



# An Enlarged Perivascular Space: Clinical Relevance and the Role of Imaging in Aging and Neurologic Disorders

## 늘어난 혈관주위공간: 노화와 신경계질환에서의 임상적의의와 영상의 역할

Younghee Yim, MD<sup>1</sup> , Won-Jin Moon, MD<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Radiology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

The perivascular space (PVS) of the brain, also known as Virchow-Robin space, consists of cerebrospinal fluid and connective tissues bordered by astrocyte endfeet. The PVS, in a word, is the route over the arterioles, capillaries, and venules where the substances can move. Although the PVS was identified and described first in the literature approximately over 150 years ago, its importance has been highlighted recently after the function of the waste clearing system of the interstitial fluid and wastes was revealed. The PVS is known to be a microscopic structure detected using T2-weighted brain MRI as dot-like hyperintensity lesions when enlarged. Although until recently regarded as normal with no clinical consequence and ignored in many circumstances, several studies have argued the association of an enlarged PVS with neurodegenerative or other diseases. Many questions and unknown facts about this structure still exist; we can only assume that the normal PVS functions are crucial in keeping the brain healthy. In this review, we covered the history, anatomy, pathophysiology, and MRI findings of the PVS; finally, we briefly touched upon the recent trials to better visualize the PVS by providing a glimpse of the brain fluid dynamics and clinical importance of the PVS.

**Index terms** Magnetic Resonance Imaging; Brain Perivascular Space; Glymphatic System; Cognitive Aging; Neurodegenerative Diseases

## 서론

혈관주위공간(perivascular space; 이하 PVS)은 뇌 실질을 관통하는 세동맥에 둘러싸고 있는 공간으로(1), 최근에는 별아교세포의 종족(astrocyte endfoot)에 의해 가장 바깥쪽이

Received April 11, 2022

Revised April 28, 2022

Accepted May 5, 2022

\*Corresponding author

Won-Jin Moon, MD  
Department of Radiology,  
Konkuk University Medical Center,  
Konkuk University  
School of Medicine,  
120-1 Neungdong-ro,  
Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea.

Tel 82-2-2030-5544

Fax 82-2-2030-5549

E-mail mdmoonwj@naver.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### ORCID iDs

Younghee Yim

<https://orcid.org/0000-0002-4224-7832>

Won-Jin Moon

<https://orcid.org/0000-0002-8925-7376>

경계지워지며 체액, 세포, 결합조직으로 구성된 혈관벽내, 혈관벽 주위의 구획을 모두 아우르는 개념으로 이해하고 있다(2). 정상적으로는 현미경적 해부학 구조물이지만 이 구조물이 늘어나게 되면 MRI T1 혹은 T2 강조영상에서 확인할 수 있게 된다. PVS의 명확한 실체나 임상적인 의의에 대해서는 아직도 모르는 부분이 있지만 PVS의 확장(enlarged PVS; 이하 EPVS)은 다양한 퇴행성 뇌질환뿐만 아니라 뇌출혈 및 외상성 뇌손상, 당뇨병성 신질환 같은 다양한 질병과의 연관성이 있다는 연구 결과들이 발표되고 있다. 이번 종설에서는 PVS와 EPVS가 가지는 임상적 의의와 병태 생리에 대한 최근 문헌을 고찰하고, MRI를 이용한 정성적 평가 및 최적화에 대해 논의해 보고자 한다.

## PVS의 개념

PVS는 1842년 Durand-Fardel이 최초로 주로 기저핵과 뇌백질에 존재하는 작은 구멍의 존재를 발견하고 ‘etat criblé’이라고 기술한 것으로 처음 알려진다. 뒤이어 독일 병리학자인 Virchow (1851) 및 프랑스 해부학자인 Robin (1859)이 혈관 주위의 공간을 각각 외막하(subadventitial) 공간 외막내(intra-adventitial) 공간으로 기술하였고, 후에 이를 Virchow-robin space라고 통칭하게 되었다(3), Virchow-robin space는 지주막하공간(subarachnoid space)과 연결된다고 설명하였고, 특정 병리학적 연관성에 대해서는 언급하지 않았다. 한편, 1865년 His는 실험적으로 PVS가 머리와 척수의 관통동맥을 둘러싼 공간임을 증명하고, 이것이 중추신경계에 림프계 역할을 한다고 기술하였다. 반면 Woollam과 Millen (4)은 이 공간을 인공물 혹은 허상이라고 주장하였다. 이후 1875년 Key와 Ratzius는 연질막(pia)과 지주막하공간 사이의 깔때기 모양의 혈관주위공간에 대하여 기술하면서, 이는 지주막하공간과 결국은 교통하는 것을 관찰하였고, 이후 Weed (5)는 혈관주위공간은 결국 지주막하공간의 단순 연장선에 있다고 주장하였다. 1982년이 되어서야 Krahn (6)은 동물실험을 통해 뇌 혈관은 뇌실질로 들어가는 부위에서 지주막하공간의 말려 올라간 연수막 세포(leptomeningeal cell)에 의해 둘러싸여 있고, 혈관주위공간은 지주막하 공간과 연결되어 있지 않다고 밝혔다. 더욱이 Zhang 등(7)은 피질 동맥과 피질세동맥은 연질막(pia mater)에 둘러싸여 있으며, 빈 공간은 없다고 주장하였고, 이와 더불어 기저핵의 동맥은 총 두 겹의 연수막(leptomeningeal layer)으로 싸여있고, 정맥은 한 겹의 연수막 층이 있다는 것이 확인되었다(8). 한 현미경연구에서는 대뇌 피질 동맥 주변에는 PVS가 없고, 작은 동맥 주위의 연질막 껍질(pial sheath)에 ‘pore’ 혹은 ‘stomata’가 지주막하공간과 혈관주위공간의 교통하는 지점으로 역할을 한다고 보고하였는데, 혈관 크기가 작아질수록 이 구멍은 더 커지며 모세혈관 부위에서는 연질막이 사라지는 것으로 관찰되었다(7, 9, 10).

결국 최근에는 PVS를 고전적인 액체로 차있는 혈관주위의 빈 공간이 아니라, 별아교세포의 종족(astrocyte endfoot)에 의해 가장 바깥쪽이 경계지워지는, 체액, 세포, 결합조직으로 구성된 혈관벽내, 혈관벽 주위의 구획을 모두 아우르는 개념으로 이해하고 있으며, PVS를 모세혈관까지 연장되는, neurovascular unit 혹은 혈액뇌장벽(blood brain barrier; 이하 BBB)의 한 구성요소로 보고 있다(2).

## PVS의 재발견: 뇌의 액체흐름과의 관련성

Durand-Fardel은 사후 뇌조직에서 늘어난 PVS (EPVS)가 비정상적인 세동맥의 벽과 PVS의 염증성 세포 침착과 연관되어 있다는 것을 밝혔는데, 이후 세동맥과 세동맥 주변 공간의 형태는 동맥경화(arteriosclerosis)와 섬유소모양 괴사(fibrinoid necrosis) 같은 병적인 세동맥의 상태와 분명한 연관관계가 있는 것으로 보고하였다(11). 1900년대에 동물실험을 통해 이 PVS가 간질액(interstitial fluid) 교환을 통해 cerebrospinal fluid (이하 CSF)의 생산과 순환에 기여하고 있다고 보고하였고(12, 13), 1920년대에는 여러 실험을 통해 PVS가 세동맥뿐만 아니라 모세혈관, 세정맥을 따라 자유롭게 신경 주위 세포뿐만 아니라 아교세포(glial element)와 섬유로(fiber tract) 사이의 다른 공간들을 순환한다고 제안하였다(5). 1980년대 뇌자기공명영상의 질적 향상에 힘입어 중뇌, 해마, 기저핵, 뇌백질에서 관통 동맥과 평행하게 놓인 작고 길쭉한 CSF로 차있는 공간을 관찰할 수 있었지만(14), 2000년까지는 이 구조물이 어떠한 임상적 병리학적 의미가 있기보다는 우연히 영상검사상에서 발견된 현상으로 여겨져 크게 주목을 받지 못하였다. 하지만 2000년 이후 다양한 연구에서 EPVS의 존재가 다양한 질병에서 혈관 위험 요인과 연관성이 있다는 주장이 제기되면서(15) 그 임상적 의의에 대한 논의가 지속되고 있다(16-19).

PVS는 고해상도 영상으로 시각화되기 전까지는 모세혈관 주변의 외막밑 공간(subadventitial space) 정도로 생각해왔다. 최근 연구에서 보인 공통적인 의견은 PVS가 대뇌 미세혈관을 둘러싼 공간의 네트워크이며 뇌척수액(CSF)과 간질액(interstitial fluid; 이하 ISF) 사이의 액체 전달 및 교환 통로의 작용을 하며 대뇌의 부산물을 정화하는 작용을 한다는 것이다. 1700년대 이후 이러한 작용이 림프계가 존재하지 않는 대뇌에서 림프계 역할을 하는 것이라는 발표가 있었고(20), 이런 정화 작용을 인체에서 림프계와 비슷한 역할을 하는 “glial cell”이라는 의미에서 glymphatic system이라고 부르게 되었다(21).

최근 이 glymphatic system에 대한 다양한 연구들이 있었지만 뇌의 액체배출 시스템에 대해 아직도 완벽하게 설명할 수 없는 부분들이 많이 있는 상태이다. 심지어 명확한 정화 과정이나 이 순환 구조가 확산에 의한 이동인지 혈관 박동에 의한 능동적인 교환 과정을 거치는지에 대해서도 논란이 있다(22-24). 현재로서는 PVS를 통한 간질액 유출 및 뇌 바닥 수조 혹은 지주막하 공간의 뇌척수액의 유입의 순환 구조가 뇌의 부산물을 제거하고 뇌에 필요한 다양한 신호 분자 활성화 및 뇌 기능에 필요한 대사 산물을 제공의 역할을 하는 것으로 이해하고 있다. 아직 논란의 여지는 있지만 이런 일련의 과정이 대뇌의 대사 부산물을 정화하고 항상성을 유지하는데 매우 중요한 역할을 한다는 것이다. PVS의 기능적 저하를 나타내는 EPVS의 존재가 소혈관질환(small vessel disease; 이하 SVD), 뇌졸중, 치매(25) 체내 염증(26) 등 다양한 질병과 연관되어 있는 것이 그 근거라고 할 수 있다.

PVS는 CSF와 ISF 간의 교통과 clearance을 포함한 뇌의 fluid dynamic에서 중요한 역할을 할 것으로 추정하고 있다. 이런 CSF와 ISF의 교통 시스템에 대하여 크게 두 가지 가설이 제시되고 있는데, 하나는 glymphatic system이고 다른 하나는 intramural periarterial drainage (이하 IPAD) pathway 가설이다. 첫 번째는 glymphatic paravascular pathway로, PVS를 세동맥의 연

질막과 평활근 사이의 공간과 세정맥의 내피와 연질막 사이의 구획으로 정의하고, 연질막이 PVS의 바깥 벽이 되며, 이 공간을 통하여 glymphatic system이 작동한다고 설명하는 모델이다(27). 이 구조의 순환은 작은 관통 동맥과 세동맥 주변의 PVS로 지주막하 공간으로부터 CSF 유입이 발생하고 이어 모세혈관 레벨에서 간질액의 유입이 발생하면 이후 CSF와 간질액이 정맥 주위의 공간으로 흘러 들어가는 모델이다.

두 번째 모델은 Albargothy 등(28)에 의해 제안된 IPAD인데, 이 모델은 특히 1990년대 초반에 cerebral amyloid angiopathy (이하 CAA)와 Alzheimer's disease (이하 AD) 환자에서  $\beta$ -amyloid가 축적되는 패턴을 연구하는데 발판이 되었다.  $\beta$ -amyloid는 모세혈관의 기저막(basement membrane)과 세동맥과 동맥의 혈관 중간막(tunica media) 내의 기저막에 쌓이게 되는데, IPAD 모델에서는 PVS가 이 폐기물을 배출하는 배출로 혹은 림프관으로서 역할을 한다(29-32). 이 모델에서 PVS는 연질막과 기저막의 혼합층과 아교세포의 경계(glia limitans, astrocyte end-feet) 사이에 존재하게 되고, PVS에서 운반된 CSF 및  $\beta$ -amyloid이 정상적으로 extracellular space와 교통하는 capillary basement membrane을 통해 확산하고 이후 세동맥 단계에서 혈관 내피를 감싸고 있는 많은 층의 기저막(basement membrane)과 평활근(smooth muscle cell) 세포 사이의 다수의 층이 물질이 순환의 통로로 작용하게 된다고 설명하고 있다(Fig. 1). 이 IPAD를 조정하는 원동력은 1초에 한 번씩 수축하는 평활근세포의 수축력이다(33).

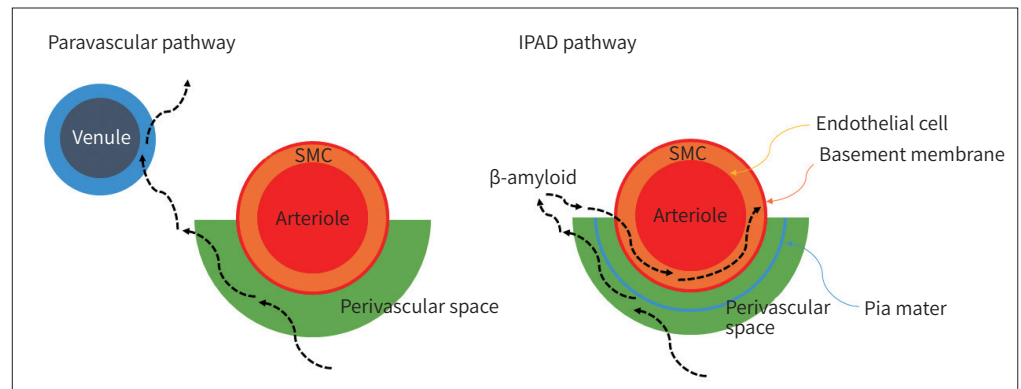
### PVS의 영상해부학및 병리적 영상 소견

#### PVS와 늘어난 PVS (EPVS)의 영상 소견

1988년 Braffman 등(14)은 초창기 PVS의 병리-MRI 소견의 관계를 보고한 논문에서, PVS를 MRI 모든 sequence에서 CSF와 같은 신호강도를 보이는 병변으로 기술하였다. 즉, T1 강조영상

**Fig. 1.** The glymphatic clearance pathway indicates that the CSF enters the brain through the para-arterial spaces, mixes with the ISF, and exits the brain along the paravenous spaces surrounding the venules and veins.

The IPAD explains that the CSF from the subarachnoid space penetrates the brain along the pial-glia basement membrane; then, it traverses the brain parenchyma at the arteriole level, mixes with the ISF and cellular debris, and depart the brain parenchyma along the SMC basement membrane of arterioles and arteries. CSF = cerebrospinal fluid, IPAD = intramural periarterial drainage pathway, ISF = interstitial fluid, SMC = smooth muscle cell

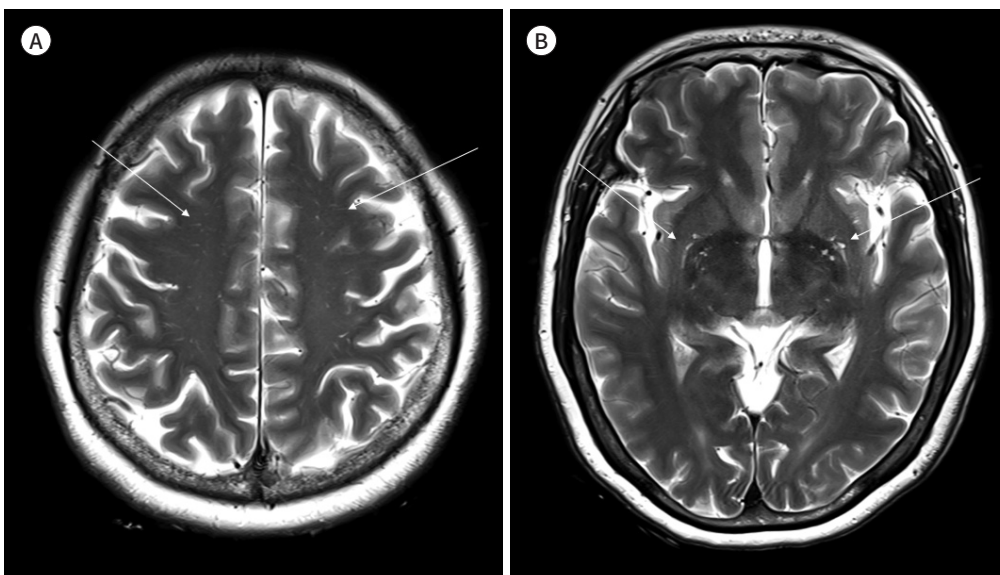


과 fluid attenuated inversion recovery (이하 FLAIR)에서 낮은 신호강도를, 파킨슨병에서 중등도 신호강도를 T2에서 높은 신호강도를 보이며, 작고 둥근 혹은 길쭉한 경계가 좋은 병변이라고 설명하고 있다. 문헌에서는 자기공명영상에서 보이는 PVS (MR-visible PVS)와 비정상적으로 늘어난 PVS (EPVS)의 정의 및 개념이 혼재되어 쓰이고 있다. 초기 문헌에서는 늘어난 PVS (dilated PVS)는 2 mm 이상으로 늘어난 PVS를 지칭하거나(3), irregular shape을 가진 경우로 정의하였다(34), 하지만, MR 고해상도 영상의 발달로, 1 mm보다도 작은 PVS가 보이게 되었고, 이들도 현미경적으로는 늘어난 PVS일 것으로 추정하는 것이 합당하기 때문에 MR-visible PVS라는 개념으로 커져 있지는 않지만, 잘 보이는 PVS를 평가하게 되었다(Fig. 2). 하지만, 문헌에 따라 최소한의 크기에 대한 정의는 서로 다르게 적용하고 있다. STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (이하 STRIVE) 표준에서 Wardlaw 등(1)은 크기의 기준 없이 3 mm 이하의 병변을 PVS라고 명명하고 병변의 크기보다는 범위와 빈도에 주목하였다. 반면 Adams 등(35)은 2013년 EPVS에 대한 평가 방법을 제안하였는데, MR에서 보이는 1 mm 이상의 PVS를 EPVS로 정의하였다. 연구자에 따라서는 3 mm 이상의 PVS만 EPVS로 정의하였다(36).

PVS 및 연결 구조물은 실제 조직학적으로는 매우 복잡한 구조를 가지고 있으나, MRI에서는 대체로 일관되고 분명한 형태를 보이게 되며(37), 뇌의 표면과 수직, 관통 혈관과 평행하게 주행하는 선형 혹은 점상의 모양으로 보인다(Fig. 3). 대부분의 PVS는 2-3 mm 크기로 측정되며, 대개는 striatum으로 주행하는 혈관 주변부에서 발견되는데, 나이가 들수록 난형중심(centrum semiovale)이나 cortical-subcortical transition 부위에서 관찰된다(15). 난형중심의 PVS는 뇌백질의 바깥쪽에서 측뇌실(lateral ventricle)을 향해 주행하는 방향으로 존재하게 되며, 그 외에도 해마, 중뇌, 교뇌 혹은 소뇌에서도 관찰할 수 있는데, 대체로 한 부분에 PVS를 여러 개 가지고 있는 사람은 PVS가 특징적으로 보이는 다른 위치에서도 다수의 PVS를 보이게 된다(38). 최근에는 anterior

Fig. 2. A 56-year-old female with the MR-visible perivascular space.

A, B. MRI shows MR-visible perivascular spaces of T2-weighted well-defined focal high signal intensities (arrows) in both centrum semiovale (A) and basal ganglia (B).

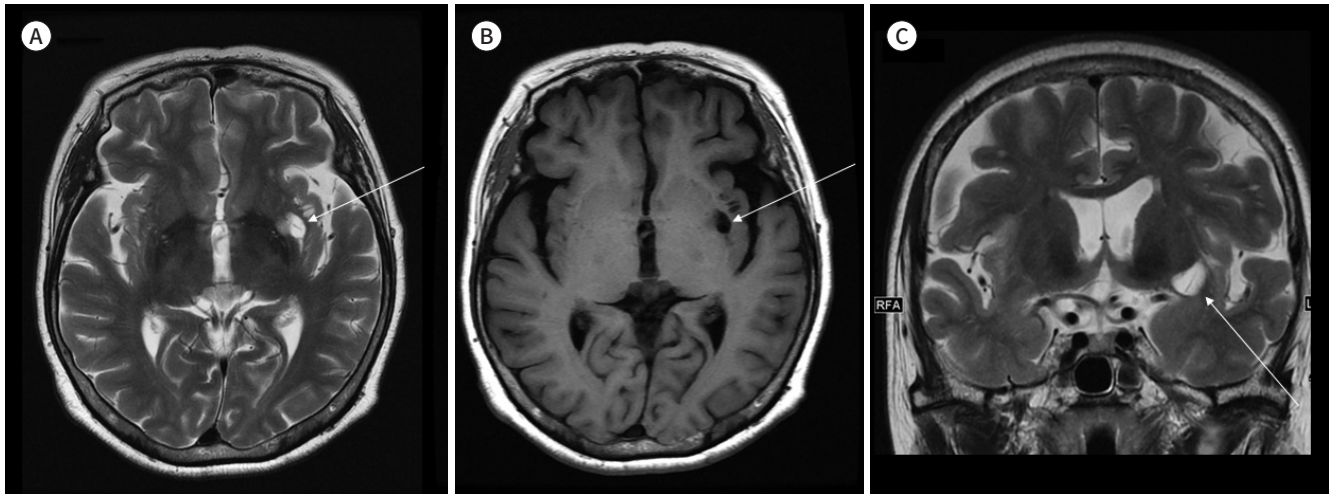




**Fig. 3.** A 65-year-old male with an EPVS (arrows, A-C) in the left basal ganglia.

A linear T2 low signal intensity within the EPVS represents a probable vascular structure that traverses the EPVS.

EPVS = enlarged perivascular space



temporal lobe도 특징적인 PVS의 위치로 보고한다(39, 40). MRI에서 보이는 PVS가 세동맥을 둘러싼 구조물인지 세정맥을 둘러싼 구조물인지 아니면 둘 다인지에 대해서는 논란이 있었으나 7T를 이용한 연구에서(41) 자기공명영상에서 보이는 PVS는 세정맥이 아닌 세동맥 주변의 구조물이라고 발표하였고, susceptibility 영상에서도 난형중심의 PVS는 세정맥은 PVS와는 관련 없는 것으로 보고하였다(41). 아직 PVS가 왜 뇌자기공명영상에서 보이는지에 대한 확실한 설명은 불가능하다. 하지만 확실한 것은 영상에서 보이는 EPVS가 다양한 요인들과 연관되어 있고, 나아가 이 요인들이 신경학적인 영향을 미친다는 사실이다.

### EPVS의 원인과 병태생리

대뇌의 물질대사 산물과 간질액을 제거하는 통로의 역할을 하는 PVS가, MR에서 보이는 정도로 넓어졌을 경우에는 정상적으로 제거되지 못한 간질액이 연질막밑 혹은 연질막간 공간(subpial or interpial space)에 갇혀 있는 현상으로 이해할 수 있다(42). PVS가 늘어나는 메커니즘에 대해서는 다양한 설명이 있지만 몇 가지 가설은 첫째, 세동맥의 경직에 의한 세동맥 주변 공간의 확장 둘째,  $\beta$ -amyloid 같은 비정상적인 단백질의 침착에 의한 순환 구조의 장애로 발생한 세동맥 주변 공간의 확장 그리고 염증에 의한 BBB 투과성 증가 혹은 고혈압에 의한 혈관 투과성 증가가 그것이다. 세동맥의 경직은 혈압의 증가를 가져오게 되고 이는 혈관벽의 손상과 변형을 가져오게 되며 이것이 세동맥과 동맥 주변의 PVS의 확장을 초래한다. 우선 동맥벽의 경화는 기저핵 부분의 EPVS에 기여하는 것으로 알려져 있는데, 동맥벽의 경화는 혈압 및 박동 증가를 가져와 혈관벽의 손상과 재형성을 가져오고 결국 뇌동맥 및 세동맥 주변의 PVS 확장을 유발한다. 특히 기저핵의 세동맥은 높은 박동성에 더 취약한 것으로 알려져 있으며, 따라서 기저핵 부분의 EPVS가 보이게 된다(43-45). 다른 동맥벽의 경직을 초래하는 요인은 Vasomotion의 이상을 들 수 있는데, 혈관 벽의 비후와 탄력소의 소실이 혈관벽 경직과 평활근의 수축 작용의 장애를 일으키게 된다. 평활근의 이

상은 뇌의 실질로부터 부산물 유출 기능을 감소시켜 PVS의 확장을 초래할 수 있다. 또한 고혈압의 경우에도 혈관벽의 박동 장애를 일으켜 결국은 혈관벽의 투과성 이상을 초래하고 PVS의 fluid 순환 장애를 초래한다(46).

또한  $\beta$ -amyloid 같은 비정상적인 단백질의 침착 및 응집이 대뇌피질 동맥과 백질 사이 간질액의 배액을 방해하며 EPVS를 발생할 수 있다. 이는 CAA의 정도와 EPVS 정도가 연관성이 있다는 연구 결과로 설명할 수 있는데(47), Amyloid PET을 이용한 연구에서  $\beta$ -amyloid의 침착 정도와 난형중심의 EPVS 정도의 연관성이 있다는 결과를 보였다(48). 전체적으로 EPVS는 대뇌피질보다는 뇌백질에 발생하기 쉬운데, 뇌백질의 경우 피질에 비하여 세포 밀도가 낮고 피질의 경우 본질적으로 치밀한 구조가 PVS의 확장을 억제하기 때문으로 이해하고 있다(37). CSF 공간에 비정상적인 독소 침착 등에 의해 염증 반응이 일어나게 되는 경우 이는 순차적으로 extracellular matrix의 파괴와 BBB의 투과성을 증가시키게 되며, 이는 PVS의 확장과 대뇌 fluid dynamic의 장애를 초래하게 된다(49, 50).

## EPVS 부담과 질병의 관계

EPVS에 대하여 지금까지 다양한 연구가 있었지만 전통적으로 우연히 영상에서 발견되는 뇌의 퇴행성 변화의 부수 현상 중 하나 정도로 생각되고 있었다. 하지만 최근 지속적으로 EPVS가 일반적인 노화뿐만 아니라 치매를 비롯한 다양한 뇌의 질환과 연관이 있다는 결과들이 보고되어 왔다. 일반인 대상 연구에서는 기저핵과 대뇌백질에 20개 이상의 EPVS를 보이는 환자의 경우 치매의 위험이 높으며(16, 36), 기억력저하 환자 대상의 연구에서는 EPVS 정도가 알츠하이머병의 발병과 상관관계를 보였다(51). 하지만 여전히 EPVS가 기억력저하 및 치매 진행에 직접적인 영향을 미치는지 단순히 질병 진행의 부산물인지에 대한 의견은 아직 분분하다.

그럼에도 불구하고 많은 연구들이 관통 혈관 주변의 EPVS의 존재는 정상 뇌신경조직에 병리학적인 이상을 가져와 다양한 병리학적 이상을 초래하는 것으로 설명하고 있고, 뇌 허혈성 질환, 감염 혹은 자가면역 질환, 퇴행성 뇌질환 등에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Table 1) (50).

## EPVS와 SVD

앞서 설명한 여러 경로로 PVS는 정상적으로 뇌의 항상성 유지에 기여를 하고, 이 PVS가 넓어졌을 때 SVD와 관련된 다양한 병적 현상을 나타내게 된다. 여전히 SVD에서 어떻게 EPVS가 발생하는지, 어떤 후속 영향이 있는지에 대해서는 분명하지 않은 상태이다. 한 가지 가설은 EPVS는 일련의 염증반응을 수반하고 이는 산소 요구량을 증가시키면서 SVD를 악화시킨다는 것인데, 동물 실험 결과나, 기억 저하의 고령 혈관 질환 환자군에서 염증 수치 증가를 보였고(52-54), 인체의 염증 진행이 SVD에 영향을 미친다는 결과도 있었다(26, 55). 뿐만 아니라 루푸스 환자에서도 SVD 정도( $p < 0.0001$ )와 뇌졸중 위험이 올라갔다( $p = 0.0002$ )는 연구 결과와(56), 관류 저하, 탈수초 및 축삭 변성의 결과로 나타나는 SVD의 대표적인 표지인 뇌백질고신호강도 역시 염증 수치와 연관이 있다는 연구 결과가 이 가설을 설명해 주고 있다(57). 염증 세포와 EPVS 그리고 뇌내 fluid dynamic

Table 1. Previous Researches Investigating Association between Disease and PVS

Study	Disease	Number of Subjects	Age (Mean ± SD, Year)	MRI	Assessment Location	EPVS Quantification	Association Test Result
Huang et al. (89) (2021)	Aging	NC; 103	59.5 ± 6.1	3T T2, FLAIR MRA	BG, WM volume calculated	Deep-learning segmentation	Age associated with hypertension, and PVS dilation
Sim et al. (90) (2020)	Aging	NC; 109	65.2 ± 5.94	3T T1, T2, FLAIR, MRA	HP	Manual score Sum of both side 0 (no) 1 (1, 2) 2 (> 2)	EPVS associated with aging, not memory function in non-dementic elderly population
Loos et al. (91) (2015)	SVD	SP; 118,	63 ± 12	1.5 or 3T T2, FLAIR	CSO BG	Semi-quantitative None to mild Moderate Extensive	Extensive EPVS in BG associated with progression of WM hyperintensities
Gertje et al. (79) (2021)	AD	Cognitive normal 499 MCI 240 AD 39	71.6 ± 5.5	3T T2, FLAIR, MPRAGE	CSO BG HP	Manual score 0 = none 1 = 1-10 2 = 11-20 3 = 21-40 4 ≥ 40	EPVS in HP associated with AD diagnosis
Ciampa et al. (92) (2021)	AD	Cognitively unimpaired AD 680	59.95 ± 6.67	3T 3D T2, FLAIR	CSO BG	Manual score 0 = none 1 = 1-10 2 = 11-20 3 = 21-40 4 ≥ 40	Genetic predisposition for AD is associated with EPVS in CSO
Kim et al. (93) (2021)	AD	Amyloid - 67 Amylod + 77	71.3 ± 10.6 75.4 ± 7.6	3T T2, T1, 3D FLAIR, 3D susceptibility weighted angiography	CSO BG	Manual score 0 = none 1 = 1-10 2 = 11-20 3 = 21-40 4 ≥ 40	MR imaging-visible PVS-CSO are a key imaging marker of amyloid pathology when assessed by amyloid PET scans in patients with ADCl
Si et al. (70) (2020)	PD & iRBD	NC; 35 iRBD; 33 PD-nRBD; 43 PD-sRBD; 39	61.3 ± 7.0 65.6 ± 8.9 59.2 ± 12.1 61.8 ± 8.3	3T T2, FLAIR	CSO BG BS	MRI-visible EPVS in both hemispheres were assessed and added together	iRBD and PD patients have different MRI-visible EPVS burdens Lower MRI-visible EPVS burden in PD
Charidimou et al. (47) (2014)	CAA - ICH	14 CAA-ICH 10 non-CAA ICH	66.9 (65.3-71.4) 56.9 (48.8-66.5)	1.5T T2, FLAIR	CSO BG	Manual score 0 = none 1 = 1-10 2 = 11-20 3 = 21-40 4 ≥ 40	Severe CSO PVS on MRI may be a promising new neuroimaging marker for the <i>in vivo</i> diagnosis of CAA

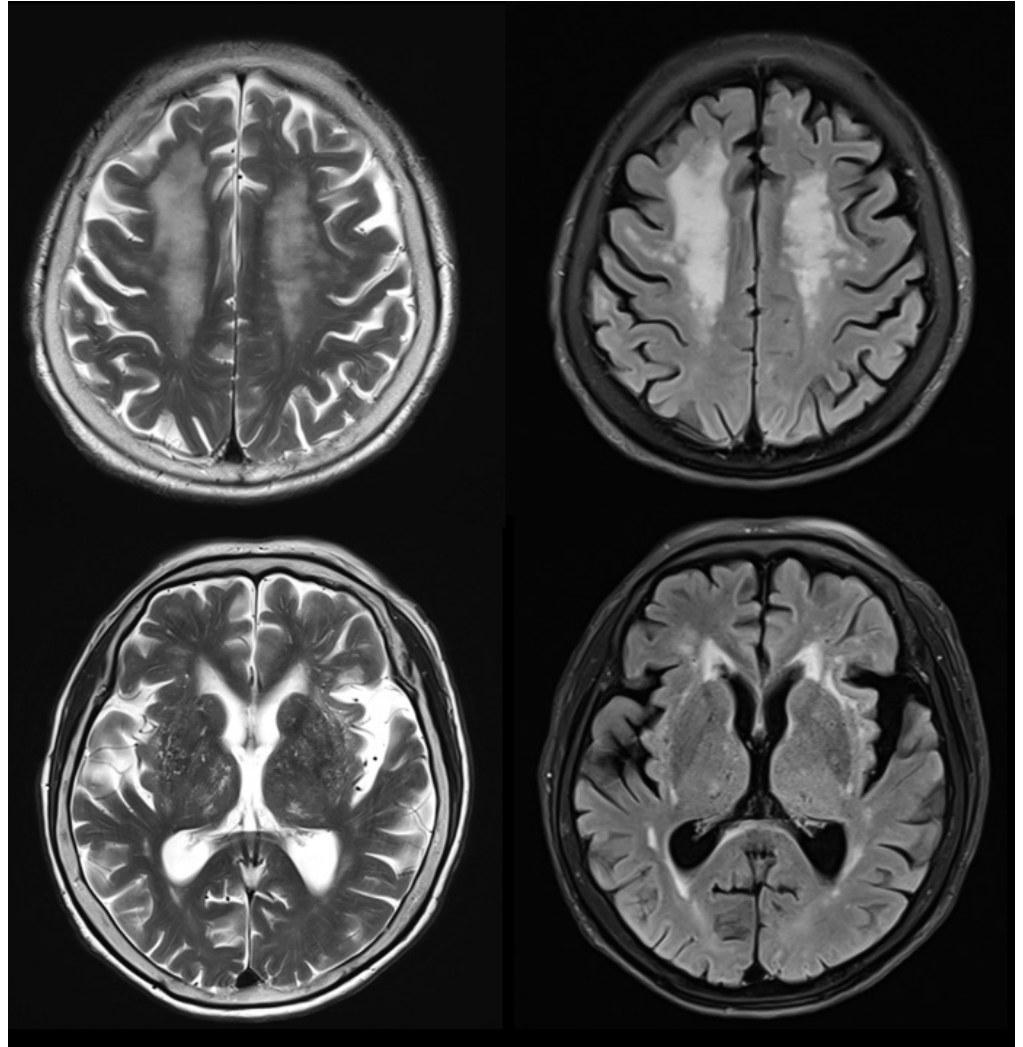


Table 1. Previous Researches Investigating Association between Disease and PVS (Continued)

Study	Disease	Number of Subjects	Age (Mean ± SD, Year)	MRI	Assessment Location	EPVS Quantification	Association Test Result
Tsai et al. (94) (2021)	CAA-ICH	29 CAA-ICH 79 non-CAA-ICH cases	72.4 ± 12.0 61.3 ± 11.2	T1, T2, FLAIR, DWI, SWI 11C-PIB PET	CSO BG	Manual score 0 = none 1 = 1-10 2 = 11-20 3 = 21-40 4 ≥ 40 Low; 0-2 High; 3 & 4	Severity of CSO-PVS may be an indicator of higher brain amyloid deposition in patients with CAA-ICH
Choi et al. (77) (2021)	Others DR	51 non-proliferative DR 30 proliferative DR	68.7 ± 9.2 64.9 ± 10.7	3T T2, FLAIR	CSO BG	Manual score 0 = none 1 = 1-10 2 = 11-20 3 = 21-40 4 ≥ 40	BG-PVS severity and retinal choroid thickness may represent novel imaging biomarkers reflecting the stage of DR and cognitive decline in diabetic patients
Penton et al. (76) (2020)	CKD	Stroke patients 894 BG-mild 735 BG-severe 159 CS-mild 541 CS-severe 353	72.7 ± 4.1	N/A	CSO BG	Mild (< 20) Severe (≥ 20)	CKD was more prevalent in stroke with severe EPVS in the CSO
Duperron et al. (95) (2019)	ICH	longitudinal population-based cohort 1678 participants	72.7 ± 4.1	1.5T T1, T2, PD	BG, WM, HP, BS	Global dPVS burden sum dPVS grades in BG, WM, and HP; +1 point BS; +1 point Global dPVS score ranging from 2 to 8	High dPVS burden in BG and HP, but not in WM or brainstem, were associated with higher risk of any stroke and ICH
Chan et al. (75) (2021)	HD 23 NC	25 HD 23 NC	50 (46-59) 48 (43-51)	3T T1, MPRAGE, T2	BG Subcortical WM	Automated segmentation algorithm,	EPVS associated with disease severity and may impact the distribution and success of treatments

AD = Alzheimer's disease, ADCI = AD-related cognitive impairment, BG = basal ganglia, BS = basal ganglia, CAA = cerebral amyloid angiopathy, CKD = chronic kidney disease, CSO = centrum semiovale, dPVS = dilated PVS, DR = diabetic retinopathy, DWI = diffusion-weighted imaging, EPVS = enlarged PVS, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, GCL = ganglion cell layer, HD = Huntington's disease, HP = hippocampus, ICH = intracerebral hemorrhage, iRBD = idiopathic REM sleep behavioral disorder, MCI = mild cognitive impairment, MPRAGE = magnetization-prepared rapid gradient-echo, MRA = MR angiography, NC = normal control, nRBD = without REM sleep behavioral disorder, PD = Parkinson disease, PIB = Pittsburgh compound-B, PVS = perivascular space, REM = rapid eye movement sleep, sRBD = symptomatic REM sleep behavioral disorder, SVD = small vessel disease, SWI = susceptibility-weighted imaging, WM = white matter

**Fig. 4.** A 78-year-old female shows the perivascular space combined with the white matter hyperintensities in both subcortical white matter at the centrum semiovale level and basal ganglia.



에 대한 정확한 상호작용은 명확히 설명되지는 않지만 염증 세포의 PVS 주변 침착이 물질 정화의 과정을 왜곡시키는 것으로 이해하고 있다.

SVD에서 염증은 혈류 저하, 관류저하 및 저산소증과 연관되어 있을 것이라 알려져 있으며, 혈류 저하는 SVD의 중심 기전이다(58). 관류 저하에 의한 산소 부족은 미세아교세포(microglia)와 포식 세포(macrophage)를 활성화시켜 탈수초현상(demyelination) (59), BBB 기능 장애(60)를 초래하여 결국 PVS의 확장을 일으킨다. 뿐만 아니라 혈관의 구조적 변형을 초래해 혈관벽을 경화 시키고, 이는 혈관 박동성을 저하시켜 대사 물질 정화를 저하시킨다. SVD의 주요 발병기전인 관류저하 및 혈관기능장애와 EPVS와의 연관성과 시간적 선후관계는 아직 확실하지 않은 부분이 있으며 추가적 연구가 필요하다(Fig. 4).

## EPVS와 뇌 아밀로이드 혈관병증

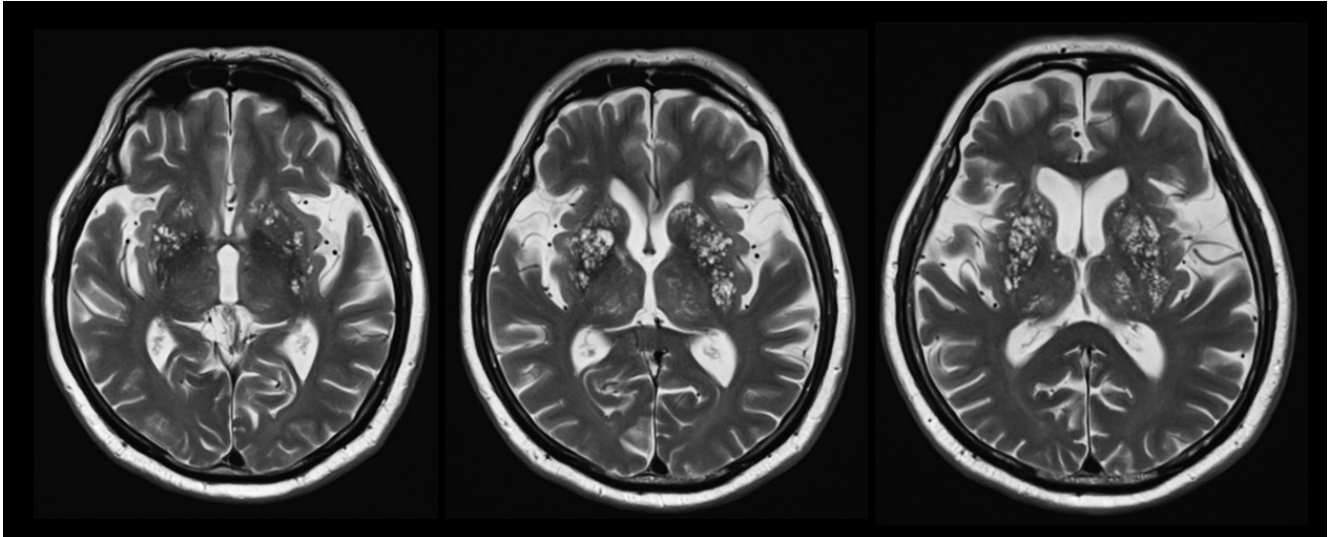
CAA는 세동맥 벽의 과도한  $\beta$ -amyloid의 침착이 나타나는 질환이다. 평활근의 세포사를 초래하며, 세포와 공간의 재건과 구조적 변형을 초래하여 결국 출혈을 일으킨다(61, 62). 부산물 정화 작용의 실패는  $\beta$ -amyloid의 침착을 초래하고 간질액의 흐름을 막아 간질 압력을 높이고 PVS를 확장시키며 이후의 순환을 불가능하게 한다. 355명의 CAA에 의한 뇌출혈 환자와 137명의 고혈압성 뇌출혈 환자를 대상으로 분석한 연구에서는 CAA에 의한 뇌출혈 환자에서 고혈압성 뇌출혈 환자보다 난형중심에 더 많은 EPVS를 보였다고 밝혔고(43.8% vs. 17.5%,  $p < 0.001$ ) (63), 14명의 CAA 환자와 10명의 non-CAA 뇌출혈 환자를 비교한 연구에서는 CAA 환자군에서 난형중심의 심한 정도의 PVS를 가진 비율이 더 높은 것을 확인하였다(12/14, vs. 0/10,  $p < 0.0005$ ) (47). 따라서 난형중심의 EPVS는 CAA와 긴밀한 연관성이 있으며, 혈관  $\beta$ -amyloid의 침착과 EPVS의 형성 간의 관계에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

## EPVS와 알츠하이머병 및 혈관성치매

뇌내  $\beta$ -amyloid의 침착은 산화작용과(64) 신경 세포 염증(37), 세포사, 신경 퇴행과 연관되어 있다. 따라서 난형중심의 EPVS는 AD와 깊은 관계가 있을 것으로 이해하고 있다. 하지만 현재까지 보고된 연구에서는 다양한 결과를 보여주고 있는데, 한 연구에서는 난형중심의 MR visible PVS의 정도는 독립적으로 AD와(frequent/severe grade, Odd ratio [이하 OR] 6.26,  $p = 0.017$ , none/mild grade와 비교시), 기저핵의 MR visible PVS는 피질하 혈관성 인지장애와 연관성을 보고하였다(frequent/severe grade OR 0.035,  $p = 0.00904$ , none/mild grade 비교시). 그러나 이 연구에서는 MRI-visible PVS의 정도가 amyloid-PET/CT에서 보인  $\beta$ -amyloid의 침착과는 연관성이 없고 보고하였다(51), 이와는 다르게 PET/CT에서 보인  $\beta$ -amyloid의 침착이 난형중심의 EPVS 정도와 연관이 있었다는 보고도 있었는데, 11명의 CAA 환자와 20명의 일반인을 비교한 연구에서 난형중심의 MR-visible PVS 정도가 증가할수록  $\beta$ -amyloid의 침착도 거의 선형으로 증가한다고 보고하였다(coefficient: 0.11,  $p = 0.040$ ) (65). 203명의 AD 환자와 94명의 일반인을 비교한 연구 결과는 뇌백질의 PVS 볼륨이 정상군에 비하여 유의미하게 크다고 보고하였는데( $p < 0.01$ ), 기저핵의 PVS는 큰 차이가 없어 AD 환자군에서 뇌의 특정 영역에 PVS의 분포가 편중될 수 있음을 시사하였다(66). Smeijer 등(67)은 AD와 EPVS의 관계에 대하여 비교 분석한 연구 결과들을 리뷰하여 발표하였는데, 이들이 리뷰한 7개의 연구 결과 중 4개의 논문에서 AD와 뇌백질의 EPVS와의 관계가 있다고 보고하였는데, 아마도 EPVS를 정의하고 분석하는 방법론의 다양성 때문에 다양한 결과가 나왔을 것으로 설명하고 있으며, 앞으로 EPVS 측정 표준화를 통해 더 일관성 있는 결과가 나올 것을 기대하고 있다.

치매의 한 형태인 혈관성치매의 경우 뇌백질의 EPVS와 질병간의 연관성, 기저핵의 EPVS와 질병간의 연관성이 보고되었다(67). EPVS가 SVD의 표지자이고 SVD가 혈관성치매로 이행하는 것을 고려해 본다면 어쩌면 EPVS가 혈관성치매와 직접 관련이 있는 것이 당연한 현상이며, 따라서 이런 연관성을 고려해 볼 때 EPVS가 기억력장애에 영향을 미친다고 예상할 수 있다(Fig. 5).

**Fig. 5.** A patient with mild cognitive impairment shows aggravation of the enlarged perivascular space in the basal ganglia during a serial follow-up.



### EPVS와 파킨슨병

파킨슨병은 나이와 관련된 신경퇴행성 질환으로 도파민작용성 뉴런의 퇴행성 변성이 그 주요 발병 요인이다. 파킨슨병 환자에서는 다양한 운동 관련 증상이 나타나지만 대체로 60%의 도파민 작용성 뉴런이 소실되고 나서야 이런 증상이 나타나는 것으로 알려져 있다(68). Idiopathic rapid eye movement sleep behavioral disorder (이하 iRBD)는 파킨슨병의 여러 전조증상 중의 하나로, iRBD 발생 후 파킨슨병의 발병까지 10년 정도의 기간이 걸린다고 보고되어 있으며 파킨슨병 발병을 예측하는 인자 중 하나로 알려져 있다(69). 한 연구에서는 iRBD 환자의 경우 다른 파킨슨 환자보다 더 많은 EPVS를 발견하였는데(centrum semiovale-EPVS  $p = 0.034$ , basal ganglia-EPVS  $p = 0.002$ , substantia nigra-EPVS  $p = 0.038$ , brain stem-EPVS  $p = 0.023$ ), 저자들은  $\alpha$ -synuclein 침착에 의한 glymphatic system의 순환 장애에 의한 현상으로 설명하고 있다(70).

### EPVS와 기타 신경계질환

EPVS는 주로 퇴행성 뇌질환이나 혈관 병리가 있는 환자와의 연관성이 알려져 있지만 퇴행성 뇌 질환 외에도 다양한 질병과 EPVS와의 관계에 대한 연구가 진행 중이다. 우선 다발성경화증(multiple sclerosis; 이하 MS) 같은 신경 염증성 질환의 경우, PVS에 신경 염증 세포의 침착으로 세포외 기질의 손상을 초래하고 BBB 강도를 약화시켜 탈수초 현상을 일으킬 수 있는데(71), 염증 세포와 EPVS, CSF 순환 과정의 정확한 관계에 대해서는 아직 명확하지 않지만 염증 세포의 PVS 침착이 EPVS를 초래하고 결국 glymphatic clearance를 방해할 수 있다고 설명한다. 연구마다 결과의 차이는 있지만, 대개는 MS 환자에서 더 많은 EPVS를 보였다(72-74).

또한 25명의 헌팅턴병 환자와 정상군의 EPVS를 비교한 결과 환자군이 putamen ( $p < 0.001$ , OR = 1.66-2.06) 및 뇌백질( $p = 0.001-0.023$ , OR = 1.57-13.27)에서 정상군에 비하여 더 많은 EPVS를 보였고, 이는 질병의 중증도와도 연관성을 보였다(75). 또한 만성신질환자는 난형중심에



심한 정도의 EPVS를 보이며(OR = 1.34) 이는 신기능 저하가 여러 SVD와 연관성이 있다는 기존 보고와 일치하는 결과로 해석할 수 있다(76). 그 외에도 제2형 당뇨 환자에서 기저핵 EPVS의 정도는 당뇨망막병증의 진행 정도와 관계가 있다는 보고도 있는데(77), 당뇨망막병증을 가진 환자의 경우 더 심한 기저핵 PVS를 보였으며( $p = 0.012$ ), 당뇨망막병증의 진행이 신경혈관 변형의 과정에 영향을 미치며 뇌에도 변화를 가져오는 것을 알 수 있다.

## EPVS의 평가

EPVS는 1989년 Heier 등(3)에 의해 1.5T MRI를 이용하여 평가되었고, 2 mm 미만의 경우 mild, 2-3 mm의 경우 moderate, 3 mm 이상의 경우 marked로 심화 정도를 구분하다가, 2000년대에 들어 PVS의 개수를 기준으로 심화 정도를 구분하게 되었다. 특히 최근 Potter 등(42)에 의하면 이전 선행 연구들과 달리 크기에 대한 기준을 적용하지 않았는데, 그 이유는 영상에서 2-3 mm 정도의 작은 병변을 일반 영상에서 구분하는 것이 쉽지 않았기 때문이며, PVS의 형태보다는 범위와 빈도에 주목한 결과이다. 또한 이전 연구에서 배제되었던 FLAIR 고신호강도로 둘러싸인 PVS도 PVS에 포함시켜 평가하였는데, 그 이유는 이런 형태의 병변에 대하여 병리적으로 제대로 알지 못하기 때문에 병변에서 제외해야 할 근거가 없기 때문으로 설명하고 있다(42). 이 방식은 STRIVE의 평가 기준과 동일하다(1). 이에 앞서 Adams 등(35)은 EPVS에 대한 평가 방법을 제안하였는데, T1 저신호강도, T2 고신호강도인 타원형 혹은 선형 병변으로 정의하고 크기가 1 mm와 같거나 크면 EPVS로 정의하였다. 최근에는 해당 기준을 적용한 기억과 EPVS의 관계의 분석결과가 발표되었다(78). EPVS는 중뇌, 해마, 기저핵, 난형중심의 4개 뇌 영역에서 평가하였고 중뇌와 해마는 모든 영상 절편을 평가하였고, 기저핵은 앞맞교차(anterior commissure) 부위, 난형중심은 가쪽뇌실(lateral ventricle) 상방 10 mm에서만 평가하였다. 일차적으로 T2 영상을 평가하였고, lacune과의 감별은 FLAIR에서 주변부 고신호강도가 없고 관통 혈관의 방향에 따라 중심축을 가지는 것을 기준으로 하였다(35). 이 방법의 장점은 평가자 내 평가자 간 신뢰도가 우수하지만, 제한된 평면에서만 평가하여 전체적인 상황을 완벽하게 반영하지 못하였다는 제한이 있다. 최근 고해상도 3T 자기공명영상에서 STRIVE의 정의를 기반으로 한 평가는 상당한 어려움이 있으며, 실제 적용에 있어서는 STRIVE와 같이 크기 기준을 적용하지 않으면서 1 mm 이상을 선택하는 절충안도 고려할 수 있다(79). 따라서 STRIVE의 정의는 MR visible PVS로 별도로 구분하고, 1 mm 이상의 PVS를 EPVS로 부르는 것이 타당할 것으로 보인다.

## 더 나은 평가를 위한 노력

### 7T MRI를 이용한 평가

보통 PVS는 임상적으로 널리 사용되는 3T 혹은 1.5T를 이용하여 평가해 왔다. 건강한 성인에서 PVS는 2 mm 이내의 매우 작은 크기로 더 나은 평가를 위해서는 높은 신호대잡음비(signal to noise ratio; 이하 SNR)이 요구되며(15), 따라서 7T MRI를 이용한 PVS 평가 정량화 시도가 늘고



있다. 45명의 정상 성인을 대상으로 7T MRI를 이용하여 PVS의 정도를 비교한 연구에서는 나이가 증가함에 따라 기저핵의 PVS 부피와 수가 증가하였고, PVS의 지름도 증가하는 경향을 보여 기존 연구들과 비슷한 경향을 보였다(80). 다른 연구에서는 5명의 AD 환자와 3명의 건강한 성인을 비교 평가하였는데, 7T MRI를 통한 PVS를 정량화 방법은 육안적 평가와 비교하였을 때 평가에 충분히 활용할 만한 SNR과 해상도를 보였다(81). 따라서 7T MRI 같은 고해상도 MRI를 이용한 PVS의 평가에 적용이 가능하며, 나아가 영상의학과 의사가 육안으로 평가하는 주관적 방법에서 벗어나 자동화된 객관적 평가에 적용이 가능하다는 점에서 향후 비침습적인 영상 마커로 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

### 자동 정량화 방법

지금까지 다양한 PVS의 자동 정량화 방법에 대한 시도가 있었으나 최근 Ballerini 등(82, 83)은 PVS의 segmentation에 사용되는 logit model의 최적화를 위하여 Frangi filter를 적용한 모델을 발표하였는데, 이후 700명의 지역사회 코호트를 이용하여 1.5T MRI 뇌영상의 난형중심의 PVS를 자동 정량화하는 방법에 적용하였다. 자동화를 통한 정량화 방법은 전문가의 육안적 검사 방법과 비교하였을 때 유의한 상관관계를 보여 PVS의 평가 지표로 충분히 사용이 가능할 것으로 기대된다(PVS 개수  $r=0.59$ ; PVS volume  $r=0.61$ ; PVS 평균 길이  $r=0.55$ ; PVS 평균 너비  $r=0.52$ ; PVS 평균 크기  $r=0.47$ ).

3T 관상면 영상에 MATLAB으로 제작한 특수 코드를 적용하여 기저핵 PVS를 자동 정량화하는 방법도 소개가 된 적이 있는데, 높은 민감도의 segmentation 기능을 보여주었으며, 정상군에 비하여 경도인지장애 환자군에서 더 두드러진 PVS를 보여주었다(84). 최근 대뇌 백질의 마스크를 이용하여 대뇌 백질 내 PVS segmentation을 하는 자동 정량화 방법도 소개가 되었는데(85), 이를 118명의 젊은 일반인(12-21세), 3T 영상을 사용한 코호트에 적용한 연구가 있었다(86). 이 연구에서 흥미로운 점은 모든 대상자에서 다양한 범위의 PVS가 확인되었다는 것이고, 특히 나이에 관계 없이 남성에서 더 많은 PVS를 보였다(Table 2).

### 인공지능을 이용한 EPVS의 정량화

인공신경망 기법을 이용한 딥러닝 및 인공지능 기법이 최근 EPVS의 정량화에 사용되고 있다.

최근에 소개된 합성곱신경망(convolutional neural network; 이하 CNN)에 기반한 딥러닝 segmentation 방법은 1.5T MRI, T2 강조영상을 이용하여 midbrain, hippocampi, basal ganglia, centrum semiovale 네 군데의 PVS를 정량화하였는데, 지역 사회 코호트 2115개의 영상을 이용하였고, 자동 정량화와 visual scale 간의 일치도 intraclass correlation coefficient (이하 ICC)는 0.75-0.88로 평가자간 일치도보다 높은 수준을 보였으며(0.62-0.80), scan 간의 재현성도 높은 수준으로 측정되었다(ICC 0.82-0.93) (87). 또 다른 연구에서 2005년부터 2011년 사이 1.5T MRI를 이용해 60-96세 연령을 대상으로 얻은 2000개의 대규모 뇌영상 데이터를 이용하여 기저핵의 EPVS를 3D regression CNN을 이용하여 자동화하여 평가하였는데, 200개의 training set만으로도 좋은 성능을 보였고, 1000개의 training set을 이용한 경우에는 전문가의 visual scale과 비

Table 2. Techniques for Better Visualization of PVS

Study	Quantification Method	Subjects	MRI	Measurement	Result
Cai et al. (81)	Automated segmentation using MATLAB code	NC; 3 AD; 5	7T 3D high resolution T2 using TSE	Total PVS volume calculated from segmented PVS pixel (multi-slice PVS images were interpolated to create a 3D volume of isotropic voxels [0.4 × 0.4 × 0.4 mm <sup>3</sup> ])	AD patients have increased PVS than age-matched healthy controls Demonstration of PVS with 7T MRI is feasible and quantification of PVS with 7T may help to characterize diseases that involve PVS dilation
Zong et al. (80)	Automated segmentation using CNN, MATLAB code	NC; 45	7T 3D variable flip angle TSE	4 ROIs thalamus, BG, midbrain, WM	VF and count of PVS, and rCNR with age in healthy adults Heterogeneous morphological features with large inter-subject variations
Ballerini et al. (82)	Automated segmentation using computational assessment	NC; 533	3T T2WI	Centrum semiovale Deep corona radiata	Computational PVS measures correlated positively with visual PVS ratings (PVS count $r = 0.59$ ; PVS volume $r = 0.61$ ; PVS mean length $r = 0.55$ ; PVS mean width $r = 0.52$ ; PVS mean size $r = 0.47$ ) Computational measures reflecting individual PVS size, length and width were more strongly associated with WMH, stroke and hypertension than computational count or visual PVS score
Ballerini et al. (83)	Automated segmentation using MATLAB Frangi filtering, logit model	Dementia; 20 Stroke; 48	3T T1WI, T2WI		Automatic segmentation is in line with visual ratings Quantitative measurements will better characterize the severity of PVS in ageing people and their associations with dementia, stroke and vascular diseases
Niazi et al. (84)	Automated segmentation using MATLAB Pixel-based mapping with volume calculation	NC; 15 MCI; 14	3T T2WI	WM and BG area	Quantification result VF of EPVS control vs. aMCI 2.82_0.40 v/v% vs. 4.17_0.57 v/v% The threshold value that achieves the best compromise between sensitivity (92.86%) and specificity (93.33%) is 3.35 v/v%
Piantino et al. (86)	Automated segmentation using MATLAB	NC; 118	3T T2WI	Lobar regions of WM using standard ROI output from FreeSurfer via recon-all	MR imaging-visible PVSs detected by the segmentation algorithm can be seen in Fig 11. PVSs were observed in the supratentorial WM of all 118 subjects in the cohort
Dubost et al. (87)	Automated segmentation Deep learning algorithm based on CNN	NC; 2115	1.5T T2WI	Quantification of PVS in the midbrain, hippocampi, BG and centrum semiovale	ICC between visual and automated scores was excellent (0.75–0.88), which is higher than that of visual scoring (0.62–0.80) Scan-rescan reproducibility was high (ICCs 0.82–0.93) The association between 20 determinants of PVS and the automated scores were similar to those measured by visual scores
Dubost et al. (88)	Automated segmentation Deep learning algorithm based on CNN	NC; 2017 scans	1.5T PD-weighted images		ICC between automated scoring method and the expert's visual score was 0.74
Yang et al. (96)	Deep learning based estimation model	NC; 20 AD; 8 MCI; 47 SMI; 17 Others; 4	3T T2WI	BG region	Overall, an accuracy of 87.7% at image level and 80.2% at subject level Dementia; accuracy of 91.7% at both image and subject level MCI, accuracy of 83.0% at image level and 80.9% at subject level For healthy subjects; accuracy of 92.3% at image level and 75.7% at subject level

AD = Alzheimer's disease, aMCI = amnesic MCI, BG = basal ganglia, CNN = convolutional neural network, EPVS = enlarged PVS, ICC = intraclass-correlation coefficient, MCI = mild cognitive impairment, NC = normal control, PD = Parkinson disease, PVS = perivascular space, rCNR = relative contrast-to-noise ratio, ROI = region of interest, SMI = subjective memory impairment, TSE = turbo spin echo, T1WI = T1-weighted image, T2WI = T2-weighted image, VF = volume fraction, WM = white matter

교 시 0.74의 ICC를 보였으며, 매우 높은 재현성을 보였다(ICC = 0.93) (88). 최근 3T MRI T2 강조 영상을 3D regression CNN을 이용하여 기저핵의 EPVS를 기존의 segmentation이나 detection의 과정 없이 직접 평가하는 연구가 있었는데, 영상 수준에서의 정확도는 87.7%, 환자별 정확도는 80.2%의 성과를 보여주었다(Table 2) (89).

## EPVS의 임상적 의의

EPVS는 그동안 MRI에서 우연히 보이는 병변으로 별다른 임상적 의의가 없는 것으로 여겨졌다. 하지만 앞서 살펴본 다양한 연구 결과를 고려하였을 때 EPVS의 수가 많을수록 특히 젊은 나이의 인구에서 이런 병변이 보일 경우 비록 특정 질환에 특징적인 소견은 아니지만 뇌의 장애와 관련되어 있다고 예측할 수 있다. 따라서 EPVS가 많이 보이는 환자의 경우는 고혈압, 당뇨 같은 혈관 질환 위험 요소에 대한 평가와 개선을 적극적으로 고려해야 할 것이다. 하지만 EPVS를 임상적으로 활용하기 위해서는 연령별 정상 EPVS 기준을 비롯한 더 많은 정보와 지식이 필요할 것이다. 또한 정상 범위를 벗어나는 EPVS를 판정하는 더 간편한 측정 방법이나 EPVS를 더 정교하게 평가할 수 있는 3D 체적 측정 방법, 장기 추적 관찰 결과, 빅데이터 분석 등이 EPVS의 임상적 의의를 부여하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

## 결론

PVS는 neurovascular unit의 구성 단위이자, glymphatic system을 통해 뇌의 정화 작용을 이끄는 가장 중요한 단위로 퇴행성, 염증성, 뇌혈관 질환에서 나타날 수 있는 다양한 뇌의 손상 메커니즘에서 핵심 역할을 하고 있다. 비록 인간의 뇌에서 PVS가 이런 상호 작용에 어떤 역할을 하는지 완벽하게 이해하거나 밝혀진 바는 아직 없지만 다양한 동물 모델을 통해 glymphatic pathway에 대한 이해를 높여가고 있으며 이를 통해 다양한 퇴행성, 염증성 혹은 뇌혈관 질환에서 잠정적인 뇌손상 보호 장치로서의 역할을 밝혀가고 있다. MRI를 통한 EPVS의 평가와 다양한 영상 검사를 통한 glymphatic pathway에 대한 다각적인 평가는 뇌의 정화 작용이 뇌신경계 장애에 미치는 영향을 한층 더 잘 설명해 주는 표지가 될 것으로 기대한다.

### Author Contributions

Conceptualization, all authors; data curation, all authors; formal analysis, all authors; funding acquisition, M.W.; methodology, M.W.; resources, all authors; visualization, M.W.; writing—original draft, Y.Y.; and writing—review & editing, all authors.

### Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

### Funding

This study was supported by the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (Grant number HI21C0222).

## REFERENCES

1. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822-838
2. Gouveia-Freitas K, Bastos-Leite AJ. Perivascular spaces and brain waste clearance systems: relevance for neurodegenerative and cerebrovascular pathology. *Neuroradiology* 2021;63:1581-1597
3. Heier LA, Bauer CJ, Schwartz L, Zimmerman RD, Morgello S, Deck MD. Large Virchow-Robin spaces: MR-clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:929-936
4. Woollam DH, Millen JW. The perivascular spaces of the mammalian central nervous system and their relation to the perineuronal and subarachnoid spaces. *J Anat* 1955;89:193-200
5. Weed LH. The absorption of cerebrospinal fluid into the venous system. *Am J Anat* 1923;31:191-221
6. Krahn V. The pia mater at the site of the entry of blood vessels into the central nervous system. *Anat Embryol (Berl)* 1982;164:257-263
7. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat* 1990;170:111-123
8. Pollock H, Hutchings M, Weller RO, Zhang ET. Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. *J Anat* 1997;191(Pt 3):337-346
9. Morris AW, Sharp MM, Albargothy NJ, Fernandes R, Hawkes CA, Verma A, et al. Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. *Acta Neuropathol* 2016;131:725-736
10. Pizzo ME, Wolak DJ, Kumar NN, Brunette E, Brunnuquell CL, Hannocks MJ, et al. Intrathecal antibody distribution in the rat brain: surface diffusion, perivascular transport and osmotic enhancement of delivery. *J Physiol* 2018;596:445-475
11. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32:871-876
12. Weed LH. Studies on cerebro-spinal fluid. No. II : the theories of drainage of cerebro-spinal fluid with an analysis of the methods of investigation. *J Med Res* 1914;31:21-49
13. Weed LH. Studies on cerebro-spinal fluid. No. III : the pathways of escape from the subarachnoid spaces with particular reference to the arachnoid villi. *J Med Res* 1914;31:51-91
14. Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 1. Lacunar infarction and Virchow-Robin spaces. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:551-558
15. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics* 2007;27:1071-1086
16. Zhu YC, Dufouil C, Soumaré A, Mazoyer B, Chabriat H, Tzourio C. High degree of dilated Virchow-Robin spaces on MRI is associated with increased risk of dementia. *J Alzheimers Dis* 2010;22:663-672
17. Ferguson SC, Blane A, Perros P, McCrimmon RJ, Best JJ, Wardlaw J, et al. Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes* 2003;52:149-156
18. MacLulich AM, Wardlaw JM, Ferguson KJ, Starr JM, Seckl JR, Deary IJ. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1519-1523
19. Patankar TF, Mitra D, Varma A, Snowden J, Neary D, Jackson A. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1512-1520
20. Bucchieri F, Farina F, Zummo G, Cappello F. Lymphatic vessels of the dura mater: a new discovery? *J Anat* 2015;227:702-703
21. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med* 2012;4:147ra111
22. Smith AJ, Verkman AS. The "glymphatic" mechanism for solute clearance in Alzheimer's disease: game changer or unproven speculation? *FASEB J* 2018;32:543-551
23. Bacysinski A, Xu M, Wang W, Hu J. The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy. *Front Neuroanat* 2017;11:101
24. Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, Janigro D, Thorne RG. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol* 2018;135:387-407

25. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int J Stroke* 2015;10:376-381
26. Aribisala BS, Wiseman S, Morris Z, Valdés-Hernández MC, Royle NA, Maniega SM, et al. Circulating inflammatory markers are associated with magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces but not directly with white matter hyperintensities. *Stroke* 2014;45:605-607
27. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res* 2015;40:2583-2599
28. Albargothy NJ, Johnston DA, MacGregor-Sharp M, Weller RO, Verma A, Hawkes CA, et al. Convective influx/lymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periarterial basement membrane pathways. *Acta Neuropathol* 2018;136:139-152
29. Weller RO, Kida S, Zhang ET. Pathways of fluid drainage from the brain--morphological aspects and immunological significance in rat and man. *Brain Pathol* 1992;2:277-284
30. Preston SD, Steart PV, Wilkinson A, Nicoll JA, Weller RO. Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: defining the perivascular route for the elimination of amyloid beta from the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;29:106-117
31. Weller RO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy: pathogenesis and effects on the ageing and Alzheimer brain. *Neurol Res* 2003;25:611-616
32. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, Page AM, Nicoll JA, Perry VH, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008;34:131-144
33. Aldea R, Weller RO, Wilcock DM, Carare RO, Richardson G. Cerebrovascular smooth muscle cells as the drivers of intramural periarterial drainage of the brain. *Front Aging Neurosci* 2019;11:1
34. Groeschel S, Chong WK, Surtees R, Hanefeld F. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature. *Neuroradiology* 2006;48:745-754
35. Adams HH, Cavalieri M, Verhaaren BF, Bos D, van der Lugt A, Enzinger C, et al. Rating method for dilated Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging. *Stroke* 2013;44:1732-1735
36. Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, Eiríksdóttir G, Charidimou A, Lopez OL, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study. *JAMA Neurol* 2017;74:1105-1112
37. Bown CW, Carare RO, Schrag MS, Jefferson AL. Physiology and clinical relevance of enlarged perivascular spaces in the aging brain. *Neurology* 2022;98:107-117
38. Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010;41:450-454
39. Rawal S, Croul SE, Willinsky RA, Tymianski M, Krings T. Subcortical cystic lesions within the anterior superior temporal gyrus: a newly recognized characteristic location for dilated perivascular spaces. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:317-322
40. McArdle DJT, Lovell TJH, Lekgabe E, Gaillard F. Opercular perivascular cysts: a proposed new subtype of dilated perivascular spaces. *Eur J Radiol* 2020;124:108838
41. Bouvy WH, Biessels GJ, Kuijff HJ, Kappelle LJ, Luijten PR, Zwanenburg JJ. Visualization of perivascular spaces and perforating arteries with 7 T magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2014;49:307-313
42. Potter GM, Chappell FM, Morris Z, Wardlaw JM. Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: development of a qualitative rating scale and its observer reliability. *Cerebrovasc Dis* 2015;39:224-231
43. Riba-Llena I, Jiménez-Balado J, Castañé X, Girona A, López-Rueda A, Mundet X, et al. Arterial stiffness is associated with basal ganglia enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease load. *Stroke* 2018;49:1279-1281
44. Rivera-Rivera LA, Schubert T, Turski P, Johnson KM, Berman SE, Rowley HA, et al. Changes in intracranial venous blood flow and pulsatility in Alzheimer's disease: a 4D flow MRI study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:2149-2158
45. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol (1985)* 2008;105:1652-1660
46. Benveniste H, Nedergaard M. Cerebral small vessel disease: a glymphopathy? *Curr Opin Neurobiol* 2022;72:15-21
47. Charidimou A, Jaunmuktane Z, Baron JC, Burnell M, Varlet P, Peeters A, et al. White matter perivascular



- spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? *Neurology* 2014;82:57-62
48. Koo HW, Jo KI, Yeon JY, Kim JS, Hong SC. Clinical features of high-degree centrum semiovale-perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 2016;367:89-94
  49. Ghali MGZ, Marchenko V, Yaşargil MG, Ghali GZ. Structure and function of the perivascular fluid compartment and vertebral venous plexus: illuminating a novel theory on mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's, cerebral small vessel, and neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis* 2020;144:105022
  50. Brown R, Benveniste H, Black SE, Charpak S, Dichgans M, Joutel A, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res* 2018;114:1462-1473
  51. Banerjee G, Kim HJ, Fox Z, Jäger HR, Wilson D, Charidimou A, et al. MRI-visible perivascular space location is associated with Alzheimer's disease independently of amyloid burden. *Brain* 2017;140:1107-1116
  52. Elahy M, Jackaman C, Mamo JC, Lam V, Dhaliwal SS, Giles C, et al. Blood-brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment. *Immun Ageing* 2015;12:2
  53. Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, Fanales-Belasio E, Ortolani C, Cozzi E, et al. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol* 1993;23:2375-2378
  54. Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, Theunissen RO, Knottnerus IL, Staals J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:1800-1806
  55. Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, Webb DJ, Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2014;37:64-75
  56. Wiseman SJ, Bastin ME, Jardine CL, Barclay G, Hamilton IF, Sandeman E, et al. Cerebral small vessel disease burden is increased in systemic lupus erythematosus. *Stroke* 2016;47:2722-2728
  57. Swardfager W, Yu D, Ramirez J, Cogo-Moreira H, Szilagyi G, Holmes MF, et al. Peripheral inflammatory markers indicate microstructural damage within periventricular white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: a preliminary report. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017;7:56-60
  58. Martinez Sosa S, Smith KJ. Understanding a role for hypoxia in lesion formation and location in the deep and periventricular white matter in small vessel disease and multiple sclerosis. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:2503-2524
  59. Desai RA, Davies AL, Tachrount M, Kasti M, Laulund F, Golay X, et al. Cause and prevention of demyelination in a model multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol* 2016;79:591-604
  60. Rosenberg GA. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:425-437
  61. Damodarasamy M, Vernon RB, Pathan JL, Keene CD, Day AJ, Banks WA, et al. The microvascular extracellular matrix in brains with Alzheimer's disease neuropathologic change (ADNC) and cerebral amyloid angiopathy (CAA). *Fluids Barriers CNS* 2020;17:60
  62. Zabel M, Schrag M, Crofton A, Tung S, Beaufond P, Van Ornam J, et al. A shift in microglial  $\beta$ -amyloid binding in Alzheimer's disease is associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain Pathol* 2013;23:390-401
  63. Charidimou A, Boulouis G, Pasi M, Auriel E, van Etten ES, Haley K, et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology* 2017;88:1157-1164
  64. Schrag M, Crofton A, Zabel M, Jiffry A, Kirsch D, Dickson A, et al. Effect of cerebral amyloid angiopathy on brain iron, copper, and zinc in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;24:137-149
  65. Charidimou A, Hong YT, Jäger HR, Fox Z, Aigbirhio FI, Fryer TD, et al. White matter perivascular spaces on magnetic resonance imaging: marker of cerebrovascular amyloid burden? *Stroke* 2015;46:1707-1709
  66. Ramirez J, Berezuk C, McNeely AA, Scott CJ, Gao F, Black SE. Visible Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease patients and normal elderly from the Sunnybrook Dementia Study. *J Alzheimers Dis* 2015;43:415-424
  67. Smeijer D, Ikram MK, Hilal S. Enlarged perivascular spaces and dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2019;72:247-256
  68. Si X, Pu J, Zhang B. Structure, distribution, and genetic profile of  $\alpha$ -synuclein and their potential clinical application in Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2017;10:69-79
  69. Xie F, Gao X, Yang W, Chang Z, Yang X, Wei X, et al. Advances in the research of risk factors and prodromal biomarkers of Parkinson's disease. *ACS Chem Neurosci* 2018;10:973-990
  70. Si XL, Gu LY, Song Z, Zhou C, Fang Y, Jin CY, et al. Different perivascular space burdens in idiopathic rapid eye

- movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2020;12:580853
71. Wong AD, Ye M, Levy AF, Rothstein JD, Bergles DE, Searson PC. The blood-brain barrier: an engineering perspective. *Front Neuroeng* 2013;6:7
  72. Kilsdonk ID, Steenwijk MD, Pouwels PJ, Zwanenburg JJ, Visser F, Luijten PR, et al. Perivascular spaces in MS patients at 7 Tesla MRI: a marker of neurodegeneration? *Mult Scler* 2015;21:155-162
  73. Conforti R, Cirillo M, Saturnino PP, Gallo A, Sacco R, Negro A, et al. Dilated Virchow-Robin spaces and multiple sclerosis: 3 T magnetic resonance study. *Radiol Med* 2014;119:408-414
  74. Cavallari M, Egorova S, Healy BC, Palotai M, Prieto JC, Polgar-Turcsanyi M, et al. Evaluating the association between enlarged perivascular spaces and disease worsening in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2018;28:273-277
  75. Chan ST, Mercaldo ND, Ravina B, Hersch SM, Rosas HD. Association of dilated perivascular spaces and disease severity in patients with Huntington disease. *Neurology* 2021;96:e890-e894
  76. Penton AA, Lau H, Babikian VL, Shulman J, Cervantes-Arslanian A, Gangadhara S, et al. Chronic kidney disease as risk factor for enlarged perivascular spaces in patients with stroke and relation to racial group. *Stroke* 2020;51:3348-3351
  77. Choi EY, Park YW, Lee M, Kim M, Lee CS, Ahn SS, et al. Magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces in the basal ganglia are associated with the diabetic retinopathy stage and cognitive decline in patients with type 2 diabetes. *Front Aging Neurosci* 2021;13:666495
  78. Hilal S, Tan CS, Adams HHH, Habes M, Mok V, Venketasubramanian N, et al. Enlarged perivascular spaces and cognition: a meta-analysis of 5 population-based studies. *Neurology* 2018;91:e832-e842
  79. Gertje EC, van Westen D, Panizo C, Mattsson-Carlgrén N, Hansson O. Association of enlarged perivascular spaces and measures of small vessel and Alzheimer disease. *Neurology* 2021;96:e193-e202
  80. Zong X, Lian C, Jimenez J, Yamashita K, Shen D, Lin W. Morphology of perivascular spaces and enclosed blood vessels in young to middle-aged healthy adults at 7T: dependences on age, brain region, and breathing gas. *Neuroimage* 2020;218:116978
  81. Cai K, Tain R, Das S, Damen FC, Sui Y, Valyi-Nagy T, et al. The feasibility of quantitative MRI of perivascular spaces at 7T. *J Neurosci Methods* 2015;256:151-156
  82. Ballerini L, Booth T, Valdés Hernández MDC, Wiseman S, Lovreglio R, Muñoz Maniega S, Computational quantification of brain perivascular space morphologies: associations with vascular risk factors and white matter hyperintensities. A study in the Lothian Birth Cohort 1936. *Neuroimage Clin* 2020;25:102120
  83. Ballerini L, Lovreglio R, Valdés Hernández MDC, Ramirez J, MacIntosh BJ, Black SE, et al. Perivascular spaces segmentation in brain MRI using optimal 3D filtering. *Sci Rep* 2018;8:2132
  84. Niazi M, Karaman M, Das S, Zhou XJ, Yushkevich P, Cai K. Quantitative MRI of perivascular spaces at 3T for early diagnosis of mild cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39:1622-1628
  85. Schwartz DL, Boespflug EL, Lahna DL, Pollock J, Roese NE, Silbert LC. Autoidentification of perivascular spaces in white matter using clinical field strength T1 and FLAIR MR imaging. *Neuroimage* 2019;202:116126
  86. Piantino J, Boespflug EL, Schwartz DL, Luther M, Morales AM, Lin A, et al. Characterization of MR imaging-visible perivascular spaces in the white matter of healthy adolescents at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41:2139-2145
  87. Dubost F, Yilmaz P, Adams H, Bortsova G, Ikram MA, Niessen W, et al. Enlarged perivascular spaces in brain MRI: automated quantification in four regions. *Neuroimage* 2019;185:534-544
  88. Dubost F, Adams H, Bortsova G, Ikram MA, Niessen W, Vernooij M, et al. 3D regression neural network for the quantification of enlarged perivascular spaces in brain MRI. *Med Image Anal* 2019;51:89-100
  89. Huang P, Zhu Z, Zhang R, Wu X, Jiaerken Y, Wang S, et al. Factors associated with the dilation of perivascular space in healthy elderly subjects. *Front Aging Neurosci* 2021;13:624732
  90. Sim JE, Park MS, Shin HY, Jang HS, Won HH, Seo SW, et al. Correlation between hippocampal enlarged perivascular spaces and cognition in non-demented elderly population. *Front Neurol* 2020;11:542511
  91. Loos CM, Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Staals J. Association between perivascular spaces and progression of white matter hyperintensities in lacunar stroke patients. *PLoS One* 2015;10:e0137323
  92. Ciampa I, Operto G, Falcon C, Minguiillon C, Castro de Moura M, Piñeyro D, et al. Genetic predisposition to Alzheimer's disease is associated with enlargement of perivascular spaces in centrum semiovale region. *Genes (Basel)* 2021;12:825
  93. Kim HJ, Cho H, Park M, Kim JW, Ahn SJ, Lyoo CH, et al. MRI-visible perivascular spaces in the centrum semi-

ovale are associated with brain amyloid deposition in patients with Alzheimer disease-related cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2021;42:1231-1238

94. Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, Huang CC, Chen YF, Lee BC, et al. Centrum semiovale perivascular space and amyloid deposition in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2021;52:2356-2362
95. Duperron MG, Tzourio C, Schilling S, Zhu YC, Soumaré A, Mazoyer B, et al. High dilated perivascular space burden: a new MRI marker for risk of intracerebral hemorrhage. *Neurobiol Aging* 2019;84:158-165
96. Yang E, Gonuguntla V, Moon WJ, Moon Y, Kim HJ, Park M, et al. Direct rating estimation of enlarged perivascular spaces (Epsvs) in brain MRI using deep neural network. *Appl Sci* 2021;11:9398

## 늘어난 혈관주위공간: 노화와 신경계질환에서의 임상적의의와 영상의 역할

임영희<sup>1</sup> · 문원진<sup>2\*</sup>

혈관주위공간(perivascular space; 이하 PVS)은 뇌 실질을 관통하는 세동맥 둘러싸고 있는 공간으로, 최근에는 별아교세포의 종족(astrocyte endfoot)에 의해 가장 바깥쪽이 경계지워지는, 체액, 세포, 결합조직으로 구성된 혈관벽내, 혈관벽 주위의 구획을 모두 아우르는 개념으로 이해하고 있다. 정상적으로는 현미경적 해부학 구조물이지만 이 구조물이 늘어나게 되면 MRI T1 혹은 T2 이미지에서 확인할 수 있게 된다. PVS의 명확한 실체나 임상적인 의의에 대해서는 아직 분명치 않은 부분이 많이 있지만 PVS의 확장(enlarged PVS; 이하 EPVS)은 다양한 퇴행성 뇌질환 뿐만 아니라 뇌출혈 및 외상성 뇌손상, 당뇨병성 신질환 같은 다양한 질병과의 연관성이 있다는 연구 결과들이 발표되고 있다. 이번 종설에서는 PVS와 EPVS가 가지는 임상적 의의와 병태 생리에 대한 최근 문헌을 고찰하고, MRI를 이용한 정성적 평가 및 최적화에 대해 논의해 보고자 한다.

<sup>1</sup>중앙대학교 의과대학 중앙대병원 영상의학과,

<sup>2</sup>건국대학교 의학전문대학원 건국대학교병원 영상의학과