unito su un campione di quasi 180.000 studenti di età media di 11 anni, hanno evidenziato differenze nello sviluppo tra gemelli e nati singoli che, pur mantenendo una significatività statistica, riducono di molto il gap in termini di QI tra i due campioni esaminati. Nello specifico il gap in termini di QI si riduce a valori trascurabili, dell'ordine di 0,5 punti, mostrando i gemelli una riduzione pari all'1% della DS rispetto ai nati singoli nella prestazione cognitiva media, del 3% della DS nel ragionamento verbale e meno dell'1% nel ragionamento non verbale e quantitativo. Lo studio si basa sulla valutazione cognitiva cui nel Regno Unito vengono sottoposti tutti gli studenti al settimo anno di scuola (11-12 anni di età). Lo strumento utilizzato è una batteria di prove (Cognitive Abilities Test-Version 3) che analizza le abilità verbali, non verbali e quantitative. La metodica di identificazione dei gemelli nell'ambito della popolazione di studenti esaminati risulta però non scevra da possibili errori di campionamento. Infatti lo stato di gemellarità è desunto in modo indiretto sulla base della corrispondenza di almeno due su tre fattori considerati che, secondo la scelta degli autori, sono il cognome, la data di nascita e la scuola frequentata. Dall'analisi vengono inoltre esclusi i nati da gravidanza di ordine maggiore alla bigemina. Risulta evidente

come il non includere nell'analisi comparativa i gemelli con anche lieve compromissione neuropsicomotoria, che potrebbero quindi frequentare una scuola diversa dal fratello, e l'esclusione dei gemelli nati da gravidanza trigemina o di ordine superiore, influisca sui risultati, innalzando il livello medio di prestazioni cognitive dei gemelli e di fatto dando l'illusione di un rischio minimo, appunto di soli 0,5 punti del QI rispetto ai nati singoli.

Nell'analizzare gli studi sullo sviluppo cognitivo si deve anche tenere conto del fatto che si fa spesso ricorso a valutazioni delle prestazioni che si basano sul ragionamento verbale e non verbale, o ai risultati accademici. Le prestazioni accademiche, però, non sempre rispecchiano il livello cognitivo. Infatti considerando tout court come indice di adeguato sviluppo cognitivo il livello accademico raggiunto, si rischia di trascurare l'influenza esercitata dal contesto culturale in cui il singolo è inserito e le diverse strategie di insegnamento utilizzate dal corpo docente, con gli effetti che esercitano sul rendimento del singolo nei test di valutazione cognitiva e sullo stesso livello accademico raggiunto. Lo sviluppo cognitivo di una fratria gemellare è sicuramente influenzato da fattori ambientali che possiamo tradurre nella competizione dei gemelli per le risorse di carattere materiale, relazionale ed emotivo che l'ambiente, in primis la famiglia, è in grado di fornire. Non va inoltre trascurato il rischio che l'arrivo di tre, o in più rari casi di quattro o anche più fratellini, comporta in termini di equilibrio familiare e di disponibilità di risorse non solo economiche. Il processo di ristrutturazione in termini relazionali e affettivi della famiglia, con lo sviluppo di nuovi assetti ed equilibri, non è scevro da rischi con importanti ricadute, soprattutto nel soggetto più fragile, sul piano cognitivo, emotivo, relazionale e sullo sviluppo complessivo dell'individuo. Pur considerando che variabili quali l'età gestazionale e il peso alla nascita sono frequentemente inferiori nei gemelli rispetto ai fratelli nati singoli, molti dei fattori legati alla condivisione dell'ambiente e di ordine familiare, potenzialmente responsabili di effetti negativi sullo sviluppo cognitivo di un gemello, possono essere studiati mettendo a confronto, nell'ambito della stessa famiglia, il gemello con un proprio fratello o sorella nato singolo. Ciò nondimeno esistono, anche nel caso di un tale studio, variabili come l'età della

madre e l'ordine di nascita che possono influenzare i risultati. Sono pochi i lavori che hanno analizzato e messo a confronto lo sviluppo cognitivo tra gemelli e nati singoli nella stessa fratria, mettendo a confronto sia variabili prenatali e perinatali che variabili ambientali legate alla condivisione dell'ambiente di crescita, tra cui il QI e il livello socioculturale dei genitori. Principale problema di ordine metodologico di questi studi sono i bias di campionamento, con particolare riferimento al fatto che il frequente ricorso a registri di gemelli adulti espone a scadente rappresentatività dell'intera popolazione di gemelli, con il rischio di vedere sottorappresentati gli individui con i QI più bassi. Uno studio ha preso in esame come coorte un'intera popolazione e ha focalizzato l'analisi sull'influsso esercitato sullo sviluppo cognitivo dal deficit di crescita intrauterino, con conseguente ridotto peso alla nascita, e dalla minore età gestazionale. Da questo studio è emerso come il basso peso alla nascita sia un fattore determinante le differenze tra gemelli e nati singoli nell'ambito della stessa fratria. Correzioni per il peso alla nascita e per l'età gestazionale tra gemelli e i loro fratelli nati singoli dimezzano le differenze in termini di sviluppo cognitivo a 7 anni e riducono lo scarto al 30% a 9 anni.

Lo sviluppo neuro-psicomotorio è caratterizzato da discontinuità e in età evolutiva variazioni del livello cognitivo possono evidenziarsi nel corso degli anni. I gemelli, come ogni bambino, possono presentare differenze nei tempi di acquisizione delle competenze, mostrare diverse traiettorie di sviluppo e conseguentemente diversi livelli di abilità cognitive in relazione all'età di valutazione. Tutti questi fattori influenzano profondamente tutti i lavori che in modo trasversale valutano lo sviluppo neuro-psico-comportamentale dei gemelli in confronto con i nati singoli. Una valutazione longitudinale dello sviluppo, specie se comparativa rispetto a un co-gemello nel caso della sorveglianza dello sviluppo, consente di cogliere le differenze delle traiettorie individuali, e a posteriori, su campioni significativi, di meglio delineare i limiti normali dello sviluppo. In tale ottica di valutazione longitudinale dello sviluppo nei gemelli e dello studio delle determinanti, tanto genetiche quanto ambientali, che regolano lo sviluppo normale e patologico, si inserisce l'interessante iniziativa che prende il nome di *Twins Early Development*

Study (TEDS). Il progetto TEDS, attualmente ancora in corso, è uno studio longitudinale su larga scala condotto nel Regno Unito, che si propone di valutare lo sviluppo dei gemelli dalla prima infanzia fino all'adolescenza. Tra i suoi ideatori annovera Robert Plomin, autore nel 1994 di *Genetics and Experience. The Interplay Between Nature and Nurture*, esempio di moderna analisi del problema relativo alle influenze genetiche e ambientali sull'espressione dei caratteri comportamentali e in particolare delle capacità intellettive. Lo studio TEDS, iniziato nel 1994 in Inghilterra e Galles, ha focalizzato la sua attenzione sullo sviluppo normale, sui suoi limiti e problematiche, nell'ambito della comunicazione e del linguaggio, delle abilità cognitive e accademiche, dei problemi comportamentali da una prospettiva sia clinica, che genetico-molecolare. Questo studio è stato il volano per lo sviluppo di diversi studi condotti da più gruppi di ricerca. La valutazione di sviluppo coinvolge in modo longitudinale gemelli nati dal 1994 al 1996 e valutati a 2, 3, 4, 7, 9, 10, 12 anni di età (dati relativi all'ultima pubblicazione del 2006), ed è attualmente ancora in corso su ben 13.000 coppie di gemelli. Lo studio genetico molecolare si basa su campioni di DNA ottenuti da più di 12.000 bambini con il ricorso ad analisi genetiche multivariate con l'obiettivo di esplorare l'influsso che i fattori genetici esercitano sulle espressioni psico-comportamentali. Nello specifico, lo studio si propone di identificare i diversi QTLs (Quantitative Trait Loci), cioè regioni del DNA associate a un particolare carattere quantitativo coinvolti nella determinazione di un determinato carattere fenotipico. I QTLs sono strettamente associati a geni, che possono trovarsi anche su diversi cromosomi, che determinano il carattere fenotipico in questione o che partecipano alla sua determinazione. Per il fenomeno della "additività", infatti, un carattere quantitativo (identificabile per esempio con uno specifico carattere del fenotipo psico-comportamentale come un deficit cognitivo specifico o un disturbo del comportamento) è determinato dalla somma dell'azione di più geni. Tra i risultati più interessanti il rilievo tra i 2 e i 4 anni di una modesta influenza genetica e una sostanziale influenza dell'ambiente condiviso sulle abilità cognitive verbali, non verbali e generali, così come sull'espressione di disabilità. Negli anni successivi si assiste a un capovolgimento della situazione, con

il prevalere dei fattori ereditari su quelli ambientali condivisi, in termini di influenza sulle abilità iniziali di lettura e di calcolo matematico. Sono in corso studi sulle abilità di scrittura e di apprendimento delle materie scientifiche. Gli studi condotti nell'ambito di ricerca TEDS supportano l'ipotesi che i disturbi dell'apprendimento siano estremi quantitativi degli stessi fattori genetici e ambientali che contribuiscono allo sviluppo normale e alle sue variazioni nell'ambito della normalità.

Sviluppo e disturbi del linguaggio

Gli studi su gemelli sono lo strumento più frequentemente utilizzato per indagare l'impatto che fattori genetici esercitano sullo sviluppo del linguaggio. I risultati di studi condotti su gemelli hanno evidenziato come i fattori genetici giochino un ruolo importante sia nella velocità di sviluppo del linguaggio che nell'acquisizione delle competenze linguistiche. Il disegno di questo tipo di studi prevede che i gemelli sia MZ che DZ condividano lo stesso ambiente pre e postnatale, mentre per quanto concerne gli aspetti genetici i MZ condividano il 100% dei loro alleli, e i DZ il 50%. I fattori ambientali che esercitano un influsso sullo sviluppo del linguaggio sono distinguibili in fattori di origine perinatale e postnatale. I fattori ambientali perinatali, prevalentemente di origine biologica, includono le influenze negative sullo sviluppo fetale di varie noxe patologiche tra cui l'alterazione degli scambi utero-placentari, i deficit nutrizionali, l'iperbilirubinemia, l'asfissia perinatale, la compromissione neurologica precoce. I fattori ambientali di origine postnatale sono prevalentemente di natura psico-sociale. Le abilità linguistiche nei gemelli MZ, con sviluppo del linguaggio normale, sono tra loro più simili rispetto a quelle dei gemelli DZ; analogamente, per i disturbi del linguaggio, si evidenzia come il tasso di concordanza di una problematica di sviluppo sia maggiore per i gemelli MZ rispetto ai DZ. Risulta quindi evidente l'influsso esercitato dai fattori genetici, tanto per uno sviluppo normale del linguaggio, quanto per l'emergere di problematiche come la dislessia e i disturbi specifici del linguaggio. Studi di metanalisi sulla concordanza nei gemelli suggeriscono che i fattori ereditari contribuiscano per poco più

dei $\frac{2}{3}$ della varianza per le problematiche che coinvolgono la letto-scrittura con un range che varia dal 35% al 100%, e con una media dell'80%. Approfondendo l'analisi si evidenzia come l'influsso dei fattori ereditari sia in realtà diverso nello sviluppo normale rispetto all'influsso esercitato nel caso di sviluppo patologico. Infatti, nei gemelli con sviluppo normale, i fattori ereditari sono responsabili per $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ della varianza, mentre nel caso di compromissione dello sviluppo del linguaggio l'influsso risulta maggiore (tra $\frac{1}{2}$ e $\frac{2}{3}$ della varianza). Da un'analisi più dettagliata, che prenda in considerazione gli aspetti dimensionali del ritardo del linguaggio, emerge che i fattori genetici giocano un ruolo maggiore nel caso di compromissione degli aspetti fonologici e sintattici ($\frac{1}{2}$ della varianza), e minore per quanto concerne le abilità lessicali ($\frac{1}{3}$ della varianza). I gemelli MZ, pur presentando maggiori analogie per lo sviluppo normale e patologico del linguaggio, non sono mai perfettamente identici, in quanto esistono anche differenze genetiche ed epigenetiche, e tanto l'ambiente perinatale che postnatale non sono assolutamente identici. Per lo sviluppo normale del linguaggio il dato più interessante è che la stima dell'influsso attribuibile all'ereditarietà nei gemelli MZ e conviventi (quindi condividenti buona parte dei fattori ambientali postnatali) non supera lo 0,6 determinando quindi dei profili linguistici diversi. I diversi profili di sviluppo linguistico sono appunto da attribuire alle differenze succitate che riguardano i fattori genetici (maggiori differenze nei MZ DC rispetto ai MZ MC a causa del diverso tasso di mutazioni spontanee), epigenetici (processi di metilazione, fosforilazione, glicosilazione, acetilazione, imprinting e inattivazione random del cromosoma X) e ambientali, sia perinatali che postnatali. Relativamente ai fattori definiti perinatali, la presenza di un singolo sacco amniotico o di due sacchi può determinare un diverso rischio di esposizione a fattori ambientali, come sostanze tossiche o infezioni, e ad insufficienza utero-placentare.

I fattori postnatali sono stati da molte ricerche correlati allo sviluppo del linguaggio. La maggiore esposizione ad input linguistici è correlata a una precoce acquisizione del linguaggio e ad un vocabolario più ricco. Altre ricerche hanno evidenziato come i bambini esposti ad input sintatticamente più complessi da parte degli adulti sviluppano più precocemente una sintassi adeguata rispetto ai sog-

getti con input sintattico meno complesso. I primogeniti presentano uno sviluppo del vocabolario più ampio rispetto ai secondogeniti, in relazione a un maggior input linguistico in ambiente familiare. Anche il livello socioeconomico, così come il livello culturale della madre, è direttamente correlato all'acquisizione di un vocabolario più ricco. Questi vari aspetti, tra loro variamente assemblati, si ripropongono prepotentemente nel determinismo dello sviluppo del linguaggio nel caso dei gemelli. Di fatto un gemello, per il fatto di avere un fratello della stessa età che "compete", riceve di solito da parte degli adulti di riferimento un minore input linguistico. Si è inoltre osservato che le madri di gemelli presentano un minore coinvolgimento verbale con i propri figli rispetto alle madri dei nati singoli. Questi aspetti aprono degli interessanti scenari nel momento in cui si mettono a confronto gemelli MZ e DZ. Considerando infatti il fattore "somiglianza" dei gemelli MZ, alcuni ricercatori hanno teorizzato che questi siano esposti a fattori ambientali postnatali più simili rispetto ai DZ. Basti pensare, su un piano più pratico, alla frequenza con cui i gemelli vengono vestiti dai genitori allo stesso modo, quasi a voler evitare potenziali discriminazioni. Di fatto i gemelli MZ, per il fatto di somigliarsi, di manifestare con maggiore frequenza comportamenti simili, di essere dello stesso sesso, si trovano esposti a stimoli ambientali di gran lunga più simili rispetto ai gemelli DZ e questo dato esalterà l'influsso che i fattori ereditari esercitano sullo sviluppo del linguaggio. Inoltre un influsso discriminante sul livello di esposizione a stimoli quantitativamente e/o qualitativamente diversi deriva dal tipo di vissuto, più frequentemente materno, che anche piccole differenze tra i gemelli sono in grado di evocare. Se la madre "preferisce" un gemello rispetto all'altro, questo determinerà un diverso input verbale e quindi un diverso peso del fattore ambientale sullo sviluppo del linguaggio. Un'interessante indagine ha evidenziato come la maggioranza delle madri di gemelli prematuri abbia ammesso di sviluppare, entro le prime due settimane di vita, una "preferenza" per uno dei gemelli e di conseguenza di intrattenere con questo un maggiore scambio verbale fin dalla più tenera età. In generale le madri preferivano il gemello che stava meglio in salute e di maggior peso neonatale, e questa "preferenza" si manteneva stabile almeno fino ai 4 anni

di età. L'interazione tra fattori genetici e ambientali risulta particolarmente complessa, potendosi assumere che una predisposizione genetica ai disturbi del linguaggio può aumentare la suscettibilità agli effetti negativi che fattori ambientali, anche non prettamente psico-sociali, come la malnutrizione, le sostanze tossiche ambientali, le infezioni con coinvolgimento dell'apparato uditivo e i traumi cranici possono esercitare sullo sviluppo del linguaggio. Di contro soggetti senza una predisposizione genetica risultano più resistenti all'effetto negativo degli stessi fattori ambientali. La stessa ereditabilità dei fattori di rischio per un ritardo del linguaggio ha ricadute negative sull'ambiente psicosociale di vita in cui è inserito l'individuo, in quanto caratterizzato da una relativa "povertà" di stimoli linguistici in grado di stimolare il suo sviluppo linguistico. Si sviluppa di fatto, tra adulti e bambini inseriti in tale contesto caratterizzato dalla povertà di stimoli verbali, una spirale di reciproca ipostimolazione linguistica che può anche allargarsi ad altri contesti di inserimento. Attualmente si ritiene che i fattori ambientali perinatali influiscano maggiormente sullo sviluppo del linguaggio rispetto ai fattori ambientali postnatali, e che lo sviluppo cognitivo sia invece più influenzato dai fattori ambientali postnatali rispetto a quelli perinatali. I gemelli nel complesso presentano più frequentemente, rispetto ai nati singoli, tanto ritardi che veri e propri disturbi del linguaggio. Queste differenze sono principalmente da attribuire a differenti livelli di esposizione agli input linguistici.

Problematiche psico-comportamentali

Da sempre, in ambito scientifico neuropsichiatrico e psicologico, i gemelli hanno suscitato interesse, soprattutto in relazione al reciproco influsso esercitato dai fattori costituzionali e ambientali sulle caratteristiche temperamento-caratteriali e sulle eventuali disarmonie di sviluppo e problematiche psico-comportamentali.

Disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD). Sono diversi gli studi che hanno evidenziato una maggiore prevalenza dell'ADHD in gemelli. Gillis tra i primi ha evidenziato che il rischio di sviluppare un ADHD nel gemello monozigotico di un co-gemello

affetto dal disturbo è tra 11 e 18 volte superiore a quello di un fratello non gemello di un soggetto già affetto da ADHD. Si ritiene che il rischio per il gemello monozigotico di un co-gemello con ADHD di sviluppare la stessa condizione oscilla tra il 55% e il 92%. Questo è un rischio di gran lunga superiore a quello di un fratello (o sorella) di un soggetto con ADHD, che a sua volta presenta una probabilità di sviluppare l'ADHD da 5 a 7 volte superiore a quella dei bambini appartenenti a famiglie in cui non si sia manifestato alcun soggetto affetto. Si ricorda che la prevalenza nella popolazione infantile, in assenza di fattori di rischio come la prematurità, si attesta sul 4%. Uno dei più ampi studi sull'ADHD relativo a gemelli, che coinvolgeva 526 gemelli monozigotici e 389 gemelli eterozigotici, ha evidenziato un influsso dell'ereditarietà del disturbo tra i 5 e i 9 anni del 73% nei maschi e del 76% nelle femmine. Un recente studio ha valutato la correlazione tra aspetti morfometrici cerebrali, determinati con la voxel-based morphometry con risonanza magnetica cerebrale, e la presenza del deficit di attenzione in gemelli. L'ADHD è correlato a fattori genetici e ambientali e sono state in molti lavori evidenziate differenze volumetriche a carico di vari distretti cerebrali. Secondo il paradigma di indagine gli effetti genetici sono correlabili con le differenze a livello morfometrico cerebrale tra coppie di gemelli concordanti ad alto rischio e coppie di gemelli concordanti a basso rischio di ADHD. I fattori ambientali responsabili di ADHD sono invece correlabili alle differenze volumetriche cerebrali identificabili nell'ambito di coppie di gemelli MZ discordanti per alto e basso rischio di sviluppare l'ADHD. La principale differenza tra gemelli concordanti e discordanti per ADHD si è evidenziata a livello dei lobi prefrontali che, nei gemelli concordanti ad alto rischio, hanno presentato una riduzione di volume. I soggetti ADHD di coppie discordanti ad alto rischio hanno mostrato una riduzione di volume della corteccia prefrontale dorsolaterale inferiore destra, inoltre nelle coppie concordanti ad alto rischio si è documentata una compressione volumetrica a carico della porzione posteriore del corpo calloso. Questi rilievi supportano l'ipotesi che i sintomi dell'inattenzione e dell'iperattività siano sostenuti da specifiche aree funzionali distribuite in un network complesso, con coinvolgimento di differenti aree secondo che nell'espressione fenomenologica del disturbo prevalga la componente genetica o quella ambientale.

Disturbo Oppositivo Provocatorio (DOP). Il DOP è un esempio classico di come fattori costituzionali, nello specifico determinate dimensioni temperamentali, e aspetti relativi allo stile educativo familiare contribuiscano alla sua comparsa, gravità ed evoluzione verso una risoluzione o verso una sua trasformazione in disturbo della condotta. Il contributo genetico allo sviluppo del DOP è stato considerato, da uno studio condotto in Olanda su gemelli di sette anni, pari al 55%, con tassi di concordanza per lo sviluppo del DOP pari al 71% nel caso di gemelli MZ rispetto al 41% dei gemelli DZ. Questo alto tasso di concordanza del DOP nei gemelli MZ rende particolarmente gravoso l'impegno in termini educativi e di gestione del quotidiano da parte dei genitori di tali bambini.

Disturbi della Condotta (DC). Uno studio condotto negli Stati Uniti ha evidenziato come lo sviluppo di disturbi della condotta in un campione di gemelli di 8-17 anni fosse correlato con un basso livello di attività della monoamino-ossidasi-A (MAO-A) responsabile del catabolismo delle amine. Il gene che codifica per la MAO-A è localizzato sul cromosoma X. In questo lavoro si è identificato un alto tasso di prevalenza del disturbo (11%) e la stretta correlazione della gravità del DC sia con la variante "ipofunzionante" del gene che codifica per la MAO-A che con condizioni di svantaggio in termini di ambiente socio educativo (fattore che ha reso sicuramente elevato in tale campione la prevalenza del disturbo). Il DC è frequentemente associato a comportamenti che aprono la strada all'uso di sostanze illegali e all'instaurarsi di condizioni di dipendenza da queste. I due fenotipi comportamentali sono altamente ereditabili e si è sempre sospettata una comune influenza di fattori genetici. Uno studio condotto negli Stati Uniti e basato sul Colorado Longitudinal Twin Sample and the Colorado Twin Registry, ha valutato in 880 paia di gemelli di 13-18 anni (237 MZ femmine, 195 MZ maschi, 116 DZ femmine, 118 DZ maschi e 214 DZ discordanti per il sesso) l'influsso che i geni da un lato e l'ambiente dall'altro esercitavano sulla covarianza tra DC e dipendenza da sostanze. I risultati hanno dimostrato come i due disturbi fossero altamente ereditabili, come i fattori genetici fossero responsabili del 35%, i fattori ambientali condivisi del 46% e i fattori ambientali non condivisi del 19% della covarianza fenotipica.

Disturbi dello Spettro Autistico (DSA). Due studi condotti negli Stati Uniti e nel Regno Unito hanno mostrato un tasso di autismo in gemelli MZ da 12 a 14 volte superiore e in gemelli DZ di 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale. In un recente studio condotto su 277 paia di gemelli (210 DZ e 67 MZ) di età non superiore ai 18 anni e con almeno un gemello affetto da DSA, la concordanza per un DSA è risultata dell'88% per i MZ e del 31% per i DZ. Nell'ambito dei MZ si è osservata una concordanza del 100% nel caso delle femmine e dell'86% per i maschi. I gemelli DZ con almeno un soggetto della fratria femmina hanno presentato una concordanza minore (20%) rispetto al caso di coppia DZ con ambedue i gemelli di sesso maschile (concordanza del 40%). In presenza di un gemello con DSA, il rischio di presentare un DSA per un co-gemello MZ è di 7,48 volte superiore rispetto al DZ. I genitori hanno espresso perplessità sullo sviluppo a un'età inferiore per i gemelli DZ affetti da DSA rispetto ai MZ. I gemelli MZ hanno presentato una maggiore comorbidità per disturbo bipolare e sindrome di Asperger e una maggiore concordanza per quest'ultima. Nel complesso le perplessità genitoriali sullo sviluppo dei propri bambini hanno trovato una conferma in più del 90% dei casi.

Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC). La gemellarità di per sé non è un fattore di aumentato rischio di sviluppare un DOC rispetto ai nati singoli. Il disturbo è più frequente nell'ambito familiare, con elevata ereditarietà e una componente genetica nei bambini del 45-65%, superiore a quella presente agli adulti che è pari al 27-47%. Il DOC presenta un tasso di concordanza per i gemelli MZ dell'80-87%, rispetto ai gemelli DZ che hanno una concordanza nel 47-50% dei casi. Nel caso di bambini con DOC, risultano esserci differenze nel contenuto delle ossessioni e nel comportamento compulsivo rispetto ai familiari affetti, a dimostrazione dell'influsso dei fattori genetici e della non costante imitazione di ciò che il bambino osserva in ambito familiare come determinante delle caratteristiche fenomenologiche del suo disturbo.

Schizofrenia. La schizofrenia si presenta con maggiore frequenza in determinati nuclei familiari. I figli di un genitore schizofrenico hanno una probabilità di circa il 10% di essere affetti dallo stesso disturbo, rispetto all'1% della popolazione generale. I gemelli MZ

hanno generalmente un grado di concordanza con la schizofrenia (40-60%) maggiore dei DZ. Uno studio condotto recentemente, confrontando gemelli e nati singoli, ha confermato nei gemelli lo stesso rischio di sviluppare schizofrenia della popolazione generale.

Disturbo Bipolare (DBP). Il rischio di sviluppare un DBP nei gemelli è sovrapponibile a quello della popolazione generale. Nei gemelli MZ è riportato un alto tasso di concordanza, pari all'80%.

Disturbi ansioso-depressivi ed eventi suicidari. Gli stati ansioso-depressivi trovano nella predisposizione genetica e negli eventi ambientali le cause responsabili. L'importanza cruciale di questi ultimi è documentata dalla differenza tra il tasso di concordanza nei gemelli MZ rispetto ai DZ che risulta inferiore al 10%. In modo analogo il tasso di concordanza per attuazione di evento suicidario è maggiore nei gemelli MZ rispetto ai DZ con una stima di attribuzione a fattori ereditari del 30-55%.

Sorveglianza dello sviluppo

I gemelli costituiscono nel loro complesso un importante banco di prova della messa in atto di una valida sorveglianza dello sviluppo. La frequente concomitanza di fattori di rischio prenatali e perinatali e la maggiore concordanza, più spiccata per i gemelli MZ, per lo sviluppo di problematiche neuro-psico-comportamentali, suggerisce che l'identificazione precoce del ritardo di sviluppo o di quadri deficitari abbia delle ricadute positive sugli altri componenti della fratria, sia in termini di intervento precoce sul gemello coinvolto, che di prevenzione per quanto concerne il versante ambientale.

CAPITOLO 10

- Alexander GR, Kogan M, Martin J et al. (1998) *What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States?* Clin Obstet Gynecol 41:114-125
- Allen MC, Donohue PK (2002) *Neuromaturation of multiples*. Semin Neonatol 7:211-221
- Bertelson A, Harvald B, Hauge M (1977) *A Danish twin study of manic-depressive disorder*. Br J Psychiatry 130:330-351
- Betancur C, Leboyer M, Gillberg C (2002) *Increased Rate of Twins among Affected Sibling Pairs with Autism*. Am J Hum Genet. 70(5):1381-1383
- Blickstein I (2004) *How and why are triplets disadvantaged compared to twins?* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 18:631-644
- Bonellie SR, Currie D, Chalmers J (2005) *Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons*. Dev Med Child Neurol 47:587-591
- Bornstein MH, Leach DB, Haynes OM (2004) *Vocabulary competence in first- and second born siblings of the same chronological age*. J Child Lang 31:855-873
- Button TMM, Hewitt JK, Rhee SH et al. (2006) *Examination of the Causes of Covariation Between Conduct Disorder Symptoms and Vulnerability to Drug Dependence*. Twin Res Hum Genet 9:38-45
- Calvin C, Fernandes C, Smith P et al. (2009) *Is there still a cognitive cost of being a twin in the UK?* Intelligence 37:243-248
- Carey G, Gottesman I (2000) *Twin and family studies of anxiety, phobic, and obsessive disorders*. In: Klein DF, Rabkin JG. *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. Raven Press, New York
- Christensen K, Peterson I, Skytthe A et al. (2006) *Comparison of academic performance of twins and singletons in adolescence: Follow-up study*. Br Med J 333:1095-1097
- Deary I. J, Pattie A, Wilson V et al. (2005) *The cognitive cost of being a twin: Two whole-population surveys*. Twin Res Hum Genet 8:376-383
- Dustman RE, Beck EC (1965) *The visually evoked potential in twins*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 19:570-575
- Foley DL, Eaves LJ, Wormley B et al. (2004) *Childhood Adversity, Monoamine Oxidase A Genotype, and Risk for Conduct Disorder*. Arch Gen Psychiatry 61:738-744
- Gillis JJ, Gilger JW, Pennington BF et al. (1992) *Attention-deficit disorder in reading disabled twins: Evidence for a genetic etiology*. J Abnorm Child Psychol 20:303-315
- Gjone H, Stevenson J, Sundet JM (1996) *Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 35:588-596
- Greenberg DA, Hodge SE, Sowinski J et al. (2001) *Excess of Twins among Affected Sibling Pairs with Autism: Implications for the Etiology of Autism*. Am J Hum Genet 69:1062-1067
- Hall MH, Schulze K, Rijdsdijk F et al. (2009) *Are auditory P300 and duration MMN heritable and putative endophenotypes of psychotic bipolar disorder? A Maudsley Bipolar Twin and Family Study*. Psychol Med 39:1277-1287
- Hoff E (2003) *The specificity of environmental influence: socioeconomic status affects early vocabulary development via maternal speech*. Child Development 74:1368-1378

- Hoff E, Naigles L (2002) *How children use input to acquire a lexicon*. Child Development 73:418-433
- Hudziak JJ, Derks EM, Robert MA et al. (2005) *The Genetic and Environmental Contributions to Oppositional Defiant Behavior: A Multi-informant Twin Study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 44:907-914
- Kiely JL, Kleinman JC, Kiely M (1992) *Triplets and higherorder multiple births. Time trends and infant mortality*. Am J Dis Child 146:862-868
- Kirk KM, Birley AJ, Statham DJ et al. (2000) *Anxiety and depression in twin and sib pairs extremely discordant and concordant for neuroticism: prodromus to a linkage study*. Twin Res 3:299-309
- Kläning U, Laursenb TM, Lichta RW et al. (2004) *Is the risk of bipolar disorder in twins equal to the risk in singletons? A nationwide register-based study*. J Affect Disord 81:141-145
- Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R and the CBPS Multicenter Collaborative Study (1993) *Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients*. Lancet 341:608-612
- Laplaza FJ, Root L, Tassanawipas A et al. (1992) *Cerebral palsy in twins*. Dev Med Child Neurol 34:1053-1063
- Leonard HL (1997) *New developments in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 58 Suppl 14:39-45
- Li X, Sundquist J, Hemminki K et al. (2009) *Familial risks of psychotic disorders and schizophrenia among siblings based on hospitalizations in Sweden*. Psychiatry Res 31:1-6
- Luke B (1996) *Reducing fetal deaths in multiple births: optimal birthweights and gestational ages for infants of twin and triplet births*. Acta Genet Med Gemellol 45:333-348
- Minde K, Corter C, Goldberg S et al. (1990) *Maternal preference between premature twins up to age four*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 29:367-374
- Petterson B, Nelson KB, Watson L et al. (1993) *Twins, triplets, and cerebral palsy in births in western Australia in the 1980s*. Br Med J 307:1239-1243
- Pharoah PO (2002) *Neurological outcome in twins*. Semin Neonatol 7:223-230
- Pharoah POD, Adi Y (2000) *Consequences of in-utero death in a twin pregnancy*. Lancet 355:1597-1602
- Pharoah POD, Cooke RWI (1997) *A hypothesis for the aetiology of spastic cerebral palsy-the vanishing twin*. Dev Med Child Neurol 39:292-296
- Pharoah POD, Cooke T (1996) *Cerebral palsy and multiple births*. Arch Dis Child 75:F174-F177
- Piro E (2008) *Lo screening di sviluppo*. In: Andria C, Del Giudice E. *Pediatria dello Sviluppo e del Comportamento*. Edizioni Aracne, Roma
- Platt MJ, Krageloh-Mann I, Cans C (2009) *Surveillance of cerebral palsy in Europe: reference and training manual*. Med Educ 43:495-496
- Plomin R (1998) *Natura ed Esperienza*. Raffaello Cortina Editore, Milano
- Record RG, Mc Keown T, Edwards JH (1970) *An investigation of the difference in measured intelligence between twins and single births*. Ann Hum Genet 34:11-20
- Reznick JS (1997) *Intelligence, language, nature and nurture in young twins*. In: Sternberg RJ, Grigorenko EL. *Intelligence, heredity and environment*. Cambridge University Press, New York

- Ronalds GA, De Stavola BL, Leon D (2005) *The cognitive cost of being a twin: Evidence from comparisons within families in the Aberdeen children of the 1950s cohort study*. Br Med J 331:1306-1309
- Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G et al. (2009) *Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs*. Arch Pediatr Adolesc Med 163:907-14
- Stromswold K (1998) *The genetics of spoken language disorders*. Hum Biol 70:297-324
- Stromswold K (2001) *The heritability of language: a review and meta-analysis of twin, adoption and linkage studies*. Language 77:647-723
- Stromswold K (2006) *Why aren't identical twins linguistically identical? Genetic, prenatal and postnatal factors*. Cognition 101:333-384
- Surwillo WW (1980) *Cortical evoked potentials in monozygotic twins and unrelated subjects: Comparisons of exogenous and endogenous components*. Behav Genet 10:201-209
- van 't Ent D, Lehn H, Derks EM et al. (2007) *A structural MRI study in monozygotic twins concordant or discordant for attention/hyperactivity problems: evidence for genetic and environmental heterogeneity in the developing brain*. Neuroimage 35:1004-1020
- van Beijsterveldt CEM, van Baal GCM (2002) *Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis*. Biol Psychol 61:111-138
- van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT et al. (2005) *Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review*. Twin Res Hum Genet 8:450-458
- Voracek M, Haubner T (2008) *Twin-singleton differences in intelligence: A meta-analysis*. Psychol Rep 102:951-962
- Voracek M, Loibl LM (2007) *Genetics of suicide: a systematic review of twin studies*. Wien Klin Wochenschr 119:463-475
- Warshaw JB (1985) *Intrauterine growth retardation: adaptation or pathology?* Pediatrics 76:998-999
- Webbink D, Posthuma D, Boomsma DI et al. (2008) *Do twins have lower cognitive ability than singletons?* Intelligence 36:539-547
- Zhang J, Meikle S, Grainger DA et al. (2002) *Multifetal pregnancy in older women and perinatal outcome*. Fertil Steril 78:562-568

CAPITOLO 11

- Agnew CL, Klein A, Ganon JA (2006) *Twins! Pregnancy, birth and the first year of life*. Harper Collins Publishers, New York
- Ammanniti M, Candelori C, Pola M (1995) *Tambelli R. Maternità e gravidanza. Studio delle rappresentazioni materne*. Raffaello Cortina, Milano
- Barbieri F, Fischetti C (1997) *Crescere gemelli. Individuazione psichica e relazione con l'ambiente delle coppie gemellari*. Phoenix Editrice, Roma
- Bayle B (2003) *L'embryon sur le divane, psychopathologie de la conception humaine*. Masson
- Beretta E, Boghi I, Testa A (2003) *Aspetti psicologici della gravidanza gemellare*. In: Frusca T, Fichera A, Spinetta G. *La gravidanza gemellare. Monitoraggio e gestione clinica*. Grafo Edizioni, Brescia
- Bion WR (1970) *Una teoria del pensiero*. In: *Analisi degli schizofrenici e metodo psicoanalitico*. Armando, Roma

Paolo Ghirri

UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliero-Universitaria
Pisana

Silvia Giampietro

Dipartimento di Pediatria, Sapienza Università di Roma

Mario Giuffrè

Dipartimento Materno Infantile, Università di Palermo

Simona La Placa

Dipartimento Materno Infantile, Università di Palermo

Renato Lucchini

Dipartimento di Pediatria, Sapienza Università di Roma

Luigi Memo

UOC di Pediatria, Ospedale San Martino, Belluno

Emanuela Orlandi

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Seconda Università di Napoli

Antonio Perino

Dipartimento Materno infantile, Università di Palermo

Maria Piccione

Dipartimento Materno-Infantile, Università di Palermo

Ettore Piro

Dipartimento Materno Infantile, Università di Palermo

Sonia Usai

UOS di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale San Martino, Belluno