

2.7.4 Ridotto spessore della corteccia orbitofrontale mediale nei fumatori

Simone Kühn^{1,2,4}, Florian Schubert³, Jürgen Gallinat⁴

¹ Faculty of Psychology and Educational Sciences, Department of Experimental Psychology and Ghent Institute for Functional and Metabolic Imaging, Ghent University, Ghent, Belgium

² Institute of Cognitive Neuroscience, Department of Psychology, University College London, London, United Kingdom

³ Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine, Berlin, Germany

⁴ St. Hedwig Krankenhaus, Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine, Berlin, Germany

Abstract

Carenze strutturali interne alla corteccia prefrontale potrebbero essere collegate al comportamento che prevale nei fumatori in merito all'assunzione di sostanze. È stato evidenziato che lo spessore della corteccia funge da modulatore strutturale nella funzione cerebrale e nella cognizione, oltre a presentare una sottile correlazione con i disturbi mentali. Va però sottolineato che a tutt'oggi non è stata effettuata alcuna analisi comparata dello spessore corticale su soggetti fumatori e non fumatori.

Sono state acquisite immagini di MR ad alta risoluzione in 22 soggetti fumatori e in soggetti che non avevano mai fumato, utilizzando il software FreeSurfer per la costruzione di modelli individuali della superficie piaie e dell'interfaccia tra sostanza grigia e sostanza bianca, misurando lo spessore della corteccia sulla base della distanza tra una superficie e l'altra. Per l'allineamento intersoggettivo delle pliche corticali principali è stata utilizzata la tecnica surface-based di calcolo dei valori medi prevista dal Free Surfer, al fine di comparare le differenze di spessore corticale nell'intero cervello di fumatori e non fumatori.

In confronto ai non fumatori, i fumatori hanno evidenziato un assottigliamento corticale più accentuato in corrispondenza della corteccia orbitofrontale media (mOFC). Le misure ottenute presentano una correlazione negativa con il consumo giornaliero di sigarette e con la durata dell'esposizione al fumo lungo tutto l'arco della vita.

Il cervello dei fumatori appare strutturalmente diverso da quello dei non fumatori, in funzione dose-dipendente. L'assottigliamento corticale evidenziato a livello della corteccia orbitofrontale media nei due gruppi di soggetti potrebbe implicare disfunzioni nel meccanismo di gratificazione cerebrale, nel controllo degli impulsi e nei circuiti decisionali. Analoghi correlati comportamentali potrebbero esistere relativamente alle fasi di iniziazione e mantenimento dell'abitudine al fumo.

1. Introduzione

In tutto il mondo il fumo di sigaretta rappresenta una forma di dipendenza da sostanza a prevalenza elevata e la principale causa di morte precoce prevenibile nei paesi industrializzati (1). Gli studi di imaging mediante risonanza magnetica hanno associato il fumo del tabacco ad anomalie cerebrali strutturali su larga scala. In uno studio condotto su soggetti in età avanzata, il fumo è stato collegato ad atrofia generale, sulcolare e ventricolare (2,3). L'anamnesi di fumatore è stata associata anche ad anomalie della sostanza bianca periventricolare (2,4). Studi più recenti hanno analizzato le differenze strutturali esistenti tra fumatori e non fumatori, con particolare riferimento al volume e alla densità della sostanza grigia e della sostanza bianca mediante morfometria voxel-based (VBM) (5-8). In linea



generale, sono stati rilevati volumi e densità superiori per i soggetti fumatori. Gazdzinski e colleghi (8) hanno evidenziato una riduzione della sostanza grigia parietale e temporale, in linea con i risultati di Durazzo (6), che riferivano ridotti volumi di sostanza grigia temporale, parietale e neocorticale tra i fumatori che facevano anche abbondante uso di alcol. Viceversa, Gallinat (7) e Brody (5) riportavano deficit strutturali nella corteccia cingolata anteriore e nella corteccia prefrontale bilaterale, oltre che in molteplici altre aree cerebrali. Va sottolineato che la metodica VBM si è dimostrata in grado di rilevare numerose alterazioni dello spessore e dell'intensità della sostanza grigia, dell'area della superficie corticale e delle pliche corticali (9,10). La metodica VBM inoltre è particolarmente suscettibile al livello di smoothing, alle differenze di registro, e alla scelta del template di normalizzazione (11,12). Sulla scorta di tali considerazioni, si è proposta l'analisi delle strutture morfologiche, per stimare il ruolo dell'assottigliamento della sostanza grigia indipendentemente dall'area della superficie regionale (10). In precedenza, lo spessore della corteccia è stato correlato con il processo di invecchiamento fisiologico, con l'intelligenza, con la performance cognitiva e con i disturbi mentali, e lo si è proposto come parametro più sensibile con un rapporto segnale-rumore più elevato rispetto alla VBM (9,13-15). Inoltre, misure dello spessore corticale potrebbero essere più agevolmente interpretabili dei volumi probabilistici della sostanza grigia forniti dalla VBM (16). In uno studio di Hutton (9) è stato dimostrato che lo spessore della corteccia forniva una misura più sensibile del declino legato all'età, rispetto alla misura del volume di sostanza grigia tipicamente utilizzato negli studi VBM. Ne consegue che lo spessore della corteccia potrebbe rappresentare una misura più adeguata ai fini dell'analisi delle alterazioni associate al consumo di sostanze.

In base ai dati in nostro possesso, non sono mai stati condotti studi comparativi su soggetti fumatori e non fumatori incentrati sullo spessore corticale. L'unico studio in cui vengono analizzate le misure dello spessore corticale nei fumatori è infatti finalizzato a valutare gli effetti dell'esposizione prenatale al fumo materno (17). Gli autori dimostrano che negli adolescenti esposti al fumo in epoca prenatale la probabilità di sperimentare sostanze è correlata all'assottigliamento della corteccia orbitofrontale (OFC), laddove negli adolescenti non esposti lo spessore in questione cresce al crescere del numero di sostanze sperimentate. Tali risultati, valutati alla luce dei precedenti studi su diverse droghe dai quali emergevano anomalie strutturali legate all'OFC (18-20), ci hanno indotto a ipotizzare che i cambiamenti strutturali legati al fumo possano avere delle conseguenze sull'OFC. Lo studio è di conseguenza mirato ad individuare possibili alterazioni dello spessore corticale in un campione di soggetti esenti da disturbi mentali o altre patologie mediche.

2. Materiali e metodi

Partecipanti allo studio

Mediante inserzioni sulla stampa sono stati reclutati 43 soggetti, 22 fumatori e 21 non fumatori. I non fumatori non avevano mai utilizzato tabacco nel corso della vita. In tabella 1 vengono riportati i dati demografici dei soggetti che hanno partecipato allo studio. Tutti i partecipanti sono stati giudicati esenti da patologie fisiche, neurologiche e psichiatriche, sulla base di colloqui individuali (Mini-International Neuropsychiatric Interview) (21) condotti da uno psichiatra. I soggetti di controllo con anamnesi familiare (parentela di primo grado) di disturbi di Asse I sono stati esclusi dallo studio. Inoltre, per tutti i soggetti costituivano motivo di esclusione la presenza di anomalie alla risonanza magnetica, di patologie sistemiche e di qualsiasi anomalia clinica di rilievo. Il consumo di tabacco è stato determi-

nato tramite somministrazione di un questionario elaborato appositamente per lo studio (22). Tutte le procedure utilizzate sono state approvate dal comitato etico dell'università medica Charité di Berlino. Tutti i partecipanti hanno sottoscritto un consenso informato dopo avere ricevuto una descrizione dettagliata dello studio.

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche dei soggetti fumatori e non fumatori partecipanti allo studio.

	Fumatori (n=22)	Non-fumatori (n=21)
Età	31,3±7,8	30,9± 8,2
Sesso (Donne/Uomini)	14/8	11/10
Sigarette/Giorno	13,4±8,8	0
Bevande alcoliche/Settimana	3,0±3,2	2,7±2.7
Pacchetti-Anni	12,1±13,2	
Test di Fagerström per la dipendenza da nicotina	2,8±1,8	
Età inizio fumo, anni	16,5±1,9	
Anni di tabagismo	13,7±8,1	

Le misure della risonanza magnetica sono state eseguite su scanner 3T (MEDSPEC 30/100, Bruker Biospin, Ettlingen, Germania). Le immagini T1-pesate sono state acquisite mediante DEFT modificata (modified driven equilibrium Fourier transform, echo time =3,8 msec; tempo di ripetizione=20,53 msec; tempo di inversione= 550 msec; flip angle nominale 30°; 128 sezioni contigue dello spessore di 1,5mm; risoluzione 1mm sul piano [x-y]).

Sequenza di scansione

Lo spessore della corteccia è stato stimato in base alle immagini strutturali ottenute alla risonanza magnetica, utilizzando il software FreeSurfer (23, 24), composto da una serie di strumenti automatizzati per la ricostruzione della superficie corticale cerebrale (25). I risultati della segmentazione dell'ippocampo ottenuti con FreeSurfer erano strettamente correlati ai tracciati manuali (26). Inoltre, è stato possibile rilevare differenze di spessore corticale dell'ordine di 0,2mm in sette soggetti/gruppi e differenze dell'ordine di 0,1 in 26 soggetti (27).

Analisi dei Dati

In una prima fase, le immagini T1-pesate sono state utilizzate per segmentare la sostanza bianca cerebrale (23) e per stimare l'interfaccia sostanza grigia/sostanza bianca. Successivamente, sono stati risolti i difetti topografici nella stima della sostanza grigia. La stima così ottenuta è stata utilizzata come punto di partenza di un algoritmo per superfici deformabili per la ricerca della superficie piale. L'intera corteccia di ogni soggetto è stata controllata visivamente per individuare eventuali errori di segmentazione e, nel caso, correggerli manualmente. È stato necessario intervenire sul solo polo temporale. Lo spessore corticale locale è stato misurato in base alla differenza tra la posizione dei vertici equivalenti sulla superficie piale e su quella al confine tra sostanza grigia e sostanza bianca. La superficie dell'interfaccia sostanza grigia-sostanza bianca è stata gonfiata, e sono state normalizzate le differenze intersoggettive relative alla profondità dei solchi e delle circonvoluzioni. La ricostruzione cerebrale ottenuta è stata quindi sottoposta a morphing e registrata su superficie sferica media (24).

Per ottenere le mappe delle differenze di spessore, è stato effettuato uno smoothing dei dati sulla superficie mediante un filtro gaussiano (FWHM 10 mm). Le mappe statistiche

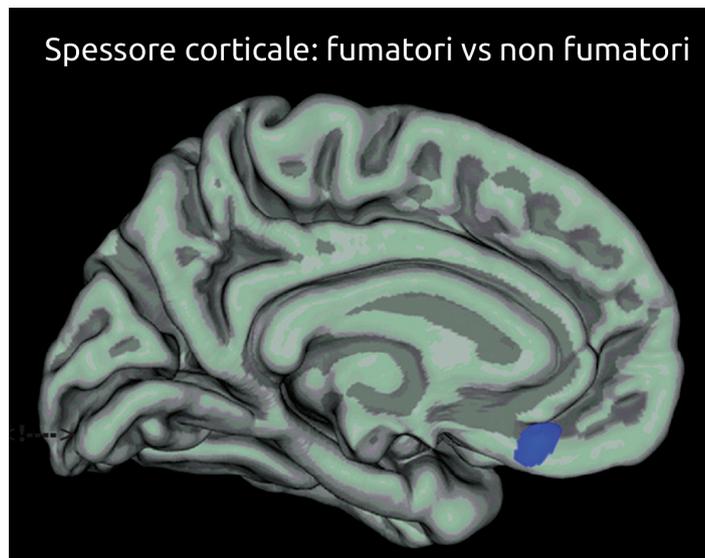
delle differenze di spessore sono state costruite mediante t statistics. È stato utilizzato un modello lineare generale basato sui principali effetti dell'appartenenza al gruppo di fumatori e di non fumatori, verificando per età e per sesso. Successivamente, è stata eseguita l'analisi delle permutazioni per cluster, con il metodo Monte Carlo, correggendo per confronti multipli con soglia a 0,05. È stata definita una regione di interesse comprendente l'area cerebrale osservata nel corso dell'analisi cerebrale. Il valore medio dello spessore all'interno di questa regione di interesse è stato sottoposto, in tutti i soggetti, ad una correlazione di Pearson rispetto al numero di sigarette fumate al giorno e agli anni totali di esposizione al fumo di tabacco.

3. Risultati

Non sono emerse differenze significative per età, sesso o consumo di alcol tra i fumatori e i non fumatori ($p > 0,46$, vedi Tabella 1).

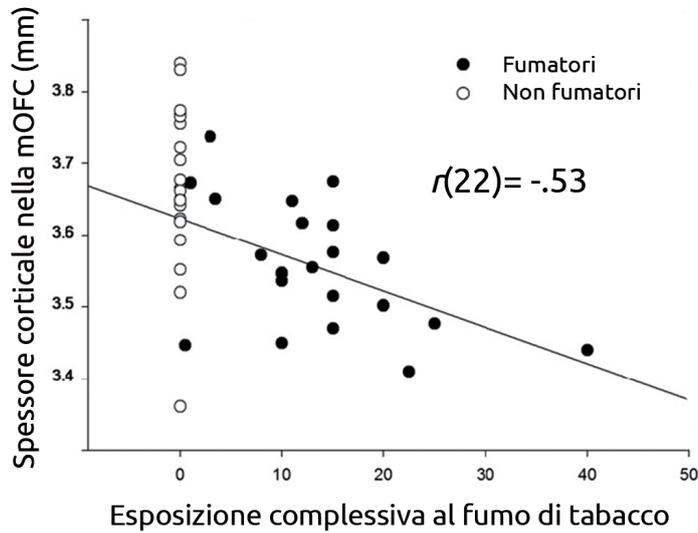
L'analisi encefalica in toto, mirata a individuare eventuali differenze di spessore corticale tra fumatori e non fumatori (dopo correzione per età e sesso), ha evidenziato una riduzione significativa dello spessore corticale nella corteccia orbitofrontale media sinistra (-2,5, 26, -20, coordinate di Talairach) (28) con ampiezza dell'effetto pari a 1,14, in base all'indice d di Cohen (29). Utilizzando il medesimo valore di soglia per l'analisi di entrambi i gruppi di soggetti, i non fumatori non evidenziavano regioni con spessore corticale significativamente superiore a quello dei fumatori.

Figura 1 - Rappresentazione piale composta dei cluster con riduzione dello spessore corticale statisticamente significativa nella corteccia orbitofrontale media sinistra (-2,5, 26, -20) dei fumatori rispetto ai non fumatori (p value corretti per confronti multipli, $p < 0,05$).



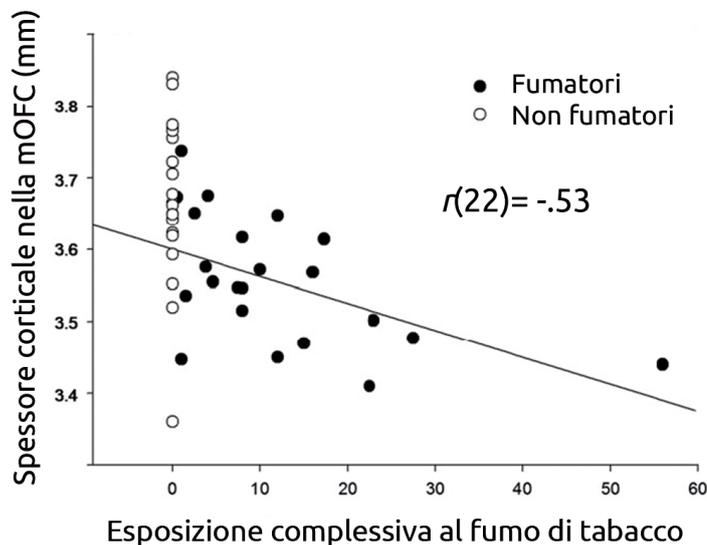
Tra lo spessore corticale mOFC e l'entità del consumo giornaliero di sigarette auto dichiarato dai soggetti si è evidenziata una correlazione negativa significativa ($r = -0,55$, $p < 0,001$). Anche questa correlazione era presente esclusivamente nei soggetti fumatori (correlazione parziale $r = -0,51$, $p < 0,02$) e dopo la verifica per età (correlazione parziale: $r = -0,55$, $p < 0,001$; correlazione parziale per i soli fumatori: $r = -0,47$, $p < 0,05$) (Figura 2).

Figura 2 - Grafico di dispersione dei valori dello spessore corticale della corteccia mediale orbitofrontale (mOFC) e del numero giornaliero di sigarette fumate ($r=-0,55$, $p<0,001$; correlazione sui soli fumatori $r=-0,51$, $p<0,02$; curva di regressione riferita esclusivamente ai fumatori).



Analogamente, lo spessore corticale mOFC si correlava negativamente con la durata complessiva dell'esposizione al fumo (numero di pacchetti/anni) ($r=-0,52$, $p<0,001$; per i soli soggetti fumatori: $r=-0,53$, $p<0,02$; correlazione parziale dopo correzione per età: $r=-0,52$, $p<0,001$, correlazione parziale dopo correzione per età sui soli soggetti fumatori: $r=-0,47$, $p<0,05$) (Figura 3). Queste correlazioni risultavano ancora significative dopo la verifica per la variabile consumo di alcol in una settimana, e dopo avere escluso il soggetto con il consumo di tabacco più elevato.

Figura 3 - Grafico di dispersione dei valori dello spessore corticale della corteccia mediale orbitofrontale (mOFC) e del numero complessivo di anni di esposizione al fumo di tabacco (pacchetti/anni) ($r=-0,52$, $p<0,001$; correlazione per i soli fumatori $r=-0,53$, $p<0,02$; curva di regressione riferita esclusivamente ai fumatori).



4. Discussione

Dallo studio emergono differenze dello spessore corticale, nella regione della corteccia orbitofrontale media sinistra, tra i soggetti fumatori e quelli non fumatori. Questa riduzione focalizzata, pari a circa il 3% dello spessore corticale, è risultata inversamente correlata con il numero giornaliero di sigarette fumate dal soggetto analizzato e con la sua anamnesi pregressa, e più specificamente, con l'entità e con il numero di anni di esposizione al fumo di tabacco, evidenziando che un consumo più intenso si associa a un assottigliamento più pronunciato della sostanza grigia della mOFC. Questa correlazione persiste anche quando viene effettuato il controllo dell'assunzione settimanale di alcol. Gli autori non sono in grado di affermare se tale effetto sia o meno attribuibile all'assunzione di nicotina, come viene generalmente affermato negli studi incentrati sulle differenze strutturali tra soggetti dipendenti e non dipendenti. L'approccio correlazionale non consente di escludere la possibilità che le differenze da noi osservate tra fumatori e non fumatori costituiscano condizioni a priori che rendono i fumatori più vulnerabili alla dipendenza da tabacco rispetto ai non fumatori, i quali risulterebbero in tal modo protetti dal rischio di sviluppare l'abitudine al fumo.

Le differenze strutturali nello spessore della sostanza grigia della mOFC da noi osservate sono in linea con i precedenti risultati della ricerca, che ha riportato volumi e densità di sostanza grigia inferiori per i fumatori rispetto ai non fumatori (5–8). I nostri risultati confermano, in modo particolare, le differenze riscontrate a livello della corteccia prefrontale (5,7). Una differenza particolarmente rilevante, rispetto ai precedenti e più diffusi risultati ottenuti con la metodica VBM, appare la focalità dell'assottigliamento dello spessore corticale, che potrebbe essere dovuta a una maggiore sensibilità e specificità delle misure di tale spessore rispetto alle misure del volume o della densità della sostanza grigia (9). Più specificamente, questi effetti strutturali potrebbero essere in parte attribuiti a cause di natura cardiovascolare, essendo stato accertato l'effetto del fumo sulle malattie coronariche (30). Viceversa, la differenza focale osservata nello spessore corticale dei nostri soggetti, relativamente giovani e con moderata dipendenza da nicotina, potrebbe essere più specificamente legata agli effetti diretti del consumo di tabacco.

Per quanto riguarda la corteccia orbitofrontale, la possibilità di un suo coinvolgimento nei meccanismi di dipendenza da vari tipi di sostanza è stata ipotizzata di frequente, in base a svariate considerazioni.

In primo luogo, diversi studi sulle deviazioni strutturali nei soggetti con dipendenza da sostanze illecite hanno chiamato in causa l'OFC. Dal punto di vista anatomico, la corteccia orbitofrontale rappresenta una regione eterogenea, connessa con altre aree prefrontali, limbiche, sensoriali e premotorie (31) e con il sistema dopaminergico mesolimbico, che svolge un ruolo di primo piano nel meccanismo di gratificazione legato al consumo di droga (32). Di conseguenza essa potrebbe risentire di eventuali alterazioni strutturali. In realtà, Tanabe (20) ha riferito di riduzioni volumetriche selettive della mOFC in soggetti astinenti con dipendenza da più sostanze. Questi risultati sono in linea con quelli riportati dagli autori in questa sede, che indicano alterazioni nel volume della sostanza grigia e dello spessore corticale della corteccia orbitofrontale nei soggetti cocaina-dipendenti (18,19). Le conclusioni in merito alla lateralità dei risultati riportati non sono però definitive. In linea con i risultati da noi ottenuti, Tanabe (20) riferisce alterazioni della sostanza grigia della mOFC con picco nell'emisfero sinistro, laddove Makris (19) indica differenze nell'emisfero destro, e Franklin (18) alterazioni bilaterali. Inoltre, è stato dimostrato che l'auto somministrazione

di amfetamina nel ratto è correlata alla minore densità spinale dell'OFC (33). I risultati da noi ottenuti in termini di riduzione dello spessore corticale della corteccia orbitofrontale media dei soggetti fumatori si inseriscono perfettamente in tale contesto di studi sull'assunzione di sostanze illecite.

In secondo luogo, alterazioni metaboliche e/o neurochimiche della corteccia orbitofrontale sono state evidenziate nei soggetti tossicodipendenti (34,35). È stato dimostrato che la somministrazione acuta di nicotina durante l'acquisizione di immagini di risonanza magnetica in soggetti umani, induce modifiche nell'attivazione di diverse regioni cerebrali, tra cui la corteccia cingolata anteriore, la circonvoluzione frontale inferiore, la corteccia temporale, la circonvoluzione cingolata posteriore, la corteccia visiva, il cervelletto, il ponte, il talamo, il nucleo accumbens, l'amigdala e l'ippocampo (36–39). Tuttavia, tra tutti gli studi condotti sull'argomento, soltanto uno menziona gli effetti sulla mOFC nei fumatori, in particolare in corrispondenza della prima sigaretta della giornata, dopo l'astinenza notturna (40). Tale riscontro non può che essere considerato come una debole evidenza a favore dell'ipotesi secondo cui le modifiche dello spessore corticale osservate sono una conseguenza del fumo.

In terzo luogo, studi di imaging funzionale hanno evidenziato l'attivazione della corteccia orbitofrontale in congiunzione con altre aree limbiche, quando i soggetti venivano esposti a stimoli associati alla sostanza. Questa osservazione è stata riportata per gli stimoli legati al fumo su soggetti fumatori (41–46), nonché per altre sostanze come la cocaina (47,48). Tali risultati potrebbero suggerire che l'assottigliamento corticale della mOFC rappresenti, più che una predisposizione alla dipendenza, una sua conseguenza.

In quarto luogo, il comportamento compulsivo di ricerca della droga, spesso osservato nei soggetti dipendenti, e la sua persistenza malgrado i noti risultati negativi, ricordano il comportamento dei soggetti che hanno subito danni alla corteccia orbitofrontale. Le lesioni al lobo frontale sono state associate a una mancanza di controllo degli impulsi e alla tendenza a sminuire il valore della ricompensa in funzione del ritardo con cui la stessa viene elargita e a prendere decisioni azzardate (49,50). Inoltre, è stato dimostrato che l'impulsività è inversamente correlata al volume della corteccia orbitofrontale (51). I fumatori mostrano livelli di impulsività più elevati unitamente a segni di disinibizione, coerentemente con l'ipotesi che il deficit corticale sia una conseguenza dell'assunzione di nicotina (52–55). È stato anche dimostrato che i fumatori sono più inclini ad attribuire minor valore a una ricompensa rimandata nel tempo, comportamento che viene comunemente considerato come una misura dell'impulsività (56–59). A proposito dell'assunzione del rischio, i fumatori ottengono generalmente scarsi risultati ai test di simulazione di situazioni di gioco (60–62), ma è presente almeno uno studio in cui tale associazione non è stata riscontrata (63).

Ad ogni modo, nel nostro studio non abbiamo trovato correlazioni significative tra lo spessore corticale della mOFC sinistra e la misura delle differenze interindividuali relativamente a: impulsività [64]; ricerca di sensazioni forti [65]; NEO Five-Factor Inventory [66]; ansia [67]; depressione (Beck Depression Inventory) [68].

Un'altra funzione che è stata associata all'integrità della corteccia orbitofrontale è la sensibilità alla ricompensa e alla punizione e, in modo particolare, all'attribuzione di una valenza emotiva agli stimoli ambientali che ne sono il segnale (69,70). Diversi autori hanno infatti riferito di deficit nella capacità di elaborare il valore della ricompensa nei fumatori (71–73). Nel loro insieme, le alterazioni dello spessore della corteccia orbitofrontale media da noi osservate potrebbero mediare queste deviazioni neurocognitive, frequentemente riportate nei fumatori. Ulteriori indagini sono comunque necessarie per poter collegare le modifiche strutturali osservate nei fumatori al comportamento degli stessi, ad esempio

nel corso di situazioni di gioco.

In conclusione, nel nostro studio abbiamo rilevato un assottigliamento circoscritto della corteccia orbitofrontale mediale nei soggetti fumatori, in confronto ai non fumatori, assottigliamento che presentava una correlazione inversa con la quantità di sigarette fumate in un giorno. Questo, per quanto di nostra conoscenza, è stato il primo studio a riportare dati sullo spessore corticale di fumatori. Contestualizzando i risultati da noi ottenuti nel quadro degli studi condotti in precedenza su varie sostanze psicoattive, studi che avevano evidenziato anomalie di natura strutturale, funzionale e comportamentale legate alla corteccia orbitofrontale, siamo giunti alla conclusione che quest'ultima possa rappresentare un importante bersaglio delle modifiche strutturali indotte dalle droghe, non soltanto a causa del consumo di sostanze illecite, ma anche dal fumo di tabacco.

Tradotto e riprodotto ad opera della redazione dall'originale versione in inglese pubblicata in *Biol Psychiatry*. 2010 Dec 1;68(11):1061-5, con il permesso dell'Editore. Titolo originale: Reduced thickness of medial orbitofrontal cortex in smokers.

Bibliografia

1. Benowitz NL (2008): Clinical pharmacology of nicotine: Implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther* 83:531–541.
2. Longstreth WT, Arnold AM, Manolio TA, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. (2000): Clinical correlates of ventricular and sulcal size on cranial magnetic resonance imaging of 3,301 elderly people: The cardiovascular health study. *Neuroepidemiology* 19:30–42.
3. Longstreth WT, Diehr P, Manolio TA, Beauchamp NJ, Jungreis CA, Lefkowitz D (2001): Cluster analysis and patterns of findings on cranial magnetic resonance imaging of the elderly: The cardiovascular health study. *Arch Neurol* 58:635–640.
4. Fukuda H, Kitani M (1996): Cigarette smoking is correlated with the periventricular hyperintensity grade on brain magnetic resonance imaging. *Stroke* 27:645–649.
5. Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, Lee GS, Smith EC, Huang JC, et al. (2004): Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry* 55:77–84.
6. Durazzo TC, Cardenas VA, Studholme C, Weiner MW, Meyerhoff DJ (2007): Non-treatment-seeking heavy drinkers: Effects of chronic cigarette smoking on brain structure. *Drug Alcohol Depend* 87:76–82.
7. Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen LK, Kalus P, Bierbrauer J, Kienast T, et al. (2006): Smoking and structural brain deficits: A volumetric MR investigation. *Eur J Neurosci* 24:1174–1175.
8. Gazdzinski S, Durazzo TC, Studholme C, Song E, Banys P, Meyerhoff DJ (2005): Quantitative brain MRI in alcohol dependence: Preliminary evidence for effects of concurrent chronic cigarette smoking on regional brain volumes. *Alcohol Clin Exp Res* 29:1484–1495.
9. Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N (2009): A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage* 48:371–380.
10. Voets NL, Hough MG, Douaud G, Matthews PM, James A, Winmill L, et al. (2008): Evidence for abnormalities of cortical development in adolescent-onset schizophrenia. *Neuroimage* 43:665–675.
11. Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ (2005): The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *Neuroimage* 26:546–554.
12. Bookstein FL (2001): "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage* 14:1454–1462.
13. Choi YY, Shamosh NA, Cho SH, DeYoung CG, Lee MJ, Kim SI, et al. (2008): Multiple bases of human intelligence revealed by cortical thickness and neural activation. *J Neurosci* 28:10323–10329.
14. Dickerson BC, Fenstermacher E, Salat DH, Wolk DA, Maguire RP, Desikan R, et al. (2008): Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. *Neuroimage* 39:10–18.
15. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, et al. (2004): Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 14:721–730.
16. Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, Ridha BH, Barnes J, Warrinton EK, et al. (2009): Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease [published online ahead of print September 24]. *Neurobiol Aging*.
17. Lotfipour S, Ferguson E, Leonard G, Perron M, Pike B, Richer L, et al. (2009): Orbitofrontal cortex and drug use during adolescence. Role of prenatal exposure to maternal smoking and BDNF genotype. *Arch Gen Psychiatry* 66:1244–1252.
18. Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, et al. (2002): Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry* 51:134–142.
19. Makris N, Gasic GP, Kennedy DN, Hodge SM, Kaiser JR, Lee MJ, et al. (2008): Cortical thickness abnormalities in cocaine addiction. A reflection of both drug use and pre-existing disposition to drug abuse? *Neuron* 60:174–188.

20. Tanabe J, Tregellas JR, Dalwani M, Thompson L, Owens E, Crowley T, Banich M (2009): Medial orbitofrontal cortex gray matter is reduced in abstinent substance-dependent individuals. *Biol Psychiatry* 65: 160–164.
21. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, et al. (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59(suppl 20):22–33; quiz 34–57.
22. Neuhaus A, Bajbouj M, Kienast T, Kalus P, von Haebler D, Winterer G, et al. (2006): Persistent dysfunctional frontal lobe activation in former smokers. *Psychopharmacology* 186:191–200.
23. Dale AM, Fischl B, Sereno MI (1999): Cortical surface-based analysis, I: Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9:179–194.
24. Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM (1999): High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp* 8:272–284.
25. Fischl B, Dale AM (2000): Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 11050–11055.
26. Morey RA, Petty CM, Xu Y, Hayes JP, Wagner HR, Lewis DV, et al. (2009): A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *Neuroimage* 45:855–866.
27. Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, et al. (2006): Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage* 32:180–194.
28. Talairach J, Tournoux P (1988): *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme Medical Publishers.
29. Cohen J (1977): *Statistical Power Analysis for Behavioral Sciences*. New York: Academic Press.
29. Mancia G, Gropelli A, Casadei R, Omboni S, Mutti E, Parati G (1990): Cardiovascular effects of smoking. *Clin Exp Hypertens* 12:917–929.
30. Öngür D, Price JL (2000): Intrinsic and extrinsic connections of networks within the orbital and medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 10:206–219.
31. Koob GF, Bloom FE (1988): Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242:715–723.
32. Crombag HS, Gorny G, Li Y, Kolb B, Robinson TE (2005): Opposite effects of amphetamine self-administration experience on dendritic spines in the medial and orbital prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 15:341–348.
33. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ (2004): The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 47(suppl 1):3–13.
34. Goldstein RZ, Volkow ND (2002): Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 159:1642–1652.
35. Domino EF, Minoshima S, Guthrie SK, Ohl L, Ni L, Koeppe RA, et al. (2000): Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neuroscience* 101:277–282.
36. Domino EF, Minoshima S, Guthrie S, Ohl L, Ni L, Koeppe RA, Zubieta JK (2000): Nicotine effects on regional cerebral blood flow in awake, resting tobacco smokers. *Synapse* 38:313–321.
37. Domino EF, Ni L, Xu Y, Koeppe RA, Guthrie S, Zubieta JK (2004): Regional cerebral blood flow and plasma nicotine after smoking tobacco cigarettes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:319–327.
38. Zubieta J, Lombardi U, Minoshima S, Guthrie S, Ni L, Ohl LE, et al. (2001): Regional cerebral blood flow effects of nicotine in overnight abstinent smokers. *Biol Psychiatry* 49:906–913.
39. Zubieta JK, Heitzeg MM, Xu Y, Koeppe RA, Ni L, Guthrie S, Domino EF (2005): Regional cerebral blood flow responses to smoking in tobacco smokers after overnight abstinence. *Am J Psychiatry* 162:567–577.
40. Bühler M, Vollstädt-Klein S, Kobiella A, Budde H, Reed LJ, Braus DF, et al. (2009): Nicotine dependence is characterized by disordered reward processing in a network driving motivation. *Biol Psychiatry* 67:745–752.
41. David SP, Munafo MR, Johansen-Berg H, Smith SM, Rogers RD, Matthews PM, Walton RT (2005): Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 58:488–494.
42. Franklin TR, Wang Z, Wang J, Sciortino N, Harper D, Li Y, et al. (2007): Limbic activation to cigarette smoking cues independent of nicotine withdrawal: A perfusion fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 32:2301–2309.
43. McBride D, Barrett SP, Kelly JT, AWA, Dagher A (2006): Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: An fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 31:2728–2738.
44. McClernon FJ, Kozink RV, Rose JE (2008): Individual differences in nicotine dependence, withdrawal symptoms, and sex predict transient fMRI-BOLD responses to smoking cues. *Neuropsychopharmacology* 33: 2148–2157.
45. Wang Z, Faith M, Patterson F, Tang K, Kerrin K, Wileyto EP, et al. (2007): Neural substrates of abstinence-induced cigarette cravings in chronic smokers. *J Neurosci* 27:14035–14040.
46. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP (1999): Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 156:11–18.
47. Goldstein RZ, Tomasi D, Rajaram S, Cottone LA, Zhang L, Maloney T, et al. (2007): Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neuroscience* 144:1153–1159.
48. Bechara A (2005): Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: A neurocognitive perspective. *Nat Neurosci* 8:1458–1463.
49. Bechara A, van der Linden M (2005): Decision making, impulse control after frontal lobe injuries. *Curr Opin Neurol* 18:734–739.
50. Matsuo K, Nicoletti M, Nemoto K, Hatch JP, Peluso MAM, Nery FG, Soares JC (2009): A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Hum Brain Mapp* 30:1188–1195.
51. Fields S, Collins C, Leraas K, Reynolds B (2009): Dimensions of impulsive behavior in adolescent smokers and nonsmokers. *Exp Clin Psychopharmacol* 17:302–311.
52. Kassel JD, Shiffman S, Gnys M, Paty J, Zettler-Segal M (1994): Psychosocial and personality differences in chippers and regular smokers. *Add Behav* 19:565–575.
53. Mitchell SH (2004): Measuring impulsivity and modeling its association with cigarette smoking. *Behav Cogn Neurosci Rev* 3:261–275.
54. Zuckerman M, Kuhlman DM (2000): Personality and risk-taking: common biosocial factors. *J Pers* 68:999



- 1029.
55. Bickel WK, Yi R, Kowal BP, Gatchalian KM (2008): Cigarette smokers discount past and future rewards symmetrically and more than controls: Is discounting a measure of impulsivity? *Drug Alcohol Depend* 96:256–262.
 56. Dallery J, Raiff BR (2007): Delay discounting predicts cigarette smoking in a laboratory model of abstinence reinforcement. *Psychopharmacology* 190:485–496.
 57. Reynolds B (2004): Do high rates of cigarette consumption increase delay discounting? Across-sectional comparison of adolescent smokers and young-adult smokers and nonsmokers. *Behav Processes* 67: 545–549.
 58. Reynolds B, Richards JB, Horn K, Karraker K (2004): Delay discounting and probability discounting as related to cigarette smoking status in adults. *Behav Processes* 65:35–42.
 59. Businelle MS, Apperson MR, Kendzor DE, Terlecki MA, Copeland AL (2008): The relative impact of nicotine dependence, other substance dependence, and gender on Bechara Gambling Task performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 16:513–520.
 60. Businelle MS, Kendzor DE, Rash CJ, Patterson SM, Coffey SF, Copeland AL (2009): Heavy smokers perform more poorly than nonsmokers on a simulated task of gambling. *Subst Use Misuse* 44:905–914.
 61. Xiao L, Bechara A, Cen S, Grenard JL, Stacy AW, Gallaher P, et al. (2008): Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent smokers. *Nicotine Tob Res* 10:1085–1097.
 62. Harmsen H, Bischof G, Brooks A, Hohagen F, Rumpf H-J (2006): The relationship between impaired decision-making, sensation seeking and readiness to change in cigarette smokers. *Add Behav* 31:581–592.
 63. Elliott R, Dolan RJ, Frith CD (2000): Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: Evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 10:308–317.
 64. Patton J, Standford M, Barratt E (1995): Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51:768–774.
 65. Zuckerman M, Eysenck S, Eysenck HJ (1978): Sensation seeking in England and America: Cross-cultural, age, and sex comparisons. *J Consult Clin Psychol* 46:139–149.
 66. McCrae RR, Costa PT Jr (1989): The structure of interpersonal traits: Wiggins's circumplex and the five-factor model. *J Pers Soc Psychol* 56: 586–595.
 67. Spielberger CD, Gorsuch R, Lushene R (1970): *State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press.
 68. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961): An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561–571.
 69. Wallis JD (2007): Orbitofrontal cortex and its contribution to decisionmaking. *Annu Rev Neurosci* 30:31–56.
 70. Chiu PH, Lohrenz TM, Montague PR (2008): Smoker's brain compute, but ignore, a fictive error signal in a sequential investment task. *Nat Neurosci* 11:514–520.
 71. Martin-Soelch C, Kobel M, Stoecklin M, Michael T, Weber S, Krebs B, Opwis K (2009): Reduced response to reward in smokers and cannabis users. *Neuropsychobiology* 60:94–103.
 72. De Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, Oosterlaan J, Sjoerds Z, van den Brink W (2009): Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology* 34:1027–1038.
 73. De Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, Oosterlaan J, Sjoerds Z, van den Brink W (2009): Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology* 34:1027–1038.