

## La Hidrocefalia Congénita. Consideraciones sobre las vías menores de producción y reabsorción del líquido cefalorraquídeo

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

1- Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, La Laguna. Tenerife. Islas Canarias. España.

2- Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, La Laguna. Tenerife. Islas Canarias. España.

3- Instituto de Investigación y Ciencias de Puerto del Rosario, Fuerteventura. Islas Canarias. España.

\*Correspondencia: Leandro Castañeyra-Ruiz. [lcastane@ull.es](mailto:lcastane@ull.es)

Recibido 08-septiembre-2012; revisado 18-septiembre-2012; aceptado 26-septiembre-2012

### Resumen

#### La Hidrocefalia Congénita. Consideraciones sobre las vías menores de producción y reabsorción del líquido cefalorraquídeo.

La hidrocefalia es una activa distensión del sistema ventricular cerebral debido a un mal funcionamiento en cualquier lugar del flujo del líquido cefalorraquídeo, ya sea en los puntos de producción, dentro de los ventrículos o bien en los puntos de absorción en el sistema circulatorio.

La hidrocefalia puede ser a su vez congénita o adquirida. La hidrocefalia congénita se halla presente al nacer y puede ser ocasionada por influencias ambientales durante el desarrollo del feto o por predisposición genética. La hidrocefalia adquirida se desarrolla en el momento del nacimiento o en un momento posterior. Este tipo de hidrocefalia puede afectar a las personas de todas las edades y estar ocasionada por una lesión o una enfermedad, por problemas infecciosos, parasitarios, hemorragias intraventriculares y tumores.

Todas las hidrocefalias se clasifican en función al tipo de deficiencia que existe en el circuito del líquido cefalorraquídeo. Uno de los principales problemas que presenta el este circuito con respecto a la hidrocefalia congénita, es el hecho, de que durante la embriogénesis, en los recién nacidos y en la infancia temprana, este flujo no se ha desarrollado completamente de manera que el "modelo de flujo a granel" propuesto por Dandy y Blackfan, no explica el flujo del líquido cefalorraquídeo en estos casos, especialmente en la embriogénesis, donde el desarrollo funcional y la dinámica del líquido cefalorraquídeo es casi totalmente desconocida.

Será necesario profundizar en el conocimiento del circuito del líquido cefalorraquídeo en el periodo embrionario y fetal para llegar a comprender adecuadamente la fisiopatología de la hidrocefalia congénita.

#### Palabras clave:

Hidrocefalia congénita, circulación del LCR, Secreción y absorción del LCR.

### Summary

#### Congenital hydrocephalus. Considerations on the minor pathways of cerebrospinal fluid production and reabsorption.

Hydrocephalus is an active distension of the ventricular system due to a malfunction in any part of the flow of cerebrospinal fluid, either at the point of production, within the ventricles or at the point of absorption into the circulatory system.

Hydrocephalus can itself be congenital or acquired. Congenital hydrocephalus is present at birth and may be caused by environmental influences during fetal development or genetic predisposition. Acquired hydrocephalus develops at the time of birth or at a later time. This type of hydrocephalus can affect people of all ages and be caused by injury or disease, infectious problems, parasitic, intraventricular hemorrhage and tumors.

All hydrocephalus are classified according to the type of deficiency that exists in the cerebrospinal fluid circuit. One of the principal problem in this circuit regarding congenital hydrocephalus, is the fact that during embryogenesis, in infants and early childhood, this flow is not fully developed so that the "bulk flow model" proposed by Dandy and Blackfan, does not explain the flow of cerebrospinal fluid in these cases, especially in

embryogenesis, where the functional development and dynamics of cerebrospinal fluid is almost completely unknown.

It will be need a deeper knowledge of the cerebrospinal fluid circuit in the embryonic and fetal period to reach properly understand the pathophysiology of congenital hydrocephalus.

#### **Keywords**

Congenital hydrocephalus, CSF circulation, secretion and absorption of CSF.

#### **Introducción**

##### **Hidrocefalia**

La hidrocefalia es una excesiva acumulación de líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro de la cavidad craneal acompañada de una expansión de los ventrículos cerebrales. Su origen se debe a una alteración en la formación, circulación o reabsorción del LCR. El nombre proviene del griego *hydor* ('agua') y *cephali* ('cabeza'). Puede ser una patología de origen congénito o adquirido, y con carácter comunicante o no comunicante, atendiendo a si existe o no un bloqueo en la circulación del LCR a lo largo de los conductos ventriculares [36].

El profesor Walter Dandy estudió la fisiopatología de la hidrocefalia con la finalidad de desarrollar tratamientos para esta enfermedad. Basándose en estos estudios, clasificó la hidrocefalia en "comunicante" y "no comunicante" [10]. Esta clasificación derivó de la propia técnica que Dandy utilizó para la comprensión de esta enfermedad.

Walter Dandy definió la hidrocefalia como:

1-"Comunicante" en aquellos casos en los que inyectaba un tinte en los ventrículos laterales y era capaz de recuperarlo en el espacio subaracnoideo espinal, confirmando que existía un movimiento del líquido entre los ventrículos y el espacio subaracnoideo.

2-"No comunicante" a aquellos casos en los que no era capaz de recuperar el tinte en el espacio subaracnoideo espinal no existiendo comunicación entre los ventrículos y el espacio subaracnoideo.

Según este modelo, las hidrocefalias no comunicantes son aquellas que presentan una obstrucción en algunas de las siguientes estructuras; el agujero de Monro, el acueducto de Silvio o en los orificios de Luschka y Magendie (Fig1).

La hidrocefalia comunicante se presenta secundaria a; una obstrucción en el espacio subaracnoideo en la convexidad del cráneo, que impide que el LCR se absorba en los corpúsculos de Pacchioni, una obstrucción en los corpúsculos de Pacchioni, que bloquea la absorción del LCR y a la sobre producción de LCR por parte de los plexos coroideos [44] (Fig1).

En 1949, Russell propuso una nueva clasificación que agrupaba la hidrocefalia en dos grupos; "Obstructiva" o "no obstructiva" [41]. La diferencia

con el modelo de Dandy estriba en que no se centra únicamente en clasificar las hidrocefalias en función de si existe una obstrucción entre los ventrículos y el espacio subaracnoideo, sino que tiene en cuenta que la obstrucción se puede producir en cualquier región de las principales vías del LCR, incluyendo los corpúsculos de Pacchioni en el espacio subaracnoideo, de modo que la causa o condición para la hidrocefalia no obstructiva se limita a la sobre producción de líquido cefalorraquídeo por los plexos coroideos o a la mala absorción por parte de los senos venosos.

Actualmente la hidrocefalia se define, como una activa distensión del sistema ventricular cerebral debido a un mal funcionamiento en cualquier lugar del flujo del líquido cefalorraquídeo, ya sea en los puntos de producción, dentro de los ventrículos o bien en los puntos de absorción en el sistema circulatorio. [38]

En función a esta definición, se ha propuesto una clasificación que presenta al igual que en los modelos de anteriores, dos opciones:

-La sobreproducción de LCR, debida a una anómala hiperactividad de los plexos coroideos, (ejemplo papiloma en los plexos coroideos) [39]

-Deficiencias en el circuito del LCR debidas a obstrucciones en el foramen de Monro, el acueducto de Silvio, los orificios de Luschka y Magendie, las granulaciones aracnoideas, u otros puntos de absorción [39]

La hidrocefalia puede ser a su vez congénita o adquirida. La hidrocefalia congénita se halla presente al nacer y puede ser ocasionada por influencias ambientales durante el desarrollo del feto o por predisposición genética. La hidrocefalia adquirida se desarrolla en el momento del nacimiento o en un momento posterior. Este tipo de hidrocefalia puede afectar a las personas de todas las edades y estar ocasionada por una lesión o una enfermedad, por problemas infecciosos, parasitarios, hemorragias intraventriculares y tumores. [26]

##### **Hidrocefalia congénita**

La hidrocefalia congénita es la acumulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el sistema ventricular del cerebro que está presente en el nacimiento, probablemente por inicio *in utero*, esto provoca un aumento en el volumen de los ventrículos laterales mayor a 15 milímetros (> 15 mm) [40]. La acumulación de líquido puede incrementar el perímetro cefálico del niño en más de dos desviaciones estándares sobre la media para la edad gestacional y produce una presión creciente en el cerebro del recién nacido que lo daña, por lo que ocasiona secundariamente una pérdida de las habilidades físicas y mentales. La hidrocefalia congénita se detecta al nacer y puede deberse a influencias ambientales durante el desarrollo del feto o a predisposición genética. En la Tabla I se

recogen las causas más frecuentes de hidrocefalia congénita. [26]

La hidrocefalia congénita en humanos tiene una incidencia de 3-4 de cada 1000 nacimientos. Sin embargo el 50% de los pacientes con hidrocefalia la desarrollan en el primer mes de vida [13, 23,46] Se trata de una enfermedad grave, que cuando no es tratada puede conducir a la muerte por herniación amigdalina secundaria a la elevación de la presión intracraneal con la compresión del tronco cerebral y paro respiratorio posterior. Su único tratamiento es sintomático y consiste en la derivación del LCR para aliviar la presión encefálica. El tratamiento y manejo de pacientes con hidrocefalia ha sido uno de las mayores contribuciones a la neurociencia moderna [50]

### **Líquido cefalorraquídeo**

El LCR es la parte más importante del fluido extracelular del sistema nervioso central (SNC) y la regulación adecuada de su composición es de vital importancia para el adecuado funcionamiento del cerebro [20,37] El LCR tiene un número de importantes funciones. Se trata de un medio fisiológico para el cerebro y provee un soporte mecánico en el que el cerebro flota en el LCR, lo que reduce su peso efectivo [43]

Los principales espacios en el cerebro donde está LCR son los ventrículos laterales, el 3er ventrículo, y el cuarto ventrículo. Los ventrículos laterales están conectados a través del foramen de Monro con el tercer ventrículo. El tercer ventrículo está rodeado por el tálamo, el hipotálamo, la comisura anterior y posterior, los cuerpos mamilares, núcleos del tuber, el fornix y el cuerpo calloso. El 3er ventrículo se conecta con el cuarto ventrículo por el acueducto de Silvio o acueducto del mesencéfalo. El cuarto ventrículo es el último de los espacios interiores del cerebro, se conecta a través de 3 agujeros (dos laterales a los agujeros Luschka y uno medial el agujero de Magendi) con los espacios exteriores [11,22] El LCR fluye en el espacio subaracnoideo, que se encuentra entre el aracnoides y la pía-madre [8] Fig1

### **Circulación del LCR**

Tradicionalmente se ha utilizado el Modelo de flujo a Granel “bulk flow model” para explicar el movimiento del LCR entre los distintos compartimentos, [9] el cuál fue aceptado generalmente en los años 60, basándose principalmente en dos observaciones: que las granulaciones de Pacchioni podrían actuar como válvulas, [48] y que después de 24 horas de haber introducido isótopos radioactivos, en los ventrículos laterales la máxima acumulación se encontraba también en las granulaciones de Pacchioni [12].

EL “modelo de Flujo a Granel” define las vías principales de producción, circulación y absorción del líquido cefalorraquídeo (Fig.1), sin embargo existen “vías menores” (Fig. 2) que intervienen en

la producción y absorción del líquido cefalorraquídeo. A continuación se describe la circulación del líquido cefalorraquídeo teniendo en cuenta tanto las vías principales como las vías menores.

El LCR se produce en mayor medida por los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales, en un proceso que consume energía y que denota que el líquido es más que un simple trasudado del plasma (Fig.1), y en bastante menor medida se produce en los capilares subependimarios de los ventrículos, en el espacio subaracnoideo, en los capilares pioaracnoideos y en las arterias parenquimales (Fig.2) [30].

Desde su lugar de producción, el LCR circula por los ventrículos laterales, hasta llegar al tercer ventrículo a través de los agujeros de Monro, del tercer ventrículo pasa al cuarto ventrículo por el acueducto de Silvio. Posteriormente, a través del agujero de Magendie, llega a la cisterna magna y continúa por el espacio subaracnoideo, circulando en sentido descendente por la porción dorsal de la médula espinal y ascendente por la ventral hasta llegar a las cisternas del espacio subaracnoideo de la base del cráneo [27]. Otra ruta desde el cuarto ventrículo, es a través de los agujeros de Lushka a las cisternas del ángulo pontocerebeloso, y de allí, al resto de cisternas subaracnoideas de la base del craneo. Desde éstas pasa al espacio subaracnoideo de la convexidad del encéfalo y a sus lugares de absorción, fundamentalmente las granulaciones aracnoideas en contacto con los senos venosos donde pasa a la circulación venosa (Fig.1) [7]. En menor medida, el LCR se absorbe en las venas subependimarias, en las venas leptomenígeas, en los canales linfáticos del espacio perineural, e incluso en el sistema venoso profundo de los plexos coroideos (Fig.2) [30].

La producción de líquido cefalorraquídeo por las vías extracoroideas, o vías menores, es cuantitativamente muy importante. [28] según diversos autores [33,35] aproximadamente el 30% de la producción total del LCR es secretado por el epéndimo ventricular, aunque lo más aceptado es considerar la producción extracoroidea entre un 10 y un 30% de la producción total en humanos [6]

La circulación del LCR se debe a varios factores, como la existencia de un gradiente de presión entre los diferentes lugares por los que circula, la presión hidrostática del LCR, los movimientos de los cilios de las células ependimarias y la fuerza pulsátil intermitente ejercida por la sangre en los plexos coroideos [11, 49].

La velocidad de producción del LCR en condiciones normales oscila entre 0,3 y 0,4 ml/min, cada 6 h se renuevan de entre 150 a 160ml de LCR que es el volumen normal que posee una persona y para que este volumen se mantenga constante debe permanecer un equilibrio entre la producción y la absorción [45].

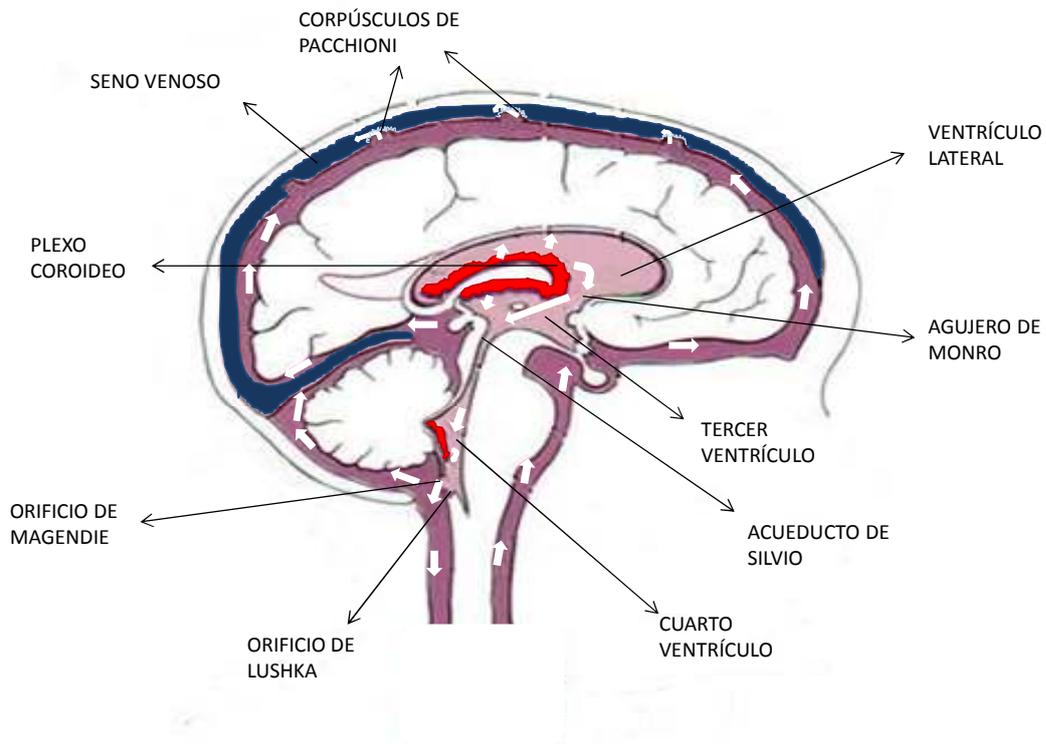


Fig 1 Vía primaria de producción, circulación y absorción del LCR (flechas blancas)

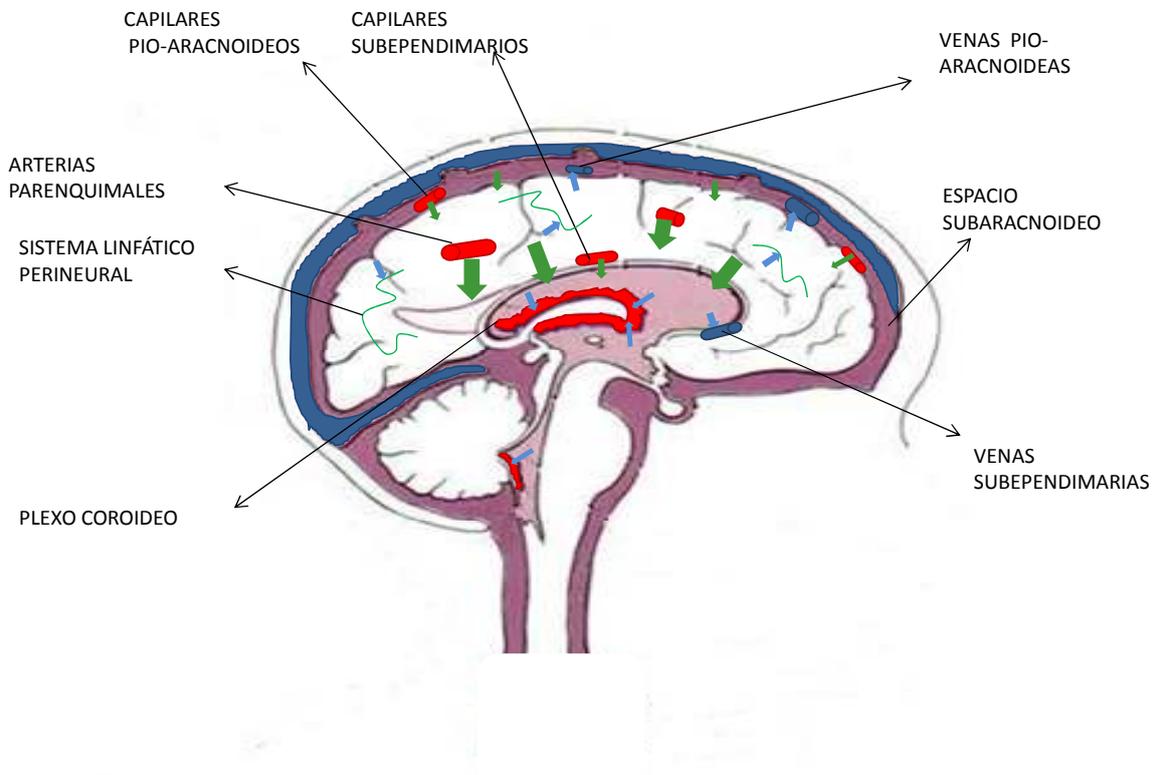


Fig 2 vías secundarias de producción (flechas verdes) y absorción (flechas azules) del LCR

las veinte semanas, la membrana aracnoidea y la duramadre. [24]

### **Desarrollo ontogénico del circuito del Líquido Cefalorraquídeo.**

Los procesos ontogénicos más importantes y determinantes para el desarrollo de la circulación del LCR son los siguientes:

- El desarrollo de los plexos coroideos como agente productor de LCR [10]
- La formación del órgano subcomisural, como agente secretor que impide el cierre del acueducto de Silvio [34]
- La perforación del 4º ventrículo. [26]
- La formación de los espacios subaracnoideos. [26]

Junto con el proceso de maduración neuronal del SNC las vías de circulación del LCR se empiezan a desarrollar con la formación del plexo coroideo en el primitivo lumen ventricular. Los diferentes plexos coroideos aparecen durante el desarrollo en el mismo orden en cada una de las especies de mamíferos estudiadas; primero se forman los plexos coroideos del 4º ventrículo, a continuación se forman los plexos coroideos de los ventrículos laterales y por último se forman los del 3º ventrículo [50].

Según O'Rahilly y Müller [29] y Otani y Tanaka [32] los plexos aparecen por primera vez en el Humano en la Fase 18-19 del desarrollo embrionario en el cuarto ventrículo, a continuación aparecen en la fase 20 en los ventrículos telencefálicos y por último en la fase 21 aparecen en el tercer ventrículo.

De acuerdo a Butler y Juurlink (1987) [4], la fase 18-19 corresponde con los días 45-48 de gestación, la fase 20 corresponde con el día 50 y la fase 21 corresponde con el día 54 en el desarrollo humano.

En el mismo periodo de la formación de los plexos coroideos, entre la 7ª y la 8ª semana de gestación, se ha descrito la formación del órgano subcomisural [5], el cual está íntimamente relacionado con la obstrucción del acueducto de Silvio en las hidrocefalias congénitas [34].

Brocklehurst [3], señaló que a partir de la 8ª semana de gestación, justo después de la diferenciación del primer plexo coroideo, se abre el techo del cuarto ventrículo. Osaka y cols. [31] observaron que la formación de un espacio meníngeo, (posteriormente espacio subaracnoideo) se producía mucho más temprano, en la cuarta semana de gestación. También sugirieron que la formación del espacio subaracnoideo no dependía de la fuerza de expansión producida por el empuje de la secreción de LCR en la vía mayor, ya que en este momento del desarrollo embrionario, la función secretora del plexo coroideo todavía no se había desarrollado. Por otro lado, Lemire y cols. [23] observaron que las meninges primitivas comienzan a aparecer a las 8 semanas de gestación, pudiéndose diferenciar a

### **Cuerpo del trabajo**

Uno de los principales problemas que presenta el circuito de las vías principales con respecto a la hidrocefalia congénita, es el hecho, de que durante la embriogénesis, en los recién nacidos y en la infancia, la dinámica del líquido cefalorraquídeo todavía no se ha desarrollado completamente de manera que el "modelo de flujo a granel" propuesto por Dandy y Blackfan, [9] no explica el flujo del LCR en estos casos, especialmente en la embriogénesis, donde el desarrollo funcional de la dinámica del líquido cefalorraquídeo es casi totalmente desconocida. [30]

En cuanto a los puntos de absorción del LCR, se ha observado que no existen los corpúsculos de Pacchioni en numerosos mamíferos de pequeño tamaño como son; el ratón, la rata, el conejo y el gato, ni siquiera en la vida adulta [18]. En grandes mamíferos y humanos, los corpúsculos de Pacchioni aparecen después del nacimiento o justo antes de nacer, como vellosidades microscópicas, [16], pero su actividad como ruta de absorción de LCR comienza a edades más avanzadas [47].

Como se ha citado anteriormente, las vellosidades aracnoideas son estructuras microscópicas, y, hasta la formación de los corpúsculos de Pacchioni, que son prominentes estructuras anatómicas, pasan varios años, de hecho, la primera evidencia radiológica de la presencia de los corpúsculos de Pacchioni generalmente se observa a los siete años de edad, y se continúan desarrollando progresivamente hasta los 20 años [17], por ello el desarrollo de los corpúsculos de Pacchioni ha sido utilizado como criterio para el conocimiento de la edad [1]. La reabsorción del LCR por parte de los corpúsculos de Pacchioni como se entiende en el modelo de flujo a granel no es posible hasta la infancia tardía [47].

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, algunos autores [33,47], consideran que la dinámica del LCR en el periodo embrionario y fetal se mantiene mediante las vías menores de reabsorción del LCR. Estas vías, son las que mantienen la circulación normal de LCR en cerebros humanos inmaduros [33,47], y se describen de siguiente modo: a- desde los ventrículos el LCR pasa hacia el espacio intersticial, a través del epéndimo ventricular, donde una parte es reabsorbida por las venas subependimarias, otra parte es drenada hacia el sistema linfático perineural [2, 14, 15, 25], y el resto continúa en dirección periférica y es reabsorbido por las venas pioaracnoideas [19, 21]; b- desde los ventrículos se reabsorbe a través del epitelio del plexo coroideo pasando por los

capilares fenestrados, hasta llegar al sistema venoso galénico Fig2 [18].

Otra consideración importante que habría que tener en cuenta con respecto al circuito del LCR en el periodo embrionario es que el neuroependimo es impermeable por tanto no existe un paso libre de líquido entre los ventrículos y el espacio intersticial parenquimatoso tal y como ocurre en adultos [42].

### Conclusiones

El tratamiento y manejo de pacientes con hidrocefalia ha sido una de las mayores contribuciones a la neurociencia moderna, sin embargo siguen existiendo numerosas complicaciones a la hora de tratar a estos pacientes [50]. Teniendo en cuenta que el flujo del LCR en los periodos embrionarios y fetales, es prácticamente desconocido [30]. Sería necesario profundizar en el conocimiento de la producción, reabsorción y circulación del LCR durante la vida intrauterina, para llegar a comprender adecuadamente la fisiopatología de la hidrocefalia congénita.

### Bibliografía

1. Basmajian JV: The depressions for the arachnoid granulations as a criterion of age. *Anat Rec* 1952, 112(4):843–846
2. Boulton M, Flessner M, Armstrong D, Hay J, Johnston M: Determination of volumetric cerebrospinal fluid absorption into extracranial lymphatics in sheep. *Am J Physiol* 274(1 Pt 2): R88–R96
3. Brocklehurst G: The development of the human cerebrospinal fluid pathway with particular reference to the roof of the fourth ventricle. *J Anat*. 1969, 105, 3, pp. 467-475
4. Butler H, Juurlink BHJ: *An Atlas for Staging Mammalian and Chick Embryos*. Boca Raton, FL: CRC Press. 1987
5. Castañeyra-Perdomo A, Carmona-Calero EM, Pérez-González H, Martínez-Peña Valenzuela I, Plaza-Moreno P, Ormazabal-Ramos C, González-Marrero I, Trujillano-Dorado A, Ferres-Torres R: Ontogenic development of the human subcommissural organ. *Eur J Anat*, 2004, 8 (3): 107-120
6. Cserr H: Convection of brain interstitial fluid, in: K. Shapiro, A. Marmarou, H. Portnoy (Eds.), *Hydrocephalus*, Raven Press, New York 1984, pp. 59– 68.
7. Cucchiara RF, Michenfelder JD: *Clinical Neuroanesthesia*, Churchill-Livingstone, New York. 1990
8. Cutler RWP, Page L, Galicich J, Watters GV: Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man, *Brain* 1968, 91 707– 720.
9. Dandy WE, Blackfan KD: Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and

- pathological study. *Am J Dis Child* 1914, 8:406–482
10. Dandy WE: Experimental hydrocephalus *Ann Surg* 1919, 70:129-142
11. Davson H, Segal MB: *Physiology of the CSF and Blood– Brain Barriers*, CRC Press, Boca Raton, 1996, pp. 1– 822.
12. Di Chiro G: Observation on the circulation of the cerebrospinal fluid. *Acta Radiol Diagn* 1966, 5: 988-1002.
13. Dignan P, and Warkany J: Congenital malformations: hydrocephaly. *Mental Retardation* 1974, 6, 44–83.
14. Dohrmann GJ. (1972). Cervical spinal cord in experimental hydrocephalus. *J Neurosurg* 1998, 37(5):538–542
15. Field EJ, Brierley JB: The lymphatic connections of the subarachnoid space. *Br Med J* 1948, 1:1167–1171
16. Gómez DG, DiBenedetto AT, Pavese AM, Firpo A, Hershan DB, Potts DG: X Development of arachnoid villi and granulations in man. *Acta Anat* 2004, (Basel). 111(3):247– 258
17. Grossman CB, Potts DG: Arachnoid granulations: radiology and anatomy. *Radiology* 1974, 113(1):95–100
18. Hashimoto PH: The cerebrospinal fluid as a tissue fluid of the nervous system? The route of CSF circulation and its clinical significance. *Nervous System in Children (Shoni no Noshinkei)*. 2004, 29:217–223 (JPN).
19. Hochwald GM, Boal RD, Marlin AE, Kumar AJ: Changes in regional blood-flow and water content of brain and spinal cord in acute and chronic experimental hydrocephalus *Dev Med Child Neurol Suppl* 1975, 35:42–50
20. Johanson CE: Choroid plexus–CSF circulatory dynamics: impact on brain growth, metabolism and repair. In: Totowa, C.P. (Ed.), *Neuroscience in Medicine*. The Humana Press, New Jersey, 2008, pp. 173–200.
21. Katzman R, Schimmel H, Wilson CE: Diffusion of inulin as a measure of extracellular fluid space in brain. *Proc Rudolf Virchow Med Soc City N Y* 1968, 26(Suppl):254–280
22. Keep R, Ennis SR, Betz AL: Blood–brain barrier ion transport, in: W.M. Pardridge (Ed.). *An Introduction to the Blood–Brain–Barrier: Methodology, Biology and Pathology*, University Press, Cambridge, 1998, pp. 207– 213.
23. Lemire RJ: Neural tube defects. *Jama* 1988, 259, 558–62.
24. Lemire RJ, Loeser JD, Leach RW, Alvord EC Jr Normal and abnormal development of the human nervous system. *Parper & Row, Hagerstown*, 1975 pp 283
25. Luedemann W, von Rautenfeld DB, Samii M, Brinker T: Ultrastructure of the cerebrospinal

- fluid outflow along the optic nerve into the lymphatic system. *Childs Nerv Syst* 2005, 21:96–103
26. Malagón-Valdez J: Hidrocefalia congénita. *Rev Neurol*; 42 (Supl 3) 2006, S39-44.
27. Milhorat TH: *Hydrocephalus and the Spinal Fluid*, Williams and Wilkins, Baltimore. 237 pp. 1972.
28. Milhorat TH: The third circulation revisited *J. Neurosurg* volume 42. 1975.
29. O’Rahilly R, Müller F: Ventricular system and choroid plexuses of the human brain during the embryonic period proper. *Am. J. Anatomy* 1990, 189: 285–302.
30. Oi S, Di Rocco C: Proposal of evolution theory in cerebrospinal fluid dynamics and minor pathway hydrocephalus in developing immature brain *Childs Nerv Syst* 2006, 22: 662–669
31. Osaka K, Handa H, Matsumoto S, Yasuda M: Development of the cerebrospinal fluid pathway in the normal and abnormal human embryos. *Childs Brain* 1980, 6(1):26–38
32. Otani H, Tanaka O: Development of the choroid plexus anlage and supraependymal structures in the fourth ventricular roof plate of human embryos: scanning electron microscopic observations. *Am. J. Anat.* 1988, 181: 53–66.
33. Pappenheimer JR, Heisey SR, Jordan EF, Downer JC: Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthetized goats *Am J Physiol* 1962, 203:763-774.
34. Pérez-Figarez JM, Jimenez AJ, Rodriguez EM: Subcommissural Organ, Cerebrospinal Fluid Circulation, and Hydrocephalus. *Microscopy Research and Technique* 2001, 52:591-607.
35. Pollay M, Curl F: Secretion of cerebrospinal fluid by the ventricular ependyma of the rabbit. *Am J Physiol* 1967, 213:1031.
36. Pudenz RH: The surgical treatment of hydrocephalus—An historical review. *Surg Neurol* 1981, 15:15-26.
37. Redzic ZB, Preston JE, Duncan JA, Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J: The choroid plexus–cerebrospinal fluid system: from development to aging. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2005, 71, 1–52.
38. Rekate HL: A Contemporary Definition and Classification of Hydrocephalus *MD Semin Pediatr Neurol* 2009, 16:9–15.
39. Rekate HL: The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Research* 2008, 5:2
40. Rizvi R, Anjum QJ: Hydrocephalus in children. *J Pak Med Assoc* 2005, 55: 502 7.
41. Russell DS: Observation on the pathology of hydrocephalus. Medical research council. Special report series No. 265. His Majesty’s Stationery Office, London, 1949, pp 112–113.
42. Saunders NR Liddel SA Dziegielewska KM: Barrier mechanisms in the developing brain. *Frontiers in pharmacology* 2012, vol 3:46.
43. Segal MB: Extracellular and cerebrospinal fluid. *J. Inherit. Metab.* 1993, 16, 617–638.
44. Seiff ME: Hydrocephalus. In Evans RE, ed. *Manual of neurologic practice*. Part XXII. Philadelphia:W.B. Saunders; 2003 p. 889-95.
45. Silverberg GD, Heit G, Huhn S, Jaffe RA, Chang SD, Bronte-Stewart H, Rubenstein E, Possin K, Saul TA: The cerebrospinal fluid production rate is reduced in dementia of the Alzheimer’s type. *Neurology* 2001, 57:1763-1766.
46. Stein SC, Feldman JG, Apfel S, Kohl SG, Casey G: The epidemiology of congenital hydrocephalus. A study in Brooklyn, N.Y. 1968—1976. *Child Brain* 8, 1981, 253–62.
47. Turner L: The structure of arachnoid granulations with observations on their physiological and pathological significance. *Ann R Coll Surg Engl* 1961, 29:237–264
48. Welch K, Friedman V: The cerebrospinal fluid valves. *Brain* 1960, 83: 454-69
49. Wright EM: Secretion and circulation of the cerebrospinal fluid. In: Rodriguez EM, van Greidanus Tj B, editors. *Cerebrospinal fluid (CSF). and peptide hormones*. Basel: Karger. 1982, p 4–14.
50. Zheng W, Chodobski A: *The Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier*. Chapman & Hall/CRC is an imprint of Taylor & Francis Group, 2005.