

---

973



---

## Cambios en el volumen regional de sustancia gris asociados al consumo de tabaco

---

Paola Fuentes  
pfuentes@psb.uji.es  
Alfonso Barrós Loscertales  
barros@psb.uji.es  
Víctor Costumero  
vcostume@psb.uji.es  
Juan Carlos Bustamante  
jbustama@psb.uji.es  
Patricia Rosell  
prosell@guest.uji.es  
César Ávila  
avila@psb.uji.es

## I. Resumen

---

974



El consumo crónico de tabaco se ha asociado a reducciones en el volumen global del cerebro y a una ejecución más pobre en tareas que implican funciones ejecutivas. En estudios previos, el consumo de tabaco se ha asociado a reducciones en el volumen y la densidad de sustancia gris en regiones prefrontales y el cíngulo anterior. El objetivo de este trabajo fue estudiar los cambios en el volumen cerebral regional asociados al consumo de tabaco en población normal. Se adquirieron imágenes anatómicas de resonancia magnética en 3D de todo el cerebro en una muestra de adultos jóvenes ( $N=63$ ), que fue dividida en dos grupos en función del consumo de tabaco (fumadores y no fumadores). Las imágenes se analizaron mediante morfometría basada en el vóxel, comparando ambos grupos. En el grupo de fumadores, se estudió también el volumen regional de sustancia gris en relación al tiempo de consumo (años de consumo habitual de tabaco) y a la cantidad de cigarrillos consumidos por semana. El grupo de fumadores mostró un menor volumen en el córtex orbitofrontal medial y en el cíngulo posterior respecto al grupo de no fumadores. Los años de consumo se asociaron con incrementos de volumen en el lóbulo temporal inferior y con decrementos en el giro frontal superior y el giro frontal medio del hemisferio izquierdo y la ínsula derecha. El número de cigarrillos fumados por semana se asoció a reducciones en el giro precentral y el lóbulo temporal inferior. Estos resultados sugieren la existencia de diferencias en la estructura cerebral entre fumadores y no fumadores en regiones asociadas al control ejecutivo y en otras regiones más directamente asociadas a la conducta adictiva, lo que puede tener implicaciones en el tratamiento del tabaquismo.

## II. Introducción

---

El consumo crónico de tabaco se ha asociado en una gran cantidad de investigaciones a un incremento en el riesgo de sufrir diferentes patologías como el cáncer de pulmón (Bilello, Murin, y Matthay, 2002) o enfermedades cardiovasculares (Ambrose y Barua, 2004). A pesar de existir un número menor de estudios, el consumo crónico de tabaco también se ha asociado a diversas alteraciones a nivel neurocognitivo y neurobiológico, vinculando el consumo de tabaco a una peor ejecución en pruebas neuropsicológicas y a alteraciones cerebrales estructurales y funcionales (ver Durazzo, Meyerhoff, y Nixon, 2010, para una revisión). Así, los fumadores muestran un incremento en la ejecución en tareas cognitivas tras la administración aguda de nicotina (Mendrek y cols., 2006; Parrott, 2006). En cambio, a largo plazo han mostrado déficits en relación a los grupos control de no fumadores en memoria de trabajo (Ernst, Heishman, Spurgeon, y London, 2001; Jacobsen y cols., 2005), medidas atencionales (Yakir et al., 2007), velocidad de procesamiento

(Kalmijn, van Boxtel, Verschuren, Jolles, y Launer, 2002; Starr, Deary, Fox, y Whalley, 2007), control de impulsos (Yakir et al., 2007) y función cognitiva global (Schinka, Vanderploeg, Rogish, y Ordorica, 2002). Además, el incremento en el riesgo de sufrir problemas cardiovasculares asociado al tabaco implica un mayor riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares, sintomáticos o silentes, que pueden tener consecuencias negativas sobre el funcionamiento cognitivo.

A nivel de estructura cerebral, los primeros estudios de tomografía computarizada mostraron que el consumo crónico de tabaco se asociaba a reducciones en el volumen global del cerebro en ancianos, tras una historia de consumo prolongado (Akiyama y cols., 1997; Hayee, Haque, Anwarullah, y Rabbani, 2003). Más recientemente, se han llevado a cabo estudios de resonancia magnética estructural que han analizado los cambios en el volumen cerebral asociados al consumo de tabaco en grupos de adultos jóvenes y de mediana edad. En general, estos trabajos han mostrado reducciones en el volumen de diferentes estructuras cerebrales a nivel local (en contraposición con reducciones en el volumen global). Brody y cols. (2004) encontraron que los fumadores presentaban un menor volumen y densidad de la sustancia gris en el córtex prefrontal dorsolateral y ventrolateral, así como en el cíngulo anterior, utilizando una aproximación basada en regiones de interés (ROIs, del inglés: Regions of Interest) y morfometría basada en el vóxel (VBM). En otro estudio de VBM (Gallinat y cols., 2006) se encontraron reducciones en volumen y densidad de sustancia gris en múltiples regiones, incluyendo el cíngulo anterior, el giro frontal superior, inferior y medio, córtex frontal medial y otras regiones occipitales y temporales. En un estudio en el que se analizó el grosor cortical, se encontró una reducción en el grosor del córtex orbitofrontal medial en el grupo de fumadores, que además estaba asociada al número de cigarrillos consumidos al día (Kühn, Schubert, y Gallinat, 2010). Algunos autores han señalado que las reducciones en sustancia gris encontradas en los fumadores, especialmente aquellas que implican estructuras relacionadas con el control ejecutivo como las frontales, podrían estar relacionadas con la peor ejecución que tiene esta población en tareas cognitivas en comparación con los grupos de no fumadores (Gallinat y cols., 2006). Algunas de estas regiones, como el córtex prefrontal dorsolateral y el cíngulo anterior, han mostrado también incrementos en su actividad ante la observación de señales asociadas al tabaco en fumadores, junto a otras regiones ligadas a la adicción como la ínsula (Zhang, Salmeron, Ross, Gu, et al., 2011). En el caso de la ínsula, su implicación en la adicción al tabaco ha sido evidenciada al mostrar cómo lesiones en esta estructura se asociaban con el abandono del consumo (Naqvi, Rudrauf, Damasio, y Bechara, 2007). En el caso del estriado, una estructura que se ha asociado previamente con trastornos adictivos (Diekhof, Falkai, y Gruber, 2008), se han encontrado diferencias en su actividad en respuesta a estímulos

recompensantes en los fumadores (Rose y cols., 2011). Los cambios estructurales en el estriado se han asociado a la respuesta al tratamiento para el abandono del consumo, junto con cambios estructurales en el hipocampo (Froeliger y cols., 2010), pero no se han reportado diferencias en el volumen del estriado entre fumadores y no fumadores.

Los estudios estructurales de morfometría han reportado también reducciones en el volumen del cerebelo (Brody y cols., 2004; Gallinat y cols., 2006), aunque solamente uno de ellos utilizó una herramienta específicamente diseñada para este fin (Kühn y cols., 2011), obteniendo resultados similares a los trabajos que se habían realizado previamente. También se han encontrado anomalías en la microestructura de la sustancia blanca en fumadores con un alto consumo de tabaco y elevados niveles de dependencia de la nicotina (Paul et al., 2008).

El objetivo de este estudio fue analizar las diferencias en la estructura cerebral entre fumadores y no fumadores, en concreto el volumen regional de sustancia gris. Además, se estudió también la relación entre el volumen de sustancia gris y dos medidas de severidad del consumo (años de consumo y número de cigarrillos consumidos por semana). Teniendo en cuenta las evidencias previas, se hipotetizó que en el grupo de fumadores se encontrarían reducciones en el volumen regional de sustancia gris, principalmente en regiones frontales incluyendo el córtex orbitofrontal, el cíngulo anterior, el córtex prefrontal dorsolateral y el giro frontal inferior y medio. Se espera que las medidas de severidad del consumo también muestren correlaciones negativas con algunas de estas regiones, incluyendo zonas prefrontales, el córtex orbitofrontal y el giro frontal medio.

### III. Materiales y métodos

---

#### a) Participantes

La muestra estuvo compuesta por 63 adultos jóvenes, todos ellos varones, con un rango de edad de 18-36 años ( $M = 23,20$ ;  $DT = 3,30$ ). Los participantes fueron divididos en dos grupos en función del consumo de tabaco. Aquellos que reportaron un consumo habitual de tabaco (diario o semanal) fueron considerados fumadores ( $n = 22$ ;  $M_{\text{edad}} = 23,09$ ;  $DT = 2,91$ ). Los que reportaron un consumo esporádico (una frecuencia de consumo igual o menor a una vez al mes) o inexistente fueron considerados no fumadores ( $n = 41$ ;  $M_{\text{edad}} = 23,29$ ;  $DT = 3,56$ ). No hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a la edad.

En el grupo de fumadores se recogieron dos medidas de severidad del consumo: una medida de tiempo de consumo que se operativizó como los años totales de consumo habitual de tabaco ( $M = 5,35$ ;  $SD =$



3,54); y una medida de cantidad de consumo, el número de cigarrillos consumidos a la semana ( $M = 52,32$ ;  $DT = 44,74$ ).

### **b) Adquisición de las imágenes**

Las imágenes se adquirieron en un escáner Siemens Avanto (Erlangen, Alemania) de 1.5T. Se adquirió un volumen en 3D de alta resolución de todo el cerebro para cada participante utilizando una secuencia MPRAGE potenciada en T1 (TR: 2200ms; TE: 3,8ms; ángulo de excitación: 15°; tamaño de la matriz: 256 × 256 × 160mm; tamaño del vóxel: 1mm<sup>3</sup>).

### **c) Morfometría basada en el vóxel (VBM)**

Las imágenes fueron preprocesadas mediante morfometría basada en el vóxel (VBM), que se realizó con la herramienta VBM8 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) para el paquete estadístico SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>). Para el preprocesado, las imágenes fueron segmentadas en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. Los análisis posteriores se realizaron únicamente con las imágenes de sustancia gris. La normalización a un espacio estándar (International Consortium of BrainMapping, ICBM) se llevó a cabo mediante transformaciones lineales (12 parámetros) y una normalización de alta dimensión mediante Dartel. El preprocesado implementado en VBM8 se basa en la segmentación unificada propuesta por Ashburner y Friston (2005), que combina la segmentación, la normalización y la corrección de sesgos en un solo modelo, por lo que los procesos arriba descritos no se llevan a cabo de forma secuencial sino al mismo tiempo, de forma iterativa. Los valores de los vóxeles fueron modulados por sus componentes no lineales derivados de la normalización espacial, de manera que las variaciones de volumen derivadas de la normalización fueron corregidas en los mapas de sustancia gris resultantes. No se realizó la modulación por los componentes lineales debido a que modular únicamente por los componentes no lineales equivale a covariar el volumen global del cerebro en los análisis estadísticos posteriores (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/segmentation/modulation/>), de modo que no fue necesario corregir por el volumen intracraneal total (Scorzin y cols., 2008). Por tanto, las inferencias se hicieron únicamente sobre cambios en el volumen de sustancia gris a nivel local. Finalmente, las imágenes fueron suavizadas con un filtro gaussiano de 10mm.

### **d) Análisis estadístico**

Se realizó una comparación del volumen regional de sustancia gris entre el grupo de fumadores y el de no fumadores, mediante una prueba T para muestras independientes. Dentro del grupo de

fumadores, se estudió la asociación entre el volumen regional de sustancia gris y las medidas de severidad del consumo mediante un modelo de regresión simple para cada una de las variables (años de consumo y número de cigarrillos consumidos por semana). El umbral estadístico para determinar diferencias significativas se estableció en todos los casos en  $p < 0.001$  (sin corrección por múltiples comparaciones), junto con un umbral de extensión mínima ( $k$ ) de 40 vóxeles.

#### IV. Resultados

La comparación entre grupos mostró una reducción en el volumen regional de sustancia gris en el grupo de fumadores, respecto al de no fumadores, en tres regiones: el córtex orbitofrontal medial, el córtex cingulado posterior y el polo temporal izquierdo (Tabla 1, Figura 1). El grupo de fumadores mostró mayor volumen en dos clústers en el cerebelo (Tabla 1).

Dentro del grupo de fumadores, se encontraron correlaciones negativas entre el número de años de consumo y el volumen regional de sustancia gris en la ínsula, el giro frontal superior y el giro frontal medio. También se encontró una correlación positiva entre el número de años de consumo y el volumen regional en el giro temporal inferior derecho (Tabla 2). El número de cigarrillos consumidos a la semana mostró correlaciones negativas con el volumen de sustancia gris en el giro precentral, el giro frontal medio y el giro temporal inferior (Tabla 2).

**Tabla 1.** Comparación del volumen regional de sustancia gris entre fumadores y no fumadores. Se muestran las coordenadas de la máxima local (coordenadas MNI:  $x, y, z$ ), el valor del estadístico  $T$  y la extensión de vóxeles del clúster ( $k$ ) en el hemisferio correspondiente (D-derecho; I- izquierdo).

	Hemisferio	Coordenadas ( $x, y, z$ )	$T$	$k$
<b>No fumadores &gt; Fumadores</b>				
Orbitofrontal medial	D	2, 54, -24	4,06	196
Cingulado posterior	I	0, -22, 42	3,48	46
Polo temporal	I	-57, 12, -17	3,99	94
<b>Fumadores &gt; No fumadores</b>				
Cerebelo	I	-14, -72, -36	4,17	163
	D	14, -72, 38	3,66	57

$p < 0.001$  (sin corregir),  $k > 40$  vóxeles

**Figura 1.** Áreas en las que se encuentra una reducción en el volumen regional de sustancia gris en el grupo de fumadores respecto al de no fumadores ( $p < 0.001$  sin corregir,  $k > 40$ ).



**Tabla 2.** Correlaciones entre el volumen regional de sustancia gris y medidas de severidad del consumo (años de consumo, número de cigarrillos por semana). Se muestran las coordenadas de la máxima local (coordenadas MNI:  $x, y, z$ ), el valor del estadístico  $T$  y la extensión de vóxeles del clúster ( $k$ ) en el hemisferio correspondiente (D-derecho; I-izquierdo).

	Hemisferio	Coordenadas ( $x, y, z$ )	$T$	$k$
<b>Años de consumo</b>				
Correlación positiva				
Giro temporal inferior	D	51, -48, -9	5,14	157
Correlación negativa				
Ínsula	D	45, 11, -2	5,48	117
Giro frontal superior	I	-14, 48, 43	4,13	118
Giro frontal medio	I	-47, 14, 46	4,28	57
<b>Número de cigarrillos/semana</b>				
Correlación negativa				
Giro precentral	I	-44, -12, 25	4,55	95
Giro frontal medio	I	-29, 23, 30	5,15	54
Giro temporal inferior	D	48, -58, -12	4,49	75

$p < 0.001$  (sin corregir),  $k > 40$  vóxeles

## V. Discusión

Los resultados de este estudio mostraron una asociación entre el consumo de tabaco y cambios en el volumen regional de sustancia gris, principalmente reducciones. Así, el grupo de fumadores mostró reducciones en el volumen del córtex orbitofrontal medial, el cíngulo posterior y el polo temporal, junto con un incremento en el volumen del

cerebelo. Las medidas de severidad del consumo se asociaron a cambios en el volumen de sustancia gris en regiones frontales, la ínsula y el giro temporal inferior.

La reducción en el volumen del córtex orbitofrontal (OFC) en el grupo de fumadores se había encontrado ya en estudios previos (Brody y cols., 2004; Kühn y cols., 2010) y se había propuesto como hipótesis en el presente estudio. Las alteraciones en el OFC se han propuesto como uno de los correlatos neurales que subyacen a los trastornos adictivos (Everitt y cols., 2007; London, Ernst, Grant, Bonson y Weinstein, 2000). En el caso particular de la adicción al tabaco, la actividad del OFC se ha asociado con la exposición a señales asociadas al tabaco y el *craving* (Wagner, Dal Cin, Sargent, Kelley y Heatherton, 2011; Wang y cols., 2007). Por otra parte, el OFC se ha relacionado con una gran variedad de funciones, incluyendo la regulación de aspectos motivacionales y de toma de decisiones (Bechara, Damasio y Damasio, 2000; Bechara, Damasio, Damasio y Lee, 1999; Rushworth, Behrens, Rudebeck y Walton, 2007), así como el aprendizaje de contingencias (ver Rolls, 2004, para una revisión). Estas funciones están implicadas en el desarrollo de la adicción (Diekhof y cols., 2008; Schoenbaum, Roesch y Stalnaker, 2006), por lo que las alteraciones estructurales y funcionales del OFC pueden tener relevancia en la instauración de la conducta y el hábito de consumo de tabaco.

Los resultados del presente estudio mostraron también una reducción en el volumen regional de sustancia gris en el cíngulo posterior en el grupo de fumadores. Aunque las hipótesis planteadas hacían referencia principalmente a zonas frontales, un estudio morfométrico anterior había encontrado ya una reducción en esta misma estructura (Gallinat y cols., 2006). El cíngulo posterior ha mostrado también una implicación a nivel funcional en el consumo de tabaco, asociándose al *craving* experimentado por los fumadores al exponerse a señales asociadas al tabaco (Hartwell y cols., 2011). En contextos neuropsicológicos, se ha reportado el caso de una paciente que abandonó completamente el consumo de tabaco después de sufrir una lesión en el córtex cíngulo posterior debido a un accidente cerebrovascular, en ausencia de otros déficits cognitivos (Jarraya y cols., 2010). Los datos sugieren, por tanto, que el cíngulo posterior está implicado en el mantenimiento de la adicción al tabaco.

El grupo de fumadores también mostró una reducción en el volumen regional de sustancia gris del polo temporal izquierdo. Este resultado no se había encontrado en estudios previos. El polo temporal se ha asociado con funciones visuales, de memoria (Nakamura y Kubota, 1996) y procesamiento socioemocional (Gallagher y Frith, 2004; Olson, Plotzker, y Ezzyat, 2007), pero su relación con el consumo de tabaco no está clara. Estudios futuros podrían establecer su importancia para el fenómeno de la adicción.



En el caso del cerebelo, se encontró un incremento bilateral en el volumen de sustancia gris en el grupo de fumadores. Este resultado va en dirección opuesta a los estudios previos, que mostraron reducciones en la sustancia gris del cerebelo en los fumadores (Brody y cols., 2004; Gallinat y cols., 2006; Kühn y cols., 2011). Sin embargo, es importante remarcar que la morfometría basada en el vóxel no es una herramienta diseñada para estudiar las diferencias estructurales en el cerebelo, sino para analizar la estructura del cerebro, por lo que los resultados de la normalización en el cerebelo no son adecuados (Diedrichsen, 2006; Diedrichsen, Verstynen, Schlerf y Wiestler, 2010). El estudio de Kühn y cols. (2011) es el único que utiliza una herramienta optimizada para el estudio estructural del cerebelo, y en él se reportan reducciones en la sustancia gris en el grupo de fumadores. Por tanto, es posible que la discrepancia del presente estudio con los anteriores venga dada por la herramienta de análisis.

Por otra parte, las medidas de severidad del consumo (años de consumo y número de cigarrillos consumidos por semana) se asociaron a reducciones en diferentes regiones frontales, como el giro frontal superior y medio, y el giro precentral. Los estudios morfométricos anteriores mostraron también reducciones en estructuras frontales (Gallinat y cols., 2006) y en el córtex prefrontal (Brody y cols., 2004). Algunos autores plantean que estas reducciones pueden estar relacionadas con los déficits que muestran los grupos de fumadores en el rendimiento en algunas tareas cognitivas con respecto a los grupos control de no fumadores (Gallinat y cols., 2006). Sin embargo, es importante señalar que en el presente estudio no se registraron datos de rendimiento cognitivo, por lo que no es posible saber si hay diferencias entre los grupos en este sentido. Por otra parte, el giro frontal superior parece estar implicado también en la modulación del *craving*, como muestra un estudio de estimulación magnética transcraneal (Rose y cols., 2011).

El volumen de la ínsula mostró también una correlación negativa con el número de años de consumo. Esta región se ha relacionado previamente con la adicción al tabaco a nivel estructural, mostrando alteraciones en la densidad de sustancia gris (Gallinat y cols., 2006; Zhang, Salmeron, Ross, Geng, y cols., 2011). En estudios funcionales se ha relacionado la actividad de la ínsula con el *craving* desencadenado por los estímulos asociados al tabaco (Luijten y cols., 2011) y por la abstinencia (Wang y cols., 2007). Por otro lado, existen evidencias de la implicación de la ínsula en el consumo de tabaco y la adicción procedentes de estudios neuropsicológicos. Naqvi y cols. (2007) reportaron una serie de pacientes que experimentaban una interrupción de su adicción al tabaco después de sufrir una lesión en la ínsula: abandonaban el consumo de tabaco de forma prácticamente inmediata y permanecían abstinentes, sin experimentar impulsos por fumar tras la lesión. A la vista de estos resultados, se ha propuesto que la ínsula es



una estructura clave para el mantenimiento de la adicción y que se relaciona con el impulso por fumar, un elemento que contribuye al mantenimiento de la adicción y a la recaída tras el abandono del consumo.

Los resultados de este estudio mostraron también que el número de cigarrillos consumidos por semana se asociaba a una reducción en el volumen del giro temporal inferior. Un clúster próximo, pero no solapado con el anterior, mostró un incremento de volumen asociado con los años de consumo de tabaco. En el estudio de Gallinat y cols. (2006) se encontró también una asociación negativa entre el volumen del giro temporal inferior y la magnitud de la exposición al tabaco. El giro temporal inferior se ha relacionado con funciones visuales, dentro de la vía ventral del procesamiento visual que está implicada en el reconocimiento de objetos (Gross, 1992; Lebedev y Wise, 2002), y tiene un papel en el procesamiento visual de estímulos emocionales (Sabatinelli y cols., 2010). Sin embargo, no están claras las implicaciones a nivel funcional que puedan tener las diferencias estructurales en el giro temporal inferior asociadas al consumo de tabaco, ya que existen pocos estudios previos y esta estructura no se ha relacionado directamente con la adicción.

Es necesario señalar también algunas limitaciones de este estudio. Los resultados que se muestran en este trabajo indican la existencia de diferencias estructurales a nivel cerebral entre fumadores y no fumadores, pero no es posible determinar si éstas se deben a los efectos de la exposición al tabaco o se trata de una condición preexistente, por lo que sería necesario realizar estudios longitudinales que incluyeran el seguimiento a largo plazo de los sujetos. Esto además permitiría determinar si los cambios son reversibles tras el abandono del consumo. Por otra parte, sería interesante tener en cuenta el efecto del consumo de otras drogas, como el alcohol, y la interacción entre ellas.

En resumen, el presente estudio muestra, en línea con trabajos anteriores, que el consumo de tabaco se asocia principalmente a reducciones en el volumen regional de sustancia gris. Estas reducciones se encuentran en regiones que previamente han sido vinculadas a los trastornos adictivos, como el OFC, el cíngulo posterior y la ínsula, y también en regiones frontales asociadas al control ejecutivo. Las diferencias estructurales en estas regiones pueden implicar diferencias también a nivel funcional, que tendrían influencia en el mantenimiento de la adicción y en especial en el fenómeno de *craving*, y en el caso de las zonas de control ejecutivo, se asociarían a los déficits cognitivos observados en los fumadores crónicos.



## VI. Bibliografia

---

Akiyama, H., Meyer, J. S., Mortel, K. F., Terayama, Y., Thornby, J. I., &Konno, S. (1997). Normal human aging: factors contributing to cerebral atrophy. *Journal of the neurological sciences*, 152(1), 39-49.

Ambrose, J. A., &Barua, R. S. (2004). The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(10), 1731-7. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.047

Ashburner, J., &Friston, K. J. (2005).Unified segmentation.*NeuroImage*, 26(3), 839-51. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018

Bechara, A, Damasio, H, &Damasio, A. R. (2000).Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex.*Cerebral cortex*, 10(3), 295-307.

Bechara, A, Damasio, H, Damasio, A. R., & Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making.*The Journal of Neuroscience*, 19(13), 5473-81.

Bilello, K. S., Murin, S., &Matthay, R. A. (2002). Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer.*Clinics in Chest Medicine*, 23(1), 1-25.

Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Jarvik, M. E., Lee, G. S., Smith, E. C., Huang, J. C., Bota, R. G., et al. (2004). Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities.*Biological Psychiatry*, 55(1), 77-84. doi:10.1016/S0006-3223(03)00610-3

Diedrichsen, J. (2006). A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *NeuroImage*, 33(1), 127-38. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.056

Diedrichsen, J., Verstynen, T., Schlerf, J., & Wiestler, T. (2010). Advances in functional imaging of the human cerebellum. *Current opinion in neurology*, 23(4), 382-7. doi:10.1097/WCO.0b013e32833be837

Diekhof, E. K., Falkai, P., & Gruber, O. (2008). Functional neuroimaging of reward processing and decision-making: a review of aberrant motivational and affective processing in addiction and mood disorders. *Brain research reviews*, 59(1), 164-84. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.07.004

Durazzo, T. C., Meyerhoff, D. J., & Nixon, S. J. (2010). Chronic cigarette smoking: implications for neurocognition and brain neurobiology. *International journal of environmental research and public health*, 7(10), 3760-91. doi:10.3390/ijerph7103760



Ernst, M, Heishman, S. J., Spurgeon, L., & London, E D. (2001). Smoking history and nicotine effects on cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, 25(3), 313-9. doi:10.1016/S0893-133X(01)00257-3

Everitt, B. J., Hutcheson, D. M., Ersche, K. D., Pelloux, Y., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2007). The orbital prefrontal cortex and drug addiction in laboratory animals and humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 576-97. doi:10.1196/annals.1401.022

Froeliger, B., Kozink, R. V., Rose, J. E., Behm, Frederique M, Salley, A. N., & McClernon, F. J. (2010). Hippocampal and striatal gray matter volume are associated with a smoking cessation treatment outcome: results of an exploratory voxel-based morphometric analysis. *Psychopharmacology*, 210(4), 577-83. doi:10.1007/s00213-010-1862-3

Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2004). Dissociable neural pathways for the perception and recognition of expressive and instrumental gestures. *Neuropsychologia*, 42(13), 1725-36. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.006

Gallinat, J., Meisenzahl, E., Jacobsen, L. K., Kalus, P., Bierbrauer, J., Kienast, T., Witthaus, H., et al. (2006). Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. *The European journal of neuroscience*, 24(6), 1744-50. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05050.x

Gross, C. G. (1992). Representation of visual stimuli in inferior temporal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*, 335(1273), 3-10.

Hartwell, K. J., Johnson, K. A., Li, X., Myrick, H., Lematty, T., George, S., & Brady, K. T. (2011). Neural Correlates of Craving and Resisting Craving for Tobacco in Nicotine Dependent Smokers. *Addiction Biology*, 16(4), 654-666. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00340.x. Neural

Hayee, A., Haque, A., Anwarullah, A. K. M., & Rabbani, M. G. (2003). Smoking enhances age related brain atrophy--a quantitative study with computed tomography. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 29(3), 118-124.

Jacobsen, L. K., Krystal, J. H., Mencl, W. E., Westerveld, M., Frost, S. J., & Pugh, K. R. (2005). Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biological psychiatry*, 57(1), 56-66. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.022



Jarraya, B., Brugières, P., Tani, N., Hodel, J., Grandjacques, B., Fénelon, G., Decq, P., et al. (2010). Disruption of cigarette smoking addiction after posterior cingulate damage. *Journal Of Neurosurgery*, 113(6), 1219-1221.

Kalmijn, S., van Boxtel, M. P. J., Verschuren, M. W. M., Jolles, J., & Launer, L. J. (2002). Cigarette Smoking and Alcohol Consumption in Relation to Cognitive Performance in Middle Age. *American Journal of Epidemiology*, 156(10), 936-944. doi:10.1093/aje/kwf135

Kühn, S., Romanowski, A., Schilling, C., Mobascher, A., Warbrick, T., Winterer, G., & Gallinat, J. (2011). Brain grey matter deficits in smokers: focus on the cerebellum. *Brain structure & function*, (2004).doi:10.1007/s00429-011-0346-5

Kühn, S., Schubert, F., & Gallinat, J. (2010). Reduced thickness of medial orbitofrontal cortex in smokers. *Biological psychiatry*, 68(11), 1061-5. doi:10.1016/j.biopsych.2010.08.004

Lebedev, M. a, & Wise, S. P. (2002). Insights into seeing and grasping: distinguishing the neural correlates of perception and action. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, 1(2), 108-29.

London, E. D., Ernst, M., Grant, S., Bonson, K., & Weinstein, A. (2000). Orbitofrontal cortex and human drug abuse: functional imaging. *Cerebral cortex*, 10(3), 334-42.

Luijten, M., Veltman, D. J., van den Brink, W., Hester, R., Field, M., Smits, M., & Franken, I. H. a. (2011). Neurobiological substrate of smoking-related attentional bias. *NeuroImage*, 54(3), 2374-81. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.064

Mendrek, A., Monterosso, J., Simon, S. L., Jarvik, M., Brody, A., Olmstead, R., Domier, C. P., et al. (2006). Working memory in cigarette smokers: comparison to non-smokers and effects of abstinence. *Addictive behaviors*, 31(5), 833-44. doi:10.1016/j.addbeh.2005.06.009

Nakamura, K., & Kubota, K. (1996). The primate temporal pole: its putative role in object recognition and memory. *Behavioural Brain Research*, 77(1-2), 53-77.

Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, Hanna, & Bechara, Antoine. (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, 315(5811), 531-4. doi:10.1126/science.1135926



Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*, 130(7), 1718-31. doi:10.1093/brain/awm052

Parrott, A. C. (2006). Nicotine psychobiology: how chronic-dose prospective studies can illuminate some of the theoretical issues from acute-dose research. *Psychopharmacology*, 184(3-4), 567-76. doi:10.1007/s00213-005-0294-y

Paul, R. H., Grieve, S. M., Niaura, R., David, S. P., Laidlaw, D. H., Cohen, R., Sweet, L., et al. (2008). Chronic cigarette smoking and the microstructural integrity of white matter in healthy adults: A diffusion tensor imaging study. *Nicotine & Tobacco Research*, 10(1), 137-147.

Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and cognition*, 55(1), 11-29. doi:10.1016/S0278-2626(03)00277-X

Rose, E. J., Ross, T. J., Salmeron, B. J., Lee, M., Shakleya, D. M., Huestis, M., & Stein, E. a. (2011). Chronic Exposure to Nicotine Is Associated with Reduced Reward-Related Activity in the Striatum but not the Midbrain. *Biological psychiatry*, in press. doi:10.1016/j.biopsych.2011.09.013

Rose, J. E., McClernon, F. J., Froeliger, B., Behm, Frédérique M, Preud'homme, X., & Krystal, A. D. (2011). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Superior Frontal Gyrus Modulates Craving for Cigarettes. *Biological psychiatry*, 70(8), 794-799. doi:10.1016/j.biopsych.2011.05.031

Rushworth, M. F. S., Behrens, T. E. J., Rudebeck, P. H., & Walton, M. E. (2007). Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends in cognitive sciences*, 11(4), 168-76. doi:10.1016/j.tics.2007.01.004

Sabatinelli, D., Fortune, E. E., Li, Q., Siddiqui, A., Krafft, C., Oliver, W. T., Beck, S., et al. (2010). Emotional perception: Meta analyses of face and natural scene processing. *NeuroImage*, 54(3), 2524-2533. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.011

Schinka, J. A., Vanderploeg, R. D., Rogish, M., & Ordorica, P. I. (2002). Effects of alcohol and cigarette use on cognition in middle-aged adults. *Journal of the International Neuropsychological Society JINS*, 8(5), 683-690.

Schoenbaum, G., Roesch, M. R., & Stalnaker, T. a. (2006). Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends in neurosciences*, 29(2), 116-24. doi:10.1016/j.tins.2005.12.006



Scorzin, J. E., Kaaden, S., Quesada, C. M., Müller, C.-A., Fimmers, R., Urbach, H., & Schramm, J. (2008). Volume determination of amygdala and hippocampus at 1.5 and 3.0T MRI in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 82(1), 29-37. doi:10.1016/j.eplesyres.2008.06.012

Starr, J. M., Deary, I. J., Fox, H. C., & Whalley, L. J. (2007). Smoking and cognitive change from age 11 to 66 years: a confirmatory investigation. *Addictive behaviors*, 32(1), 63-8. doi:10.1016/j.addbeh.2006.03.020

Wagner, D. D., Dal Cin, S., Sargent, J. D., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2011). Spontaneous action representation in smokers when watching movie characters smoke. *The Journal of Neuroscience*, 31(3), 894-8. doi:10.1523/JNEUROSCI.5174-10.2011

Wang, Z., Faith, M., Patterson, F., Tang, K., Kerrin, K., Wileyto, E. P., Detre, J. a, et al. (2007). Neural substrates of abstinence-induced cigarette cravings in chronic smokers. *The Journal of Neuroscience*, 27(51), 14035-40. doi:10.1523/JNEUROSCI.2966-07.2007

Yakir, A., Rigbi, A., Kanyas, K., Pollak, Y., Kahana, G., Karni, O., Eitan, R., et al. (2007). Why do young women smoke? III. Attention and impulsivity as neurocognitive predisposing factors. *European neuropsychopharmacology*, 17(5), 339-51. doi:10.1016/j.euroneuro.2006.09.004

Zhang, X., Salmeron, B. J., Ross, T. J., Geng, X., Yang, Y., & Stein, E. a. (2011). Factors underlying prefrontal and insula structural alterations in smokers. *NeuroImage*, 54(1), 42-8. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.08.008

Zhang, X., Salmeron, B. J., Ross, T. J., Gu, H., Geng, X., Yang, Y., & Stein, E. a. (2011). Anatomical differences and network characteristics underlying smoking cue reactivity. *NeuroImage*, 54(1), 131-41. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.063

