

静息态功能磁共振成像在青光眼疾病中的应用研究进展

罗文静¹, 胡金维¹, 胡淑琼²

引用: 罗文静, 胡金维, 胡淑琼. 静息态功能磁共振成像在青光眼疾病中的应用研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(1):67-70

基金项目: 爱尔眼科医院集团科研基金项目 (No.AF2114D1)

作者单位: ¹(434023) 中国湖北省荆州市, 长江大学医学部; ²(430063) 中国湖北省武汉市, 武汉大学附属爱尔眼科医院 武汉爱尔眼科医院

作者简介: 罗文静, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障、青光眼。

通讯作者: 胡淑琼, 毕业于武汉大学医学院, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 荆州爱尔眼科医院业务院长, 研究方向: 白内障、青光眼、眼底疾病. zlpaaa@163.com

收稿日期: 2022-05-20 修回日期: 2022-12-05

摘要

青光眼是全球第一大不可逆致盲性眼病, 是一组以特征性视神经损伤和视野缺损为共同特征的神经眼科疾病。已有多项研究表明, 青光眼的损害不仅局限于眼球局部视神经节细胞的凋亡, 而且会累及大脑视皮层整个视觉通路, 是一种全脑神经退行性疾病。近年来, 功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术飞速发展, 将神经系统的解剖和功能相结合, 使局部脑组织的损伤与脑功能的缺失对应起来, 可以实现在无创条件下观察中枢神经系统解剖结构及功能变化, 为青光眼病理机制的研究提供了有效证据。而静息态功能磁共振成像 (resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI) 作为神经影像学的热点研究技术, 为探讨青光眼患者视觉相关脑区的解剖结构、代谢以及功能改变提供了影像学支持。本综述主要讨论了 rs-fMRI 的基本原理以及低频振幅 (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)、局部一致性 (regional homogeneity, ReHo)、度中心度 (degree centrality, DC)、功能连接 (functional connectivity, FC) 等几种较为常用的分析方法在青光眼中应用的研究进展。

关键词: 青光眼; 静息态功能磁共振成像; 低频振幅; 局部一致性; 度中心度; 功能连接

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.1.13

Research progress on the application of resting - state functional magnetic resonance imaging in glaucoma

Wen-Jing Luo¹, Jin-Wei Hu¹, Shu-Qiong Hu²

Foundation item: Research Fund Project of Aier Eye Hospital Group (No.AF2114D1)

¹Yangtze University Health Science Center, Jingzhou 434023, Hubei Province, China; ²Aier Eye Hospital of Wuhan University; Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430063, Hubei Province, China

Correspondence to: Shu-Qiong Hu. Aier Eye Hospital of Wuhan

University; Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430063, Hubei Province, China. zlpaaa@163.com

Received:2022-05-20 Accepted:2022-12-05

Abstract

• Glaucoma is the world's No.1 irreversible disease causing blindness. It is one of the neurophthalmic diseases characterized by an optic nerve injury and visual field defect. Numerous studies have shown that the damage caused by glaucoma is not only limited to the apoptosis of local visual ganglion cells in the eye, but also involves the entire visual pathway of the cerebral visual cortex, which is a neurodegenerative disease of the entire brain. Recently, with the rapid development of functional magnetic resonance imaging (fMRI), anatomy and function of nervous system are combined, so that the damage of local brain tissue corresponds to the lack of brain function, which helped in achieving the observation of anatomical structure and functional changes of the central nervous system under non-invasive conditions, thus providing the effective evidence for the pathological mechanism in glaucoma's research. Being a popular research technology in neuroimaging, resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) provides important evidences for exploring the anatomical structure, metabolism and functional changes of vision-related brain regions in patients with glaucoma. This review mainly discusses the principle of rs-fMRI and some common analysis methods such as amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF), regional homogeneity (ReHo), degree centrality (DC) and functional connectivity (FC) in the application and research progress in glaucoma.

• **KEYWORDS:** glaucoma; resting-state functional magnetic resonance imaging; amplitude of low-frequency fluctuation; regional homogeneity; degree centrality; functional connectivity

Citation: Luo WJ, Hu JW, Hu SQ. Research progress on the application of resting-state functional magnetic resonance imaging in glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(1):67-70

0 引言

青光眼是一组以视神经乳头和视网膜神经节细胞进行性退化和相应的视野缺损为特征的神经眼科疾病^[1], 据统计, 我国 40 岁以上人群青光眼的发病率约为 1.5%~3.6%^[2], 2010~2020 年全世界青光眼患者数量将从 6050 万人增加到 7960 万人^[3], 到 2040 年甚至还有可能增加到 11180 万人^[4]。近年来, 随着对青光眼观察和研究的不断

深入,人们逐渐认识到青光眼不仅仅是局限于损害视网膜、视神经等眼球结构的眼部疾病,而是一组类似于阿尔茨海默症的神经退行性疾病,涉及多个大脑区域,包括视觉皮质、边缘系统以及运动和感觉系统^[5]。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是一种可以反映组织或器官功能状态的影像检查方法,目前已广泛应用于脑功能的临床和基础研究,是将解剖、功能、影像三者相结合的一种影像学检查手段,可将损伤的局部脑组织与缺失的功能对应起来,目前被广泛应用于中枢神经系统疾病的组织形态学和病理机制的研究^[6]。其中静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)可以检测被检者静息状态下大脑自发性神经元活动,实现了在无创条件下观察被检者大脑微观结构的改变情况,是目前被应用于研究神经退行性疾病较为广泛的影像学检查方法^[7]。既往有研究显示, fMRI可检测到传统视觉信息检查方法未能发现的视功能损害,其中rs-fMRI用于探讨研究青光眼患者视觉相关脑区的结构、功能和代谢改变,在青光眼视神经、视神经通路以及中枢神经系统的应用中逐渐成为研究热点^[8]。下面就rs-fMRI的基本原理以及其几种常用的分析方法在青光眼领域的最新应用进展做一介绍。

1 rs-fMRI 技术的基本原理

fMRI技术是一种无创性活体磁共振成像技术,在不同病理状态下对人脑功能的影响机制研究方面具有显著优势,目前在临床上已得到了较为广泛的应用^[9]。由于机体血液中的血红蛋白包括两类,即脱氧血红蛋白和氧合血红蛋白,其中脱氧血红蛋白是一种顺磁性物质,可产生横向磁化弛豫缩短效应,而氧合血红蛋白是抗磁性物质,不会对质子弛豫产生影响。当脑部某处神经元兴奋时,对应脑功能区血流量就会增加,局部脱氧血红蛋白浓度随之下降,引起相应脑功能区周围血管和组织局部磁场不均匀,导致对应的脑功能区T2加权像信号增强, fMRI信号增加,即T2加权像信号可以间接反映大脑神经元活动情况,这就是血氧水平依赖(blood-oxygen level dependent, BOLD)效应^[10]。BOLD效应利用脱氧血红蛋白作为体内的天然造影剂,实时检测大脑血氧水平,血氧的变化间接反映了局部神经元的活动,是fMRI的基础^[11]。fMRI又分为任务态fMRI(task-state functional magnetic resonance imaging, task-fMRI)与rs-fMRI,与task-fMRI相比,rs-fMRI消除了任务功能状态下所产生不同差异的影响,被检查者无需接受任何刺激或执行任何任务,更适用于神经系统退行性疾病的研究,目前已经成为神经影像学热点研究手段^[12]。

2 低频振幅

低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)是rs-fMRI较为常用的分析方法之一,其原理是通过计算被检者在一段较短时间内的BOLD低频振幅信号偏离正常基线水平的平均幅度,来反映大脑在相应时间内自发性活动强度,当ALFF值越高时,表示局部脑功能区神经活动越强^[13]。而分数低频振幅(fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF)是指局部频率振幅在整个频段中的相对比例,即局部ALFF值与整个频段ALFF值的比值,是近年来在ALFF算法应用基础上提出的一种新型数据驱动分析方法,提高了自发性脑活动异常

的检测敏感性和特异性,降低了脑室系统及大血管腔隙等生理性噪声的影响,具有可靠的可重复测量性^[14]。ALFF和fALFF分析方法能够较好地反映局部大脑自发性活动强度且重复测量的可信度较高,为探索青光眼的中枢神经变化机制提供了有效手段^[15]。

青光眼患者视觉皮层、感觉、运动、情绪皮层等多个脑区均表现出异常的自发神经活动^[16]。Li等^[17]通过分析原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)患者的低频波动幅度,提出POAG是一种神经退行性疾病,且涉及多个大脑区域,包括视觉皮质、默认模型网络、边缘系统以及运动和感觉网络等异常改变。Huang等^[18]探索原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)患者自发脑活动的局部特征已发现,PACG患者主要涉及额叶ALFF值异常,且与视网膜神经纤维层厚度(retina nerve fiber layer thickness, RNFLT)呈显著负相关。在fALFF分析方法应用于正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)的研究中,Li等^[19]也有类似发现,在NTG患者的多个脑区可检测到异常自发活动,这些异常自发活动与RNFLT具有显著相关性,患者脑部异常自发脑活动可能反映了潜在病理机制。Wang等^[20]通过对42例PACG与21例健康对照组进行对比研究发现,患者主要在视觉和视觉功能相关的几个大脑区域中表现出异常的自发神经活动和连接,并且认为左楔叶和双侧额上回的fALFF值可能是评估疾病严重程度的生物标志物。最近一项关于新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)的研究结果显示,NVG患者多个功能脑区均出现异常,且患者焦虑、抑郁评分与相关异常脑区ALFF值具有显著相关性,这一发现有利于揭示NVG患者相关大脑活动潜在的神经机制^[21]。Peng等^[22]研究也发现NVG患者在不同脑区表现出异常的自发活动,并认为特定大脑区域的异常变化可能是NVG潜在的临床诊断指标。

3 局部一致性

局部一致性(regional homogeneity, ReHo)是rs-fMRI最常采用的数据驱动影像学分析方法之一,通过计算全脑某个体素与周围相邻体素BOLD信号波动在相同时间序列中的一致性,即肯德尔和谐系数(Kendall coefficient of concordance, KCC),通过从静息状态下大脑神经元自发活动一致性角度出发,来反映局部脑功能区神经元活动强度改变的相似程度,即局部脑区ReHo值异常时,表明相应脑区可能存在功能上的异常^[23]。ReHo在青光眼中的应用研究中,已经发现不同类型的青光眼患者大脑多个功能区域均存在异常改变,为疾病的病理生理机制研究提供了影像学支持。

李江等^[24]采用ReHo的分析方法对POAG患者进行研究发现,POAG患者视觉、眼压及认知处理等多个功能脑区的ReHo值均存在异常改变,且额内侧回ReHo值与简易精神状态评分(mini-mentalstate examination, MMSE)具有明显相关性。Song等^[25]也有类似发现,POAG患者多个功能脑区存在异常ReHo值,并且这些异常ReHo值与某些临床参数有关,大脑的异常自发活动可能在疾病的启动和进展中发挥重要作用。在PACG的研究中也有类似发现,Chen等^[26]使用ReHo分析方法,发现PACG左侧梭形回、左侧小脑前叶、右侧额颞间隙和右侧岛叶、双侧枕

中回和右侧中央旁小叶等脑区均存在异常自发活动。江菲等^[27]通过对比 PACG 患者与健康志愿者,发现 PACG 患者存在多个脑区自发性脑活动异常,如视觉、感觉、运动、情绪认知等脑区,且各个脑区异常 ReHo 值与疾病严重程度相关,这为进一步研究 PACG 的病理生理机制提供了帮助。

4 度中心度

度中心度 (degree centrality, DC) 是一种反映人脑功能连接的一种分析方法,通过采用体素单位来反映大脑功能连接的网络结构,与 ALFF/fALFF 和 ReHo 分析方法不同,它不需要定义感兴趣的区域^[28]。DC 是在体素水平上检测全脑中不同节点之间的拓扑功能网络变化,具有灵敏度高,特异性高以及重复测试可信度高等优点,可以较为客观且全面地反映大脑功能异常的区域^[29]。目前 DC 已经成功应用于青光眼发病机制的研究^[30]。

Zhang 等^[31]采用 DC 分析方法研究 POAG 患者的功能性脑网络的变化发现,POAG 患者左侧额上回和左侧中央后回 DC 值显著降低,左侧枕上回 DC 值显著升高,认为这反映了 POAG 的潜在病理机制。Cai 等^[30]利用 DC 分析方法对手术前后 PACG 患者大脑功能网络的改变进行对比研究发现,PACG 患者视觉系统的功能中心性降低,但认知情绪处理区域的中心性程度有所增加,术后患者双侧视皮层和左侧中央前回的 DC 值明显高于术前,此功能中心性的变化可能揭示了视觉相关脑区的可塑性或退化的病理机制,为进一步了解 PACG 的病理生理学提供了依据。

5 功能连接

人的大脑是一个高度复杂且精密的系统,通过各个脑区之间的互相协作来完成特定的任务,功能连接 (functional connectivity, FC) 是指这种协作方式可以通过定量地分析 rs-fMRI 数据来表达,这种表达方式称为功能连接^[32]。rs-fMRI 已被广泛用于青光眼的脑功能连接研究,揭示了青光眼患者脑网络间协调活动的改变^[33]。

青光眼患者局部网络功能连接与健康人相比具有显著差异性,大脑活动和认知区域均会发生变化^[34]。有研究显示,青光眼患者与视力相关的脑区功能连接是降低的,且大脑功能变化与疾病严重程度具有相关性^[35]。Di 等^[36]发现 POAG 患者脑功能连接发生了全脑结构重组,包括视觉处理、运动控制和情绪认知功能的各种大脑区域,并认为 POAG 导致的视力下降是由眼睛和大脑共同造成的。Dai 等^[37]发现 POAG 患者视觉皮质和相关视觉区域之间的连接以及初级和高级视觉区域之间的连接中断,Demaria 等^[38]研究结果却显示 POAG 患者全区域大脑水平上没有发现功能连接中断,只发生了局部网络功能连接降低,而 Frezzotti 等^[39]研究结果显示 POAG 患者在视觉、工作记忆和背侧注意网络表现功能连接降低,但视觉和执行网络的功能连接增加,作者认为这可能与纳入研究对象疾病严重程度不同有关。Li 等^[40]通过对 PACG 患者手术前后初级视觉皮层的内在功能连接变化发现,PACG 患者初级视觉皮层通路中的视觉信息整合和视觉相关功能补偿是逐渐减少的。有研究显示,NVG 以及高眼压性青光眼 (high-tension glaucoma, HTG) 患者视觉皮层以及认知相关脑区 FC 也发生异常变化,这些发现可能有助于为揭示疾病的病理生理学机

制和精准治疗提供新的靶点^[41-42]。

6 其他

功能连接密度 (functional connectivity density, FCD) 可反映神经元活动,是描述网络节点重要性的指标,Chen 等^[43]研究结果显示 PACG 患者具有广泛的脑 FCD 异常,长程和短程 FCD 具有不同的空间分布。Yu 等^[44]采用波动幅度 (fluctuation amplitude, PerAF) 的分析方法对 NVG 患者进行研究发现,NVG 患者整个大脑均存在异常改变,而不仅仅是与视觉相关的视觉通路、下丘脑外侧膝状体核和初级视觉皮层等脑区,这为 NVG 的早期诊断和治疗提供了潜在依据。Wang 等^[45]采用独立成分分析 (independent component analysis, ICA) 这一分析方法,发现高眼压性青光眼 (high-tension glaucoma, HTG) 大脑中初级和高级视觉皮层之间的功能连接降低,认为眼压升高可能是视觉网络功能改变的原因。

7 展望

综上所述,青光眼相关的损害可能不仅局限于视网膜神经节细胞或视神经乳头的退化,甚至会累及感觉、运动、情绪和心理相关的其他大脑区域。rs-fMRI 技术是研究和探讨青光眼视通路、认识青光眼发病机制的强有力工具,在研究青光眼的中枢损伤机制中具有良好的可行性,对评估青光眼视皮层功能的损害以及疾病的严重程度、观察相应的脑功能连接情况以及监测青光眼的进展具有重要意义,为青光眼特异的神经退行性病变以及神经退行性病变过程的病理生理学、发病机制研究提供了新视角。但是目前的研究仍存在许多不足,虽然我们已经发现青光眼患者大脑结构以及功能的变化,但对这些变化是如何影响皮质功能网络的完整性的以及这些变化如何与视觉功能相关联的机制的认识仍然不够充分,而且目前没有多中心、大样本的研究,研究的广度和深度也尚显不足,未来研究可增加样本量,进行治疗前后纵向对比研究。

青光眼中枢损伤早期功能改变以及变化规律的研究是未来重要的研究方向,rs-fMRI 技术可以为全面阐释青光眼患者的脑功能连接模式、探索病理生理学的神经影像生物学标记物、探索青光眼发病的中枢机制以及检测疗效提供依据,将成为青光眼早期辅助诊断、评估疗效的敏感方法之一。

参考文献

- Mantravadi AV, Vadhar N. Glaucoma. *Prim Care Clin Off Pract* 2015; 42(3):437-449
- 梁远波, 江俊宏, 王宁利. 中国青光眼流行病学调查研究回顾. *中华眼科杂志* 2019;55(8):634-640
- Qing GP, Zhang SD, Wang B, et al. Functional MRI signal changes in primary visual cortex corresponding to the central normal visual field of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(9):4627-4634
- Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121(11):2081-2090
- Ramirez AI, deHoz R, Salobrar-Garcia E, et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: alzheimer's disease, parkinson, and glaucoma. *Front Aging Neurosci* 2017;9:214
- Dmitriev AY, Dashyan VG. Functional magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2021; 121(10): 138-143
- Song TB, Han XW, Du L, et al. The role of neuroimaging in the

diagnosis and treatment of depressive disorder: a recent review. *Curr Pharm Des* 2018;24(22):2515-2523

8 Altobelli S, Toschi N, Mancino R, et al. Brain imaging in glaucoma from clinical studies to clinical practice. *Prog Brain Res* 2015; 221: 159-175

9 Kim SG. Biophysics of BOLD fMRI investigated with animal models. *J Magn Reson* 2018;292:82-89

10 Koopmans PJ, Yacoub E. Strategies and prospects for cortical depth dependent T2 and T2* weighted BOLD fMRI studies. *Neuroimage* 2019; 197:668-676

11 Kang LD, Wan C. Application of advanced magnetic resonance imaging in glaucoma: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg* 2022; 12(3):2106-2128

12 Wolters AF, van de Weijer SCF, Leentjens AFG, et al. Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;62:16-27

13 Gao YJ, Wang X, Xiong ZY, et al. Abnormal fractional amplitude of low-frequency fluctuation as a potential imaging biomarker for first-episode major depressive disorder: a resting-state fMRI study and support vector machine analysis. *Front Neurol* 2021;12:751400

14 Zou QH, Zhu CZ, Yang YH, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods* 2008;172(1):137-141

15 江菲, 曾献军, 聂晓, 等. 原发性闭角型青光眼不同频段低频振幅的静息态功能磁共振研究. *实用放射学杂志* 2016;32(8):1185-1189,1213

16 Jiang F, Yu C, Zuo MJ, et al. Frequency-dependent neural activity in primary angle-closure glaucoma. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 271-282

17 Li T, Liu Z, Li J, et al. Altered amplitude of low-frequency fluctuation in primary open-angle glaucoma: a resting-state fMRI study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 56(1):322-329

18 Huang X, Zhong YL, Zeng XJ, et al. Disturbed spontaneous brain activity pattern in patients with primary angle-closure glaucoma using amplitude of low-frequency fluctuation: a fMRI study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1877-1883

19 Li HL, Chou XM, Liang Y, et al. Use of rsfMRI-fALFF for the detection of changes in brain activity in patients with normal-tension glaucoma. *Acta Radiol* 2021;62(3):414-422

20 Wang R, Tang ZH, Liu TT, et al. Altered spontaneous neuronal activity and functional connectivity pattern in primary angle-closure glaucoma: a resting-state fMRI study. *Neurol Sci* 2021;42(1):243-251

21 Zhang YQ, Peng MY, Wu SN, et al. Fractional amplitude of low-frequency fluctuation in patients with neovascular glaucoma: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Quant Imaging Med Surg* 2021;11(5):2138-2150

22 Peng ZY, Liu YX, Li B, et al. Altered spontaneous brain activity patterns in patients with neovascular glaucoma using amplitude of low-frequency fluctuations: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Behav* 2021;11(3):e02018

23 Zang YF, Jiang TZ, Lu YL, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *NeuroImage* 2004;22(1):394-400

24 李江, 秦健, 王艺. 基于局部一致性分析方法研究原发性开角型青光眼患者脑区异常激活及认知改变. *医学影像学杂志* 2018;28(6):893-896,899

25 Song YW, Mu KT, Wang JM, et al. Altered spontaneous brain activity in primary open angle glaucoma: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *PLoS One* 2014;9(2):e89493

26 Chen W, Zhang L, Xu YG, et al. Primary angle-closure glaucomas disturb regional spontaneous brain activity in the visual pathway: an fMRI study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1409-1417

27 江菲, 蔡凤琴, 李海军, 等. 静息态功能磁共振成像评价原发性闭角型青光眼患者脑部局部一致性. *中国医学影像技术* 2016;32(6):854-857

28 Du BG, Cao SS, Liu YY, et al. Abnormal degree centrality in white matter hyperintensities: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Front Psychiatry* 2021;12:684553

29 Wu SN, Zhang MY, Shu HY, et al. Changes in functional connectivity of specific cerebral regions in patients with toothache: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Dis Markers* 2020; 2020:6683161

30 Cai FQ, Gao L, Gong HH, et al. Network centrality of resting-state fMRI in primary angle-closure glaucoma before and after surgery. *PLoS One* 2015;10(10):e0141389

31 Zhang QL, Shu YQ, Li XF, et al. Resting-state functional magnetic resonance study of primary open-angle glaucoma based on voxelwise brain network degree centrality. *Neurosci Lett* 2019;712:134500

32 梁玉泽, 冀俊忠. 基于原型学习与深度特征融合的脑功能连接分类方法研究. *自动化学报* 2022;48(2):504-514

33 Wang JQ, Li T, Zhou P, et al. Altered functional connectivity within and between the default model network and the visual network in primary open-angle glaucoma: a resting-state fMRI study. *Brain Imaging Behav* 2017;11(4):1154-1163

34 Minosse S, Floris R, Nucci C, et al. Disruption of brain network organization in primary open angle glaucoma. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2019; 2019: 4338-4341

35 Minosse S, Garaci F, Martucci A, et al. Primary open angle Glaucoma is associated with functional brain network reorganization. *Front Neurol* 2019;10:1134

36 Di Cio F, Garaci F, Minosse S, et al. Reorganization of the structural connectome in primary open angle glaucoma. *Neuroimage Clin* 2020; 28:102419

37 Dai H, Morelli JN, Ai F, et al. Resting-state functional MRI: functional connectivity analysis of the visual cortex in primary open-angle glaucoma patients. *Hum Brain Mapp* 2013;34(10):2455-2463

38 Demaria G, Invernizzi A, Ombelet D, et al. Binocular integrated visual field deficits are associated with changes in local network function in primary open-angle glaucoma: a resting-state fMRI study. *Front Aging Neurosci* 2022;13:744139

39 Frezzotti P, Giorgio A, Motolese I, et al. Structural and functional brain changes beyond visual system in patients with advanced glaucoma. *PLoS One* 2014;9(8):e105931

40 Li SH, Li P, Gong HH, et al. Intrinsic functional connectivity alterations of the primary visual cortex in primary angle-closure glaucoma patients before and after surgery: a resting-state fMRI study. *PLoS One* 2017;12(1):e0170598

41 Wu YY, Wang SF, Zhu PW, et al. Altered intrinsic functional connectivity of the primary visual cortex in patients with neovascular glaucoma: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:25-33

42 Wang BJ, Yan TQ, Zhou J, et al. Altered fMRI-derived functional connectivity in patients with high-tension glaucoma. *J Neuroradiol* 2021; 48(2):94-98

43 Chen LL, Li SH, Cai FQ, et al. Altered functional connectivity density in primary angle-closure glaucoma patients at resting-state. *Quant Imaging Med Surg* 2019;9(4):603-614

44 Yu C, Li CQ, Ge QM, et al. Altered resting state functional activity of brain regions in neovascular glaucoma: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Front Neurosci* 2021;15:800466

45 Wang Y, Lu WZ, Xie YZ, et al. Functional alterations in resting-state visual networks in high-tension glaucoma: an independent component analysis. *Front Hum Neurosci* 2020;14:330