

## Los canales de agua. Acuaporinas 1 y 4 en el sistema nervioso central y su relación con la hidrocefalia.

Leandro Castañeyra-Ruiz<sup>1,3</sup>, Ibrahim González-Marrero<sup>1\*</sup>, María Castañeyra-Ruiz<sup>2</sup>, Juan M González-Toledo<sup>1</sup>, Emilia M Carmona-Calero<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Anatomía, Anatomía Patológica e Histología, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, La Laguna Tenerife, Islas Canarias, España.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación y Ciencias de Puerto del Rosario, Fuerteventura, Islas Canarias, España

<sup>3</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, La Laguna Tenerife, Islas Canarias, España.

\*Correspondencia: Ibrahim González-Marrero [igonzale@ull.es](mailto:igonzale@ull.es)

Recibido 20-Enero-2014; revisado 05-Febrero-2014; aceptado 17-Febrero-2014

### Resumen

#### Los canales de agua. Acuaporinas 1 y 4 en el sistema nervioso central y su relación con la hidrocefalia.

Las acuaporinas son canales de agua localizados en membranas plasmáticas y muy relacionados con el desarrollo y la resolución del edema cerebral. La Aquaporina-1 (AQP1) está altamente expresada en el plexo coroideo y se relaciona con la producción de líquido cefalorraquídeo (LCR). La Aquaporina-4 (AQP4) es un canal de agua situada sobre todo en los pies de los extremos de los astrocitos de las capas ventricular y subventricular endimarias y en la barrera hematoencefálica (BHE). La hidrocefalia es una acumulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) con dilatación de los ventrículos cerebrales, las hidrocefalias pueden ser comunicantes o no comunicantes. La hidrocefalia se debe a múltiples mecanismos fisiopatológicos, con muchas causas diferentes, incluyendo defectos de nacimiento, hemorragia cerebral, infección, meningitis, tumor o lesión en la cabeza. El plexo coroideo (PC), otras estructuras circunventriculares y las acuaporinas están estrechamente relacionados con los mecanismos fisiopatológicos de las hidrocefalias descritos anteriormente. Los estudios analizados en esta revisión muestran que hay variaciones en la AQP1 y la AQP4 en el PC, en la BHE y en el LCR que podrían significar un efecto compensatorio de la hidrocefalia

### Palabras clave

Acuaporinas, hidrocefalia, barreras cerebrales, plexo coroideo-

### Summary

#### Water channels. Aquaporins 1 and 4 in the central nervous system and its relation to the hydrocephalus.

Aquaporins are membrane-bound water channel and highly related to the development and resolution of brain edema. Aquaporin-1(AQP1) is highly expressed at the choroid plexus and is

related to CSF production. Aquaporin-4 (AQP4) is a water channel mainly located in the end-feet of astrocytes in the subependymal and ependymal ventricular layer, the blood-brain barrier (BBB). Hydrocephalus is an accumulation of the cerebrospinal fluid (CSF) with dilatation of brain ventricles which can be either communicating or non-communicating. Hydrocephalus is due to multiple pathophysiological mechanisms, with many different causes including birth defects, brain hemorrhage, infection, meningitis, tumor, or head injury. The choroid plexus (ChP), other circumventricular structures and aquaporins are closely related to the above-mentioned pathophysiological mechanisms of the hydrocephalus. The studies analyzed in this revision showed that, there are variations in the AQP1 and AQP4 in the ChP, BBB and CSF that could mean compensatory effect of the hydrocephalus.

**Key words:** Aquaporins, hydrocephalus, brain barriers, choroid plexus

### Introducción

Las acuaporinas son una familia de proteínas integrales de membrana que funcionan como canales de agua. La existencia de tales canales de agua había sido postulada previamente a su descubrimiento, ya que el paso del agua a través de ciertas membranas era demasiado rápido para ser explicada por simple difusión [19]. La identificación de la aquaporina 1 (AQP1) inicialmente llamado CHIP28 [33,34] fue el inicio del conocimiento de los canales de agua, identificándose posteriormente 12 de acuaporinas más. Las acuaporinas están ampliamente distribuidas por todo el cuerpo, pero sobre todo en los epitelios del riñón, los glóbulos rojos de la sangre, el pulmón y en las células de secreción tales como las glándulas salivales y plexo coroideo [19]. Hay dos principales acuaporinas en el SNC: AQP1 (Fig.1) y la AQP4 (Fig.2). La AQP1 se encuentra en la membrana apical del plexo coroideo (Fig.1)

[10,28,32]. Aparece poco después de que se empiece el desarrollo embrionario del plexo coroideo [16,17] y se localiza en la membrana apical. Con el envejecimiento, los niveles de AQP1 en el epitelio coroideo puede reducirse [24]. La AQP1 también está presente en otros tejidos como los glóbulos rojos de la sangre, las glándulas salivales, el músculo cardíaco y los riñones. Estos hallazgos parecen consistentes entre las especies, pero recientemente [1] se ha demostrado que existe una distribución más amplia de AQP1 en primates no humanos, incluyendo los astrocitos de la sustancia blanca, a lo largo de las células de Schwann y en el nervio oculomotor y trigemino, así como en las neuronas en la superficie de los vasos sanguíneos piales. La AQP4 (Fig.2) se encuentra en el pie de astrocitos rodeando los capilares en el sistema nervioso central, así como a lo largo de la membrana basolateral de las células endimarias ventriculares [11-15].

### Desarrollo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentra en los ventrículos cerebrales y rodeando todo el sistema nervioso central en el espacio subaracnoideo, el LCR se produce principalmente en los plexo coroideos, aunque en las edades tempranas una parte importante se produce en las vías menores [7] y su composición depende de los PC y otros órganos y estructuras circunventriculares [3-5,39].

La identificación de una proteína de canal de agua en la membrana apical del epitelio del plexo coroideo ha generado interés en su papel en la producción de LCR y, por tanto, los trastornos de la circulación del LCR. Mientras que la AQP1 parece contribuir a la producción de LCR, su papel en la fisiopatología de la hidrocefalia no ha sido bien estudiado. Por otro lado, los estudios que demuestran un papel para AQP4 en relación con el edema cerebral en los tumores, los traumatismos y los accidentes cerebrovasculares, así como la observación de que una pequeña proporción de ratones mutantes carentes de AQP4 desarrollan hidrocefalia, también ha generado interés en el papel de AQP4 en los trastornos de la circulación del LCR [15].

#### *Acuaporina 1 en la hidrocefalia*

Como expresión de la respuesta de la AQP1 a los cambios de presión en el LCR es importante para determinar un posible uso terapéutico de estos canales de membrana [23], examinado la AQP1 en ratas con hidrocefalia inducida por inyección de kaolín en la cisterna magna. En este modelo crónico de hidrocefalia, Las proteínas que conforman la AQP1 y del ARNm que codifica para ella se mantuvieron sin cambios en comparación con los controles, tanto 4 semanas y como 9 meses después de la inducción de la hidrocefalia. Sin embargo, en este estudio, el plexo coroideo no fue

estudiado aisladamente, sino que se estudió un homogeneizado del cerebro completo. Se ha estudiado la expresión de la AQP1 y la localización en el plexo coroideo de ratones adultos con una hidrocefalia inducida mediante inyección de kaolín. Se observó que la inmunoreactividad de AQP1 en hidrocefalos inducidos no presentaba diferencias frente a los que se les había inyectado una solución salina a los 3 y 5 días después de la inyección de kaolín, aunque no parece haber ningún cambio en el nivel general de AQP1. En la reacción inmunohistoquímica para la AQP1 del plexo coroideo, se observaron variaciones en la inmunoreactividad entre los hidrocefalos inducidos y los de tipo salvaje, el marcaje para AQP1 en hidrocefalos se localizó en el citoplasma conformando vesículas en comparación con los ratones control, donde la expresión se encontraba en la superficie apical. Los cambios en la localización de la AQP1 se asociaron con otros cambios ultraestructurales como la reducción en el número de microvellosidades, que se hacen más cortas y se hinchan, aparecen en el citoplasma endosomas y lisosomas, además de hendiduras intercelulares. Además, la mayor parte de los trabajos apunta a que hay una baja expresión de AQP1 en plexo coroideo en los modelos animales de hidrocefalia, como efecto compensatorio para disminuir la producción de LCR [15,18,43].

#### *AQP 4 en la Hidrocefalia*

La AQP4 se encuentra principalmente en los pies de los astrocitos y en las membranas basolaterales de las células endimarias, así se ha señalado que la expresión se AQP4 estaba ausente en ratas no hidrocefálicas H-Tx con un día de edad [6,27,28,35-37,41]. La expresión de AQP4 se describió por primera vez en la corteza cerebral y en el epéndimo en la primera semana de edad. Posteriormente, también fue vista en regiones de la corteza subpial, en la zona periventricular y en los pies de los astrocitos rodeando los vasos cerebrales a 4 y 8 semanas de edad. Estos autores sugieren que este cambio en la expresión de la AQP4 refleja los cambios producidos en la circulación del LCR que se produce en los recién nacidos. Existen algunos artículos contradictorios en estudios con ratones mutantes carentes de AQP4 en relación al tamaño ventricular y a la dinámica del LCR. Manley y cols. [21] publicaron que no existían diferencias en los cerebros de ratones mutantes carentes AQP4 de los de tipo salvaje, además no se modificó la presión intracraneal. Sin embargo, se informó [20] que la mayoría de los ratones carentes de AQP4 demostraron menor tamaño ventricular, reducción de la producción de LCR y el aumento del contenido de agua cerebral en comparación con ratones de tipo salvaje. Estos autores también llegaron a la conclusión de que la AQP4 fue importante para mantener la integridad de las membranas endimarias en ratones.

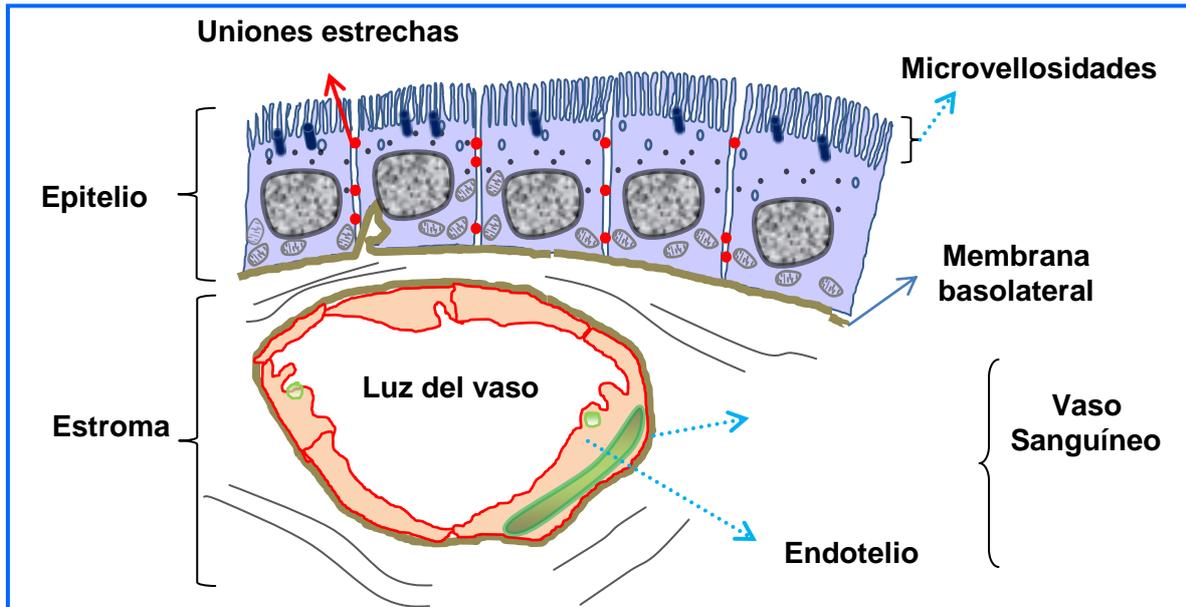


Fig.1 Representación esquemática de la estructura y componentes del plexo coroideo. acuaporina-1

La función principal de AQP4 en la hidrocefalia parece ser un mecanismo compensatorio. Se habla [23] de un aumento de ARNm de AQP4 en ratas 4 semanas y también 9 meses después de la inducción de la hidrocefalia por inyección de kaolín. También se ha descrito [41] que la expresión de AQP4 incrementaba notablemente a las 8 semanas de edad, en ratas H-Tx espontáneamente hidrocefálicas en comparación con ratas H-Tx no-hidrocefálicas. Estos autores [23] sugieren que el aumento de la AQP4 se produce como un mecanismo de compensación de la hidrocefalia mediante el aprovechamiento de una vía alternativa para la reabsorción del LCR.

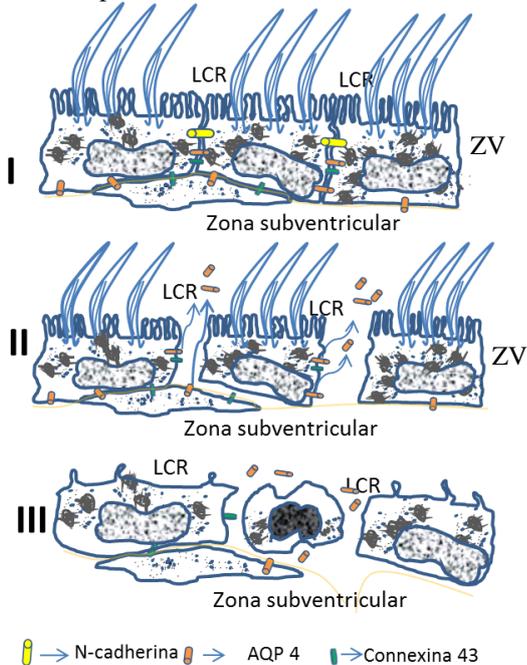


Fig.2 Representación esquemática de la Zona ventricular (ZV).

El hallazgo de un aumento de la expresión AQP4 en diferentes modelos de la hidrocefalia se ha interpretado como un mecanismo de compensación que permite la absorción de LCR por el parénquima vía transependimaria. Esta hipótesis fue probada por Bloch y cols. [2] los cuales han estudiado el desarrollo de hidrocefalia después de la inyección de caolín en la cisterna magna en ratones mutantes carentes de AQP4 y tipo salvaje de manera que el grado de dilatación ventricular y la presión intracraneal fueron significativamente mayores en los ratones carentes de AQP4 frente a los ratones de tipo salvaje a los 3 y 5 días después de la inyección de kaolín. Además, hubo un aumento del 3.2% del contenido en agua en el parénquima cerebral en ambos ratones tanto en el de tipo salvaje como en los ratones carentes de AQP4 a los 3 días posteriores de la inyección de caolín frente a los niveles basales [2]. Este incremento se interpretó como evidencia de que la hidrocefalia provocó un incremento de fluido en el parénquima. Estos autores también examinaron la importancia relativa de la AQP4 asociada a los pies de los astrocitos frente a la asociada a la membrana basolateral de las células ependimarias en condiciones de hidrocefalia [2]. De acuerdo con sus modelos, la AQP4 asociada a los pies astrocíticos fue más importante que la asociada al epéndimo. Cabe señalar que el epéndimo es con frecuencia interrumpido en la hidrocefalia, sobre todo en la zona frontal y en los cuernos occipitales donde deformaciones generalmente son mayores [31]. También, diferentes autores [6,38,42] han diferenciado etapas en la hidrocefalia, una primera etapa como comunicante y una segunda como hidrocefalia no-comunicante. Describiendo que la hidrocefalia en su primera etapa, la comunicante, presentaba una denudación del epéndimo y así la AQP4 (Fig.2) pasaba desde los pies de los astrocitos

en la zona subventricular al LCR, y en la segunda etapa la no-comunicante se produciría la obstrucción (normalmente del acueducto de Silvio) y se formaba y además una pseudo-cicatriz que tapizaría la zonas denudadas de epéndimo [6,8,30].

### Conclusiones

A día de hoy, no existen muchos estudios que relacionen la hidrocefalia con las AQP1 y AQP4, y casi todos ellos se han llevado a cabo en modelos animales y pocos en humanos; la mayoría de los estudios indican que hay una regulación a la baja de la expresión de AQP1 en plexo coroideo en los modelos animales de hidrocefalia, como efecto compensatorio para disminuir la producción de LCR. Por otro lado, se han observado incrementos de la AQP4 en la barrera hematoencefálica, en la zona ventricular y en el LCR que podrían también ser mecanismos compensatorios de la hidrocefalia. Por tanto, será necesario hacer más estudios sobre las variaciones de AQP1 y 4 para confirmar en humanos estos mecanismos de regulación.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por los proyectos siguientes: proy. N° 01/10 de la Fundación Canaria Instituto de Investigación y Ciencias (INIPRO) y proy. N° 2013/0001341 de la Universidad de La Laguna (ULL).

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Arciénega II, Brunet JF, Bloch J, Badaut J Cell locations for AQP1, AQP4 and 9 in the non-human primate brain. *Neuroscience*. 2010;167(4):1103-14
2. Bloch O, Auguste KI, Manley GT, Verkman AS Accelerated progression of kaolin-induced hydrocephalus in aquaporin-4-deficient mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006 Dec;26(12):1527-3
3. Carmona-Calero EM, González-Marrero I, González-Toledo JM, Castañeyra-Ruiz A, De Paz-Carmona H, Castañeyra-Ruiz L, Fernández-Rodríguez P, Ruiz-Mayor ML, Castañeyra-Perdomo A. Reissner's fibre proteins and p73 variations in the cerebrospinal fluid and subcommissural organ of hydrocephalic rat. *Anat Histol Embryol*. 2009;38(4):282-5
4. Castañeyra-Perdomo A, Carmona-Calero E, Meyer G, Pérez-González H, Pérez-Delgado MM, Marrero-Gordillo N, Rodríguez S, Rodríguez EM Changes in the secretory activity of the subcommissural organ of spontaneously hypertensive rats. *Neurosci Lett*. 1998;246(3):133-6.
5. Castañeyra-Perdomo A, Meyer G, Heylings DJ Early development of the human area postrema and subfornical organ. *Anat Rec*. 1992; 232: 612-9
6. Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, González-Toledo JM, Castañeyra-Ruiz A, de Paz-Carmona H, Castañeyra-Perdomo A, Carmona-Calero EM. Aquaporin-4 expression in the cerebrospinal fluid in congenital human hydrocephalus." *Fluids Barriers CNS*, vol. 10:18, 2013.
7. Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, González-Toledo JM, Castañeyra M, de Paz-Carmona H, Castañeyra-Ruiz A, Carmona-Calero EM, Castañeyra-Perdomo A. La Hidrocefalia Congénita. Consideraciones sobre las vías menores de producción y reabsorción del líquido cefalorraquídeo. *Majorensis*. 2012; 8: 14-20.
8. Dominguez-Pinos MD, Paez P, Jiménez AJ, Weil B, Arraez MA, Perez-Figares JM, Rodriguez EM: Ependymal denudation and alterations of the subventricular zone occur in human fetuses with a moderate communicating hydrocephalus. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:595-604
9. Filippidis AS, Kalani MY, ReKate HL: Hydrocephalus and aquaporins: the role of aquaporin-4. *Acta Neurochir Suppl* 2012, 113:55-58.
10. González-Marrero I, Castañeyra-Ruiz L, González-Toledo JM, Castañeyra-Ruiz A, de Paz-Carmona H, Castro R, Hernandez-Fernaund JR, Castañeyra-Perdomo A, Carmona-Calero EM. High blood pressure effects on the blood to cerebrospinal fluid barrier and cerebrospinal fluid protein composition: a two-dimensional electrophoresis study in spontaneously hypertensive rats *Int J Hypertens*. 2013;2013:164653.
11. Johanson C, McMillan P, Palm D, Stopa E, Doberstein C, Duncan JA: Volume transmission-mediated protective impact of choroid plexus-CSF growth factors on forebrain ischemic injury. In *Blood-Spinal Cord and Brain Barriers in Health and Disease* Edited by: Sharma H, Westman J. San Diego: Academic Press; 2003:361-384.
12. Johanson C: The choroid plexus. In *Encyclopedia for Neuroscience Volume 1*. Edited by: Adelman G. Boston: Birkhauser; 1999:384-387.
13. Johanson, C. E. Tissue Barriers: Diffusion, bulk flow and volume transmission of proteins and peptides within the brain. In Audus, K. L., and Raub, T. J. (eds.), *Pharmaceutical Biotechnology 5: Biological Barriers to Protein Delivery*, Plenum, New York, 1993 pp. 467-486.
14. Johanson, C. E. Ventricles and cerebrospinal fluid. In Michael Conn, P. (ed.), *Neuroscience in Medicine*, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1995: pp. 171-196.
15. Johanson, C.E. and Woodbury, D.M. (1974) Changes in CSF flow and extracellular space in the developing rat. In A. Vernadikis and N.

- Weiner (eds.), *Drugs and the Developing Brain*. New York: Plenum Press.
16. Johanson, C.E., Duncan, J.A.I.I.I., Klinge, P.M., Brinker, T., Stopa, E.G., Silveberg, G.D. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008 5, 10.
  17. Johansson PA, Dziegielewska KM, Ek CJ, Habgood MD, Møllgård K, Potter A, Schuliga M, Saunders NR. Aquaporin-1 in the choroid plexuses of developing mammalian brain. *Cell Tissue Res.* 2005 Dec;322(3):353-64
  18. Johnsson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995 9:694-699.
  19. Kalani MY, Filippidis AS, ReKate HL. Hydrocephalus and aquaporins: the role of aquaporin-1. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;113:51-4.
  20. King LS, Agre P: Pathophysiology of the aquaporin water channels. *Ann Rev Physiol* 1996, 58:619-648
  21. Li X, Kong H, Wu W, Xiao M, Sun X, Hu G: Aquaporin-4 Maintains ependymal integrity in adult mice. *Neuroscience* 2009, 162:67-77.
  22. Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Filiz F, Bollen AW, Chan P, Verkman AS. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med.* 2000 Feb;6(2):159-63.
  23. Martínez-Peña y Valenzuela I, Carmona-Calero EM, Pérez-González H, Ormazabal-Ramos C, Fernández-Rodríguez P, González-Marrero I, Castañeyra-Perdomo A, Ferres-Torres R. Alterations of the cerebrospinal fluid proteins and subcommissural organ secretion in the arterial hypertension and ventricular dilatation. A study in SHR rats. *Histol Histopathol.* 2006 Feb;21(2):179-85.
  24. Mao X, Enno TL, Del Bigio MR: Aquaporin 4 changes in rat brain with severe hydrocephalus. *Eur J Neurosci* 2006, 23:2929-2936.
  25. Masseguin C, S. LePanse, B. Corman, J.M. Verbavatz, J. Gabrion. Aging affects choroidal proteins involved in CSF production in Sprague-Dawley rats *Neurobiology of Aging.* 2005 26: 6:917-927.
  26. Masseguin, C., Mani-Ponset, L., Herbute, S., Tixier-Vidal, A. and Gabrion, J. (2001) Persistence of tight junctions and changes in apical structures and protein expression in choroid plexus epithelium of rats after short-term head-down tilt. *J Neurocytol* 30: 365-377.
  27. Nicchia GP, Srinivas M, Li W, Brosnan CF, Frigeri A, Spray DC: New possible roles for aquaporin-4 in astrocytes: cell cytoskeleton and functional relationship with connexin43. *FASEB J* 2005, 19:1674-1676.
  28. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP: Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 1997, 17:171-180.
  29. Oshio K, Song Y, Verkman AS, Manley GT. Aquaporin-1 deletion reduces osmotic water permeability and cerebrospinal fluid production. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;86:525.
  30. Páez P, Bátiz LF, Roales-Buján R, Rodríguez-Pérez LM, Rodríguez S, Jiménez AJ, Rodríguez EM, Pérez-Fígares JM: Patterned neuropathologic events occurring in hyh congenital hydrocephalic mutant mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007, 66:1082-1092.
  31. Peña A<sup>1</sup>, Harris NG, Bolton MD, Czosnyka M, Pickard JD. Communicating hydrocephalus: the biomechanics of progressive ventricular enlargement revisited. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;81:59-6
  32. Praetorius J, Nielsen S. Distribution of sodium transporters and aquaporin-1 in the human choroid plexus. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006 Jul;291(1):C59-67.
  33. Preston, J.E. (2001) Ageing choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Microsc. Res. Tech.* 52: 31-7.
  34. Preston, J.E., Dyas, M. and Johanson, C.E. (1993) Development of chloride transport by the rat choroid plexus, in vitro'. *Brain Res.* 624: 181-7.
  35. Rash JE, Yasumura T, Dudek FE, Nagy JI: Cell-specific expression of connexins and evidence of restricted gap junctional coupling between glial cells and between neurons. *J Neurosci* 2001, 21:1983-2000.
  36. Rash JE, Yasumura T, Hudson CS, Agre P, Nielsen S: Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:11981-11986.
  37. Rash JE, Yasumura T: Direct immunogold labeling of connexins and aquaporin-4 in freeze-fracture replicas of liver, brain, and spinal cord: factors limiting quantitative analysis. *Cell Tissue Res* 1999, 296:307-321.
  38. Roales-Bujan R, Paéz P, Guerra M, Rodríguez S, Vío K, Ho-Plagaro A, García-Bonilla M, Rodríguez-Pérez LM, Domínguez-Pinos MD, Rodríguez EM, Pérez-Fígares JM, Jiménez AJ: Astrocytes acquire morphological and functional characteristics of ependymal cells following disruption of ependyma in hydrocephalus. *Acta Neuropathol* 2012, 124:531-546
  39. Rodríguez EM, Guerra MM, Vío K, González C, Ortloff A, Bátiz LF, Rodríguez S, Jara MC, Muñoz RI, Ortega E, Jaque J, Guerra F, Sival DA, den Dunnen WF, Jiménez AJ, Domínguez-Pinos MD, Pérez-Fígares JM, McAllister JP, Johanson

- C A cell junction pathology of neural stem cells leads to abnormal neurogenesis and hydrocephalus *Biol Res.* 2012;45(3):231-42.
40. Saboori AM, Smith BL, Agre P. Polymorphism in the Mr 32,000 Rh protein purified from Rh(D)-positive and -negative erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988 Jun;85(11):4042-5
41. Shen XQ, Miyajima M, Ogino I, Arai H: Expression of the water-channel protein aquaporin 4 in the H-Tx rat: possible compensatory role in spontaneously arrested hydrocephalus. *J Neurosurg* 2006, 105:459-464.
42. Sival DA, M. Guerra, den Dunnen WF, Bátiz LF, Alvial G, Castañeyra-Perdomo A, Rodríguez EM: Neuroependymal denudation is in progress in full-term human foetal spina bifida aperta. *Brain Pathol* 2011, 21:163-179.
43. Tirapelli DP, Lopes Lda S, Lachat JJ, Colli BO, Tirapelli LF Ultrastructural study of the lateral ventricle choroid plexus in experimental hydrocephalus in Wistar rats. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65:974-7.