



Universidad de Valladolid

VARIACIONES ANATÓMICAS
DEL POLÍGONO DE WILLIS Y
SU RELACIÓN CON LA
PATOLOGÍA
CEREBROVASCULAR

Facultad de Medicina

Departamento de Anatomía Humana y Radiología

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO 2015-2016

Realizado por: Eva María Rodríguez Vázquez | Tutora: Isabel San José Crespo

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	2
MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
RESULTADOS.....	5
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

El polígono de Willis (PW) es un sistema circulatorio de anastomosis que irriga al cerebro y a las estructuras circundantes. Hay antecedentes en la bibliografía que relacionan las variaciones de dicho polígono con patología cerebrovascular.

Lo que se propone en este estudio es: recoger el mayor número de variaciones posibles mediante disección y observación, revisar una serie de casos relevantes descritos en la bibliografía y establecer una correlación con la patología cerebrovascular asociada a las distintas variaciones.

El número de polígonos obtenidos fueron once, junto con siete casos revisados en la literatura actual.

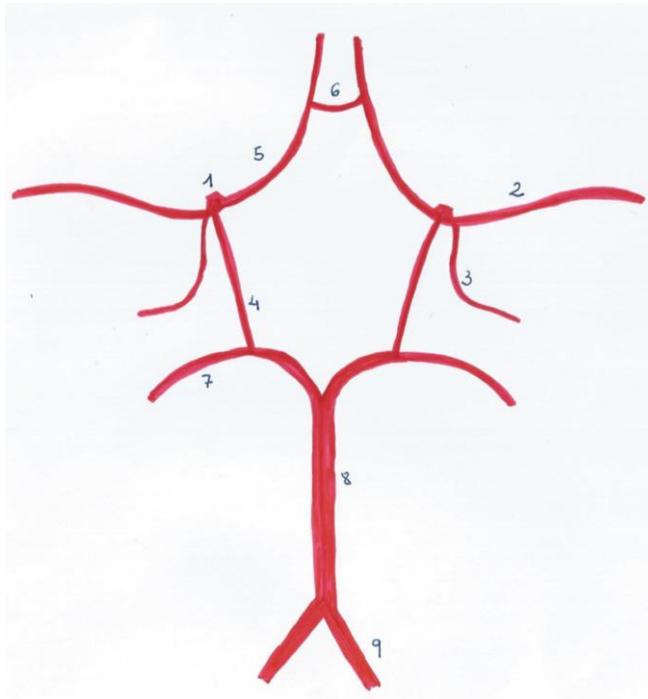
Se encontraron diez variaciones distintas que se repiten con cierta frecuencia. Aún con las limitaciones que da el tamaño de la muestra, hemos observado una gran concordancia con los trabajos revisados salvo en la frecuencia de aparición del patrón clásico. Las arterias con más variabilidad son por este orden: la Arteria Comunicante Posterior (AComP), la Arteria Comunicante Anterior (AComA) y la Arteria Cerebral Anterior (ACA). Dichas variaciones se relacionan con patología cerebrovascular: ictus talámico unilateral, riesgo añadido de ictus isquémico, aneurismas, migrañas, evolución y éxito terapéutico de trombolisis en ictus y en el clampaje carotídeo.

INTRODUCCIÓN

Las arterias que irrigan el encéfalo proceden de las arterias carótidas internas y de las arterias vertebrales. Las carótidas internas (ACI) se dividen por fuera del quiasma óptico en dos ramas terminales: cerebral anterior (ACA), cerebral media (ACM), y dos colaterales: coroidea anterior y comunicante posterior (AComP). Las arterias vertebrales (AV) penetran por el agujero magno por la cara lateral de la médula oblonga y confluyen en la línea media a nivel del surco bulboprotuberancial para formar la arteria basilar (AB). De la que divergen las arterias cerebrales posteriores (ACP) derecha e izquierda (Sahagún et al. 2004).

La unión de ambos sistemas carotídeo y vertebral forma el PW, compuesto por las siguientes arterias: AComA, ACA derecha e izquierda, ACI derecha e izquierda, AComP derecha e izquierda y ACP derecha e izquierda (Figura 1) (Alpers et al. 1963).

FIGURA 1. POLÍGONO DE WILLIS



1. *Arteria Carótida Interna*
2. *Arteria Cerebral Media*
3. *Arteria Coroidea Anterior*
4. *Arteria Comunicante Posterior*
5. *Arteria Cerebral Anterior*
6. *Arteria Comunicante Anterior*
7. *Arteria Cerebral Posterior*
8. *Arteria Basilar*
9. *Arteria Vertebral*

El círculo arterial cerebral, también llamado polígono o círculo de Willis (PW), es un sistema circulatorio de anastomosis que suministra sangre al cerebro y a las estructuras circundantes (Willis 2001). Está diseñado para hacer posibles suplencias vasculares entre el sistema carotídeo y el vertebral y asegurar, dentro de lo posible, la irrigación del cerebro. Se describe como un hexágono que está sometido a numerosas variaciones, de hecho, el patrón clásico se presenta sólo del 5-30% de la población (Eftekhar et al.2006; El KHamlichi et al.1985; Lasjaunias et al. 2001; Riggs and Rupp 1963; Siddiqi et al. 2013; Tarulli et al. 2014).

El propósito de este trabajo es: realizar 5 disecciones de cerebro de cadáveres formolados, añadidos a otras 6 disecciones de PW ya realizadas en el departamento de Anatomía Humana y distinguir posibles variaciones, para luego, mediante una revisión de casos, relacionarlas si fuera posible con patología cerebrovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra para estudio consistió en 11 polígonos, 5 de ellos se obtuvieron mediante disección de cadáveres presentes en la sala de disección del Departamento de Anatomía Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, y los otros 6 ya estaban diseccionados y pertenecían al mismo departamento. Tanto la media de edad, como el sexo no se pueden estimar debido a las condiciones del estudio. Las observaciones fueron llevadas a cabo entre octubre del 2015 y abril del 2016.

En las disecciones, los cerebros fueron retirados del cráneo de la siguiente manera: primero, se realizó con un bisturí un corte coronal del cuero cabelludo, y una vez separada la piel de los huesos craneales, con una sierra, se procedió a efectuar un corte axial para separar la calota de la base del cráneo, después se despegó la duramadre de la calota y por último se extrajo el cerebro (Figura 2).

FIGURA 2.

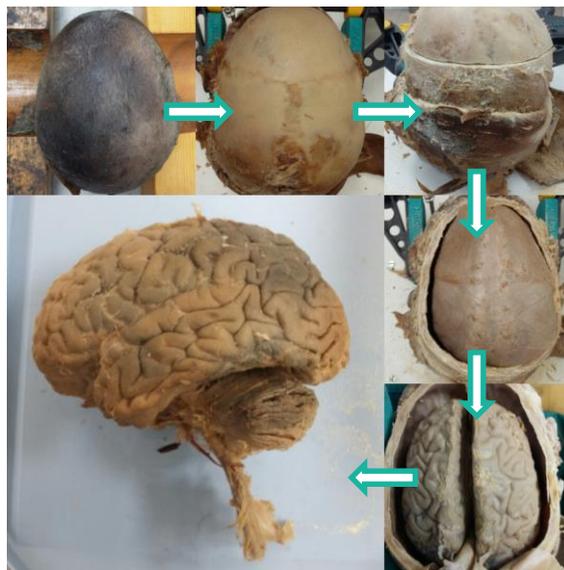


Figura 2. Metodología seguida en la disección de cadáver.

Las principales arterias cerebrales fueron examinadas rigurosamente, anotando todas las variaciones encontradas. Se consideraron los siguientes parámetros: la totalidad de la AComA, el segmento proximal de las ACA derecha e izquierda, el segmento proximal de las ACM derecha e izquierda, la totalidad de las AComP derecha e izquierda, el segmento proximal de las ACP derecha e izquierda, la porción cerebral de las dos ACI, la totalidad de la AB y el segmento terminal de las dos AV (aunque estas últimas no forman estrictamente parte del PW).

En este trabajo definimos un PW normal, como un PW con la presencia de todas las arterias antes mencionadas que presenten un origen, un curso y un diámetro normales, sin estar duplicadas o triplicadas (Cui et al. 2015, Kapoor et al. 2008, Klimek-Piotrowska et al. 2015, Puchades-Orts 1976). Los casos que no poseían estas características fueron considerados como variaciones. Los casos en los que faltaba alguna arteria se consideraron PW incompletos. Por último, la hipoplasia de un segmento de AComP, se consideró como hipoplasia de la arteria.

El diámetro de las arterias no fue calibrado, únicamente se procedió al examen visual, para la valoración de hipoplasia arterial.

Para la revisión de casos se realizó una búsqueda en PubMed y en Ebsco-Discovery, incluyendo los términos: variations and Circle of Willis, escogiéndose 7 artículos publicados entre el 2009 y el 2015, que relacionaban las variaciones del PW con patología cerebrovascular.

RESULTADOS

En el estudio sólo 2 de los 11 polígonos presentaron un patrón clásico. Mientras que los otros 9 polígonos, presentaron alguna atipia. 2 de ellos eran incompletos mientras que los otros 7 eran completos. Se observó una sola variación en 5 polígonos, mientras que 4 de ellos tenían dos variaciones. No se observó ningún polígono con 3 variaciones o más. Cabe mencionar, el caso excepcional de los polígonos 1 y 6, ya que se ha contado como una sola variación el tronco común de ACAs para el total, pero se ha incluido como variación de las dos cerebrales

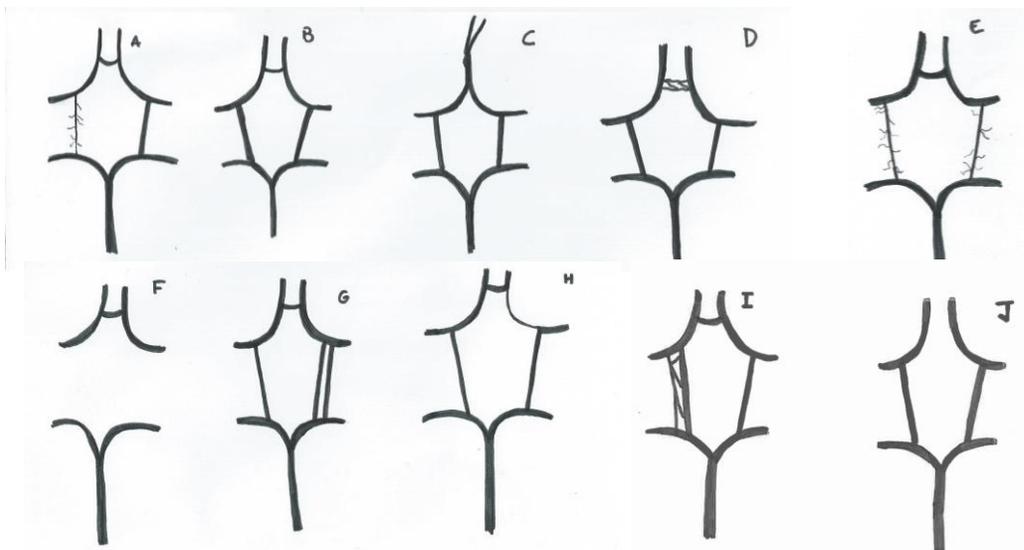
anteriores y de la AComA. Las variaciones bilaterales se han contado como una única variación (Tabla 1) (Figura 3).

TABLA 1.

Polígono/ Figura	Ninguna variación	Una Variación	Dos Variaciones	Tres o más
1/4			X	
2/5	X			
3/6	X			
4/7		X		
5/8		X		
6/9		X		
7/10			X	
8/11			X	
9/12			X	
10/13		X		
11/14		X		
%	18,18%	45,45%	36,36%	0,00%

Tabla 1: Número de variaciones encontradas en cada polígono

FIGURA 3. VARIACIONES ENCONTRADAS



A. Hipoplasia de AComP derecha

B. Patrón Clásico

C. Tronco Común ACAs

D. Múltiples AComA

E. Hipoplasia Bilateral AComP

F. Aplasia Bilateral AComP

G. Duplicación AComP Izquierda

H. Hipoplasia segmento A1 ACA izquierda

I. Múltiples AComP derecha

J. Aplasia AComA

La variación más frecuente se dio en la AComP (7), siendo bilateral en 3 casos (uno con aplasia y dos con hipoplasia). La variación más frecuente de esta arteria fue la hipoplasia, predominando en el lado derecho (2 en la derecha). También se hallaron una duplicidad de la AComP izquierda y una AComP derecha múltiple (Tabla 2) (Tabla 3).

TABLA 2.

POLÍGONO/FIGURA	1/4	2/5	3/6	4/7	5/8	6/9	7/10	8/11	9/12	10/13	11/14	%
VARIACIÓN EN ACOMP	X				X		X	X	X	X	X	46,66%
VARIACIÓN EN ACOMA	X			X		X	X		X			33,33%
VARIACIÓN EN ACA	X					X		X				20%

Tabla 2: Variabilidad arterial

La siguiente variación en frecuencia fue en la AComA (5), hallándose dos polígonos con tronco común de ACA y sin AComA, uno con aplasia de comunicante anterior y dos con múltiples AComA.

La última variación observada ha sido en las ACA (3), viéndose dos polígonos con tronco común de las dos ACA y una hipoplasia del segmento A1 de la ACA izquierda.

En el estudio los tipos más frecuentes han sido la hipoplasia de comunicante posterior derecha (Figuras 4 y 11), el patrón clásico (Figuras 5 y 6), el tronco común de ACAs (Figuras 4 y 9), las múltiples AComA (Figuras 7 y 12) y la hipoplasia bilateral de AComP (Figuras 10 y 14) todas con un porcentaje de 13,33 % (Tabla 3).

La aplasia bilateral de AComP (Figura 13), la duplicación de la AComP izquierda (Figura 12), la hipoplasia del segmento A1 de la ACA izquierda (Figura 11), la aplasia de AComA (Figura 10) y las múltiples AComP derechas (Figura 8) todas con un porcentaje de 6,66 % (Tabla 3).

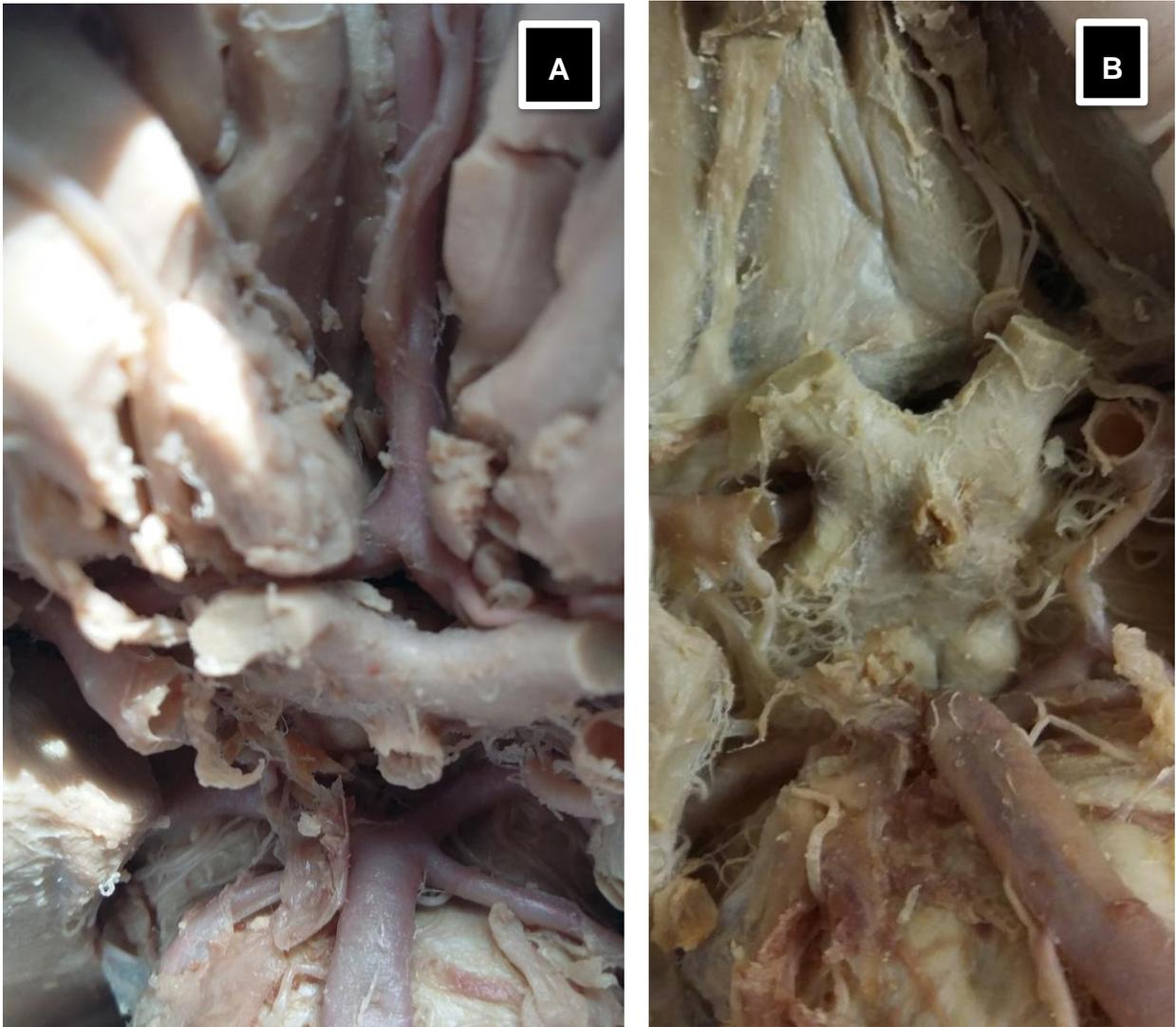
TABLA 3.

Polígono/Figura	1/4	2/5	3/6	4/7	5/8	6/9	7/10	8/11	9/12	10/13	11/14	%
HIPOPLASIA ACOMP DERECHA	X							X				13,33%
PATRÓN CLÁSICO		X	X									13,33%
TRONCO COMÚN ACAS	X					X						13,33%
MÚLTIPLES ACOMA				X					X			13,33%
HIPOPLASIA BILAT ACOMP							X				X	13,33%
APLASIA BILAT ACOMP										X		6,66%
DUPLIC. ACOMP IZQ									X			6,66%
HIPOPLASIA SEG A1 ACA IZQ								X				6,66%
MÚLTIPLE ACOMP DCHA					X							6,66%
APLASIA ACOMA							X					6,66%

Tabla 3: Variaciones encontradas en cada polígono y sus porcentajes.

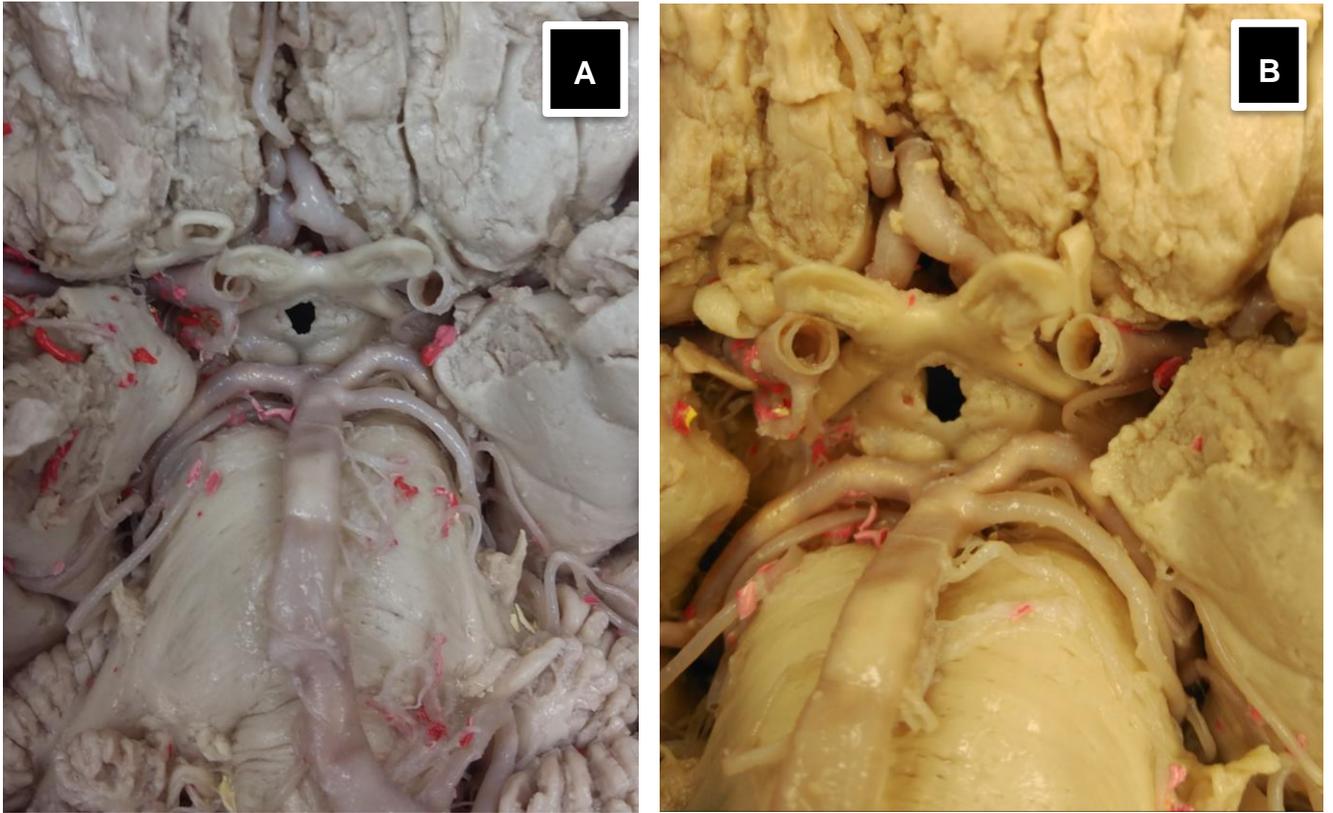
Cabe destacar también que, en 4 sujetos se encontraron variaciones de la cerebelosa superior (Figuras 6, 8,9 y 12) y en uno una diferencia de calibre entre vertebrales (Figura 7).

FIGURA 4. POLÍGONO 1



A. Se observa el tronco común de las dos ACAs. B. Es una hipoplasia de AComP derecha.

FIGURA 5. POLÍGONO 2



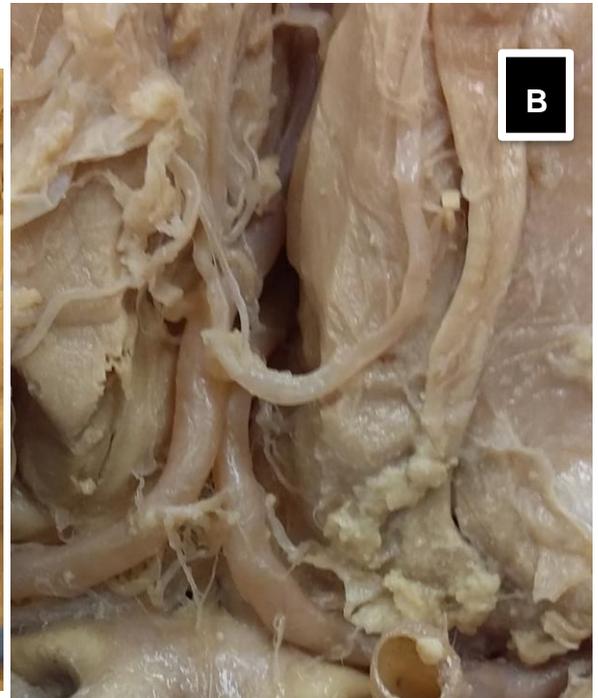
A y B. Polígono con patrón clásico, aunque se observa una variación en el diámetro de las comunicantes posteriores.

FIGURA 6. POLÍGONO 3.



A y B. Polígono con patrón clásico. Dobles cerebelosas superiores.

FIGURA 7. POLÍGONO 4



A. Nos muestra un polígono aparentemente con patrón clásico (obsérvese la ligera diferencia de diámetros entre las vertebrales). B. Vemos que en realidad hay múltiples AComA.

FIGURA 8. POLÍGONO 5



A y B. múltiples comunicantes posteriores derechas y doble cerebelosa superior.

FIGURA 9. POLÍGONO 6



Figura 9. Tronco común de las dos ACAs. También presenta dobles cerebelosas superiores.

FIGURA 10. POLÍGONO 7



Figura 10. Aplasia de AComA e hipoplasia de AComP bilateral.

FIGURA 11. POLÍGONO 8

Figura 11. AComP derecha con hipoplasia en el tercio anterior y ACA izquierda con hipoplasia en el segmento A1.



FIGURA 12. POLÍGONO 9



Figura 12. Se observan múltiples comunicantes anteriores y una doble comunicante posterior izquierda. Doble cerebelosa superior izquierda.

FIGURA 13. POLÍGONO 10



Figura 13. Aplasia de AComP bilateral y doble cerebelosa superior izquierda.

FIGURA 14. POLÍGONO 11



Figura 14. Hipoplasia bilateral de AComP.

En cuanto a la bibliografía, se encontraron en PubMed 169 artículos y en Ebsco-Discovery 15.881 que cumplían los criterios de búsqueda. Pero se seleccionaron 7 publicados entre el 2009 y el 2015 que relacionaban las variaciones del PW con la patología cerebrovascular.

Manninen et al. (2009) investigaron la relación de tener un polígono de Willis incompleto con la predisposición a desarrollar isquemia cerebral durante el clampaje de la Arteria Carótida. Según este estudio, 1/6 de los individuos con PW incompleto (<0.5mm de diámetro de ACA, AComP o persistencia del patrón fetal), tendrá isquemia cerebral durante el cierre de la arteria carótida, aumentando 3 veces más en caso de oclusión de la arteria carótida interna contralateral. Concluyendo que evaluar la morfología del PW mediante imágenes preoperatorias, permite indicar intervenciones endovasculares alternativas para evitar un prolongado cierre de la carótida que cause hipoperfusión cerebral.

El estudio realizado por Henry et al. (2015) fue un meta-análisis de la asociación de la migraña con las variaciones del PW. En éste, se analizaron en total 4 estudios y se encontró que las migrañas con y sin aura están asociadas

significativamente con un PW incompleto, sobre todo con las variaciones del polígono posterior. Concluyen que se necesitan más estudios, pero la información disponible sugiere la asociación de las migrañas y el riesgo aumentado de ICTUS, y que los enfermos afectados de migraña presentan un aumento de variaciones del PW en comparación con la población general.

Usando un dispositivo de microfluído que consiste en la reproducción de las condiciones hemodinámicas de la circulación cerebral, Nam et al. (2015) encontraron una alta fuerza de cizallamiento en la pared de la comunicante anterior de los PW completos con oclusión de la arteria carótida común (ACC), en los PW sin AComP y en aquellos sin el segmento P1. Mientras que en PW con patrón clásico la fuerza era simétrica bilateralmente. Siendo todo ello consecuente con los hallazgos clínicos. Demostrando así, una correlación entre la fuerza de cizallamiento elevada en la pared arterial y la formación de aneurismas. Se concluye, por tanto, que el dispositivo microfluído es un modelo válido para el estudio hemodinámico cerebral, aunque en las siguientes investigaciones deberían considerarse las células endoteliales.

Chuang et al. (2013) investigaron la configuración de los PW y su asociación con la aparición de hemorragias intracerebrales menos sintomáticas en ICTUS isquémico tratado con trombolisis intravenosa. En su estudio observaron la relación de un PW con hipoplasia de un segmento y el ICTUS isquémico en el hemisferio ipsilateral, resultados también encontrados por Belden et al (1999). También se halló, que una hipoplasia de AComP contribuía al infarto de grandes vasos, demostrando así la importancia del diámetro y de la longitud de la AComP. Considerándolos buenos predictores de tolerancia a la isquemia después de los clampajes de arterias en el tratamiento de aneurismas. Además, un angio-TC no solo serviría de ayuda para localizar lesiones y elegir tratamientos, si no que se establecería como un marcador pronóstico independiente en pacientes con ICTUS isquémico tratados con trombolisis intravenosa. Se observó una mejoría clínica más rápida (tanto neurológica como funcional) y una mortalidad a los 3 meses menor, en pacientes con un PW sin variaciones respecto a los que presentaban

variaciones. También se halló que de los pacientes con PW con variaciones, más de la mitad, no tenían ninguna mejoría a las 2 horas de la trombolisis, por lo que se aconseja realizar un angio-TC, para conocer el posible beneficio de una recanalización mecánica. Por todo ello concluyen que un PW sin variaciones disminuye el riesgo de hemorragia en la reperfusión.

El estudio realizado por Tarulli et al. (2014) consistió en investigar las variaciones anatómicas del PW en las angiografías y los efectos clínicos del clampaje de los aneurismas de la AComA. En éste observaron que, de los aneurismas hallados, en un 73% había un segmento A1 dominante, mientras que en el 27% eran codominantes las ACA. Concluyendo que los aneurismas de AComA con un PW con un segmento A1 dominante con oclusiones incompletas, de base eran menos estables en el tiempo que los con segmento A1 codominante, siendo los últimos similares a otros tipos de aneurismas como el basilar o el de la bifurcación de ACM. Apoyando la hipótesis de que el flujo del segmento A1 dominante contribuye a la formación, crecimiento e inestabilidad del aneurisma de AComA.

Goerlitz et al. (2015) Investigaron las variaciones anatómicas en el PW posterior y las patologías vasculares del infarto talámico unilateral aislado. En sus resultados hallaron que el infarto talámico está en relación con la arteria tálamo-tuberal (rama de la AComP), asociada a su vez con una hipoplasia o aplasia ipsilateral de la AComP (en comparación con otros subtipos). Los infartos paramediales (uni o bilaterales), están más relacionados con la hipoplasia o ausencia del segmento P1 de la ACP del lado afecto. El infarto de inferolaterales y coroideas posteriores se relaciona con el segmento P2 de la ACP del lado afecto. El 44,1% de estos infartos tenían patología vascular asociada, de los cuales un 24,3% el segmento de la arteria correspondiente era la que tenía el problema. Concluyen que la valoración de la configuración del PW en la angio-RM podría ser útil para entender la aparición de infarto talámico unilateral, independientemente de la etiología. Pudiendo las variaciones del PW con hipoplasia/aplasia del segmento P1, P2 o de la AComP contribuir al riesgo de infarto isquémico agudo del tálamo.

Por último, Van Seeters et al. (2015) analizan el PW y su asociación con el riesgo de ICTUS isquémico en pacientes sin enfermedad cerebrovascular. En esta investigación la presencia de un PW con variación anterior estuvo relacionado con infartos de circulación anterior. En estos pacientes existe un riesgo aumentado si además tienen variación de un lado del PW posterior. Mostrando, por lo tanto, una relación entre las variaciones anteriores y su combinación con las posteriores y la frecuencia de un futuro infarto de la circulación anterior. En el estudio los casos con oclusión o estenosis de ACI, tenían menos número de variaciones en el PW posterior que en otros estudios anteriores, debiéndose seguramente al menor número de ACI en este estudio. Concluyen que, desde un nuevo punto de vista, es improbable que el PW solamente se desarrolle para compensar suministros anormales en casos de oclusión. Sugiriendo, que el PW funciona también como un sistema de disipación de energía pasivo que iguala la presión en el cerebro (Vrselja et al. 2014).

DISCUSIÓN

Desde que Willis describiera en 1664 el polígono arterial, muchos autores han ido describiendo numerosas variaciones del patrón clásico (Gunnal et al, 2014).

La frecuencia de las variaciones encontradas varía extremadamente. La arteria con más variación en el estudio de Klimek-Piotrowska et al. (2015) fue la AComP, coincidiendo con otros artículos (De Silva et al. 2011, Eftekhar et al. 2006, El Khamlichi et al. 1985, Fisher 1965, Riggs and Rupp, 1963), que concuerdan con los hallazgos de nuestro estudio donde la arteria más variable también fue la AComP con un porcentaje del 46,66% (Tabla 2). La segunda y la tercera variación en frecuencia en nuestro estudio, la AComA y la ACA también concordaron con el estudio de Klimek-Piotrowska et al. (2015). En contraposición a este estudio, Klimek-Piotrowska et al. (2015) identifican como tipo más común al patrón clásico, mientras que en nuestro estudio ha coincidido en frecuencia con otros 4 tipos (Tabla 3). Seguramente debida a la gran diferencia de muestra (11 casos con respecto a 100), aunque pudiera ser debido a los métodos usados, ya que en su estudio definen hipoplasia como un diámetro <0,5mm, mientras que nosotros lo

definimos meramente por observación. Siendo, limitaciones de nuestro estudio el tamaño de la muestra y la falta de una medida objetiva que defina la variación encontrada.

Con respecto a los casos elegidos para la revisión, se escogió aquellos que relacionaran las variaciones del PW con diferente patología cerebrovascular, intentando seleccionar los más novedosos, para evitar así una posible corrección en artículos posteriores.

CONCLUSIONES

En la literatura se han nombrado numerosas variaciones del PW, confirmando mediante este trabajo, su existencia y elevada frecuencia en la población.

Por otro lado, hemos visto su relación con patologías tales como: la predisposición a isquemia durante un clampaje de arteria carótida, migrañas, la formación, el clampaje y la evolución de aneurismas, hemorragias secundarias a trombolisis intravenosa en ictus isquémico, la relación con infarto talámico unilateral o con el riesgo añadido de ictus isquémico. Estas investigaciones tienen en común, la necesidad de realizar estudios complementarios (o bien de imagen o por otras técnicas), para conocer estas variaciones y tenerlas en cuenta a la hora de proceder con un tratamiento u otro. También llaman a la necesidad de hacer más estudios experimentales, reproduciendo sus hallazgos en la práctica clínica.

Por último, y como proyección al futuro, indicar la necesidad de ampliar nuestra muestra y objetivar las medidas y datación de edad y sexo de los individuos de la muestra.

BIBLIOGRAFÍA

Alpers Bj, Berry Rg. Circle of willis in cerebral vascular disorders: The anatomical structure. Arch Neurol. 1 de abril de 1963;8(4):398-402.

Belden JR, Caplan LR, Pessin MS, Kwan E. Mechanisms and clinical features of posterior border-zone infarcts. Neurology. 12 de octubre de 1999;53(6):1312-8.

Chuang Y-M, Chan L, Lai Y-J, Kuo K-H, Chiou Y-H, Huang L-W, et al. Configuration of the Circle of Willis is associated with less symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Journal of Critical Care*. 1 de abril de 2013;28(2):166-72.

Cui Y, Xu T, Chen J, Tian H, Cao H. Anatomic variations in the anterior circulation of the circle of Willis in cadaveric human brains. *Int J Clin Exp Med*. 15 de septiembre de 2015;8(9):15005-10.

De Silva KRD, Silva R, Amaratunga D, Gunasekera WSL, Jayasekera RW. Types of the cerebral arterial circle (circle of Willis) in a Sri Lankan population. *BMC Neurol*. 2011;11:5.

Eftekhari B, Dadmehr M, Ansari S, Ghodsi M, Nazparvar B, Ketabchi E. Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations? – Results of an anatomical study and review of literature. *BMC Neurology*. 2006; 6:22.

El Khamlichi A, Azouzi M, Bellakhdar F, Ouhcein A, Lahlaoui A. [Anatomic configuration of the circle of Willis in the adult studied by injection technics. Apropos of 100 brains]. *Neurochirurgie*. 1985;31(4):287-93.

Goerlitz J, Wenz H, Al-Zghloul M, Kerl HU, Groden C, Förster A. Anatomical Variations in the Posterior Circle of Willis and Vascular Pathologies in Isolated Unilateral Thalamic Infarction. *Journal of Neuroimaging*. 1 de noviembre de 2015;25(6):983-8.

Gunnal SA, Farooqui MS, Wabale RN, Gunnal SA, Farooqui MS, Wabale RN. Anatomical Variations of the Circulus Arteriosus in Cadaveric Human Brains. *Neurology Research International, Neurology Research International*. 7 de mayo de 2014;2014, 2014: e68728.

Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Vikse J, Tomaszewski KA, Walocha JA. Association of migraine headaches with anatomical variations of the Circle of Willis: Evidence from a meta-analysis. *Neurol Neurochir Pol*. 2015;49(4):272-7.

Kapoor K, Singh B, Dewan LIJ. Variations in the configuration of the circle of Willis. *Anat Sci Int*. junio de 2008;83(2):96-106.

Klimek-Piotrowska W, Rybicka M, Wojnarska A, Wójtowicz A, Koziej M, Hołda MK. A multitude of variations in the configuration of the circle of Willis: an autopsy study. *Anat Sci Int*. 6 de octubre de 2015;1-9.

Lasjaunias P, Berenstein A, Brugge KT. *Clinical Vascular Anatomy and Variations*. 2nd edition. Berlin; New York: Springer; 2001. 772 p.

Manninen H, Mäkinen K, Vanninen R, Ronkainen A, Tulla H. How often does an incomplete circle of Willis predispose to cerebral ischemia during closure of carotid artery? Postmortem and clinical imaging studies. *Acta Neurochir (Wien)*. septiembre de 2009;151(9):1099-105.

Nam S-W, Choi S, Cheong Y, Kim Y-H, Park H-K. Evaluation of aneurysm-associated wall shear stress related to morphological variations of circle of Willis using a microfluidic device. *Journal of Biomechanics*. 21 de enero de 2015;48(2):348-53.

Puchades-Orts A, Nombela-Gomez M, Ortuño-Pacheco G. Variation in form of circle of Willis: some anatomical and embryological considerations. *Anat Rec*. mayo de 1976;185(1):119-23.

Riggs HE, Rupp C. Variation in form of circle of Willis. The relation of the variations to collateral circulation: anatomic analysis. *Arch Neurol*. enero de 1963;8:8-14.

Sahagún JLO, Escalera JMI de la. *Neuroanatomía humana: aspectos funcionales y clínicos*. Elsevier España; 2004. 324 p.

Siddiqi H, Tahir M, Lone KP. Variations in cerebral arterial circle of Willis in adult Pakistani population. *J Coll Physicians Surg Pak*. septiembre de 2013;23(9):615-9.

Tarulli E, Sneade M, Clarke A, Molyneux AJ, Fox AJ. Effects of Circle of Willis Anatomic Variations on Angiographic and Clinical Outcomes of Coiled Anterior Communicating Artery Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 8 de enero de 2014;35(8):1551-5.

Van Seeters T, Hendrikse J, Biessels GJ, Velthuis BK, Mali WPTM, Kappelle LJ, et al. Completeness of the circle of Willis and risk of ischemic stroke in patients without cerebrovascular disease. *Neuroradiology*. diciembre de 2015;57(12):1247-51.

Vrselja Z, Brkic H, Mrdenovic S, Radic R, Curic G. Function of circle of Willis. *J Cereb Blood Flow Metab*. abril de 2014;34(4):578-84.

Willis T. *The Anatomy of the Brain*. Library of New Atlantis, Incorporated; 2001. 120 p.