

Zimelewicz Oberman, Dan

Variaciones en el polígono de Willis como factor de riesgo para la ruptura de aneurisma no roto en las arterias comunicante anterior y posterior

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2021

Cita sugerida: Zimelewicz Oberman D. Variaciones en el polígono de Willis como factor de riesgo para la ruptura de aneurisma no roto en las arterias comunicante anterior y posterior [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2021 [citado AAAA MM DD]. 21 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20211117114313/tesis-zimelewicz-dan.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>





Maestría en Investigación Clínica (MIC)

2017

Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires

Titulo: Variaciones en el Polígono de Willis como factor de riesgo para la ruptura de aneurisma no roto en las arterias comunicante anterior y posterior.

Maestrando: Dan Zimelewicz Oberman ¹

Director de Tesis: Dr. Matteo Maria Baccanelli ²

Co-director de Tesis: Dr. Manuel Sliman Perez Akly ³

Tutora de Tesis: Dra. Cristina Elizondo ⁴

¹ Departamento de Neurocirugía, Hospital Força Aérea do Galeão, Rio de Janeiro, Brazil

² Departamento de Neurocirugía, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

³ Departamento de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Departamento de Investigación Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

ÍNDICE:

- ❑ Resumen: 3

- ❑ Introducción: 4-5

- ❑ Métodos: 5-7

- ❑ Resultados: 7-8

- ❑ Discusión: 9-11

- ❑ Conclusión: 11

- ❑ Referencias: 11-15

- ❑ Apéndice: 16-18

Resumen

Introducción

Los aneurismas intracraneales son dilataciones vasculares anormales adquiridas que ocurren en 3% a 5% de la población general. La complicación más peligrosa del aneurisma cerebral es su rotura con una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Diversos factores de riesgo han sido propuestos para explicar la evolución del aneurisma, desde la formación hasta la rotura,

y se cree ser multifactorial. En base a esto, este estudio tuvo como objetivo determinar si existe una asociación entre las variaciones anatómicas del polígono de Willis y los aneurismas rotos en las arterias comunicantes anterior y posterior.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal de pacientes adultos asociados a la cobertura del plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires con diagnóstico de aneurisma intracraneano entre marzo de 2015 hasta marzo de 2019. Los pacientes fueron divididos en pacientes con aneurisma roto o no roto en las arterias comunicante anterior y posterior, identificando en cada grupo la presencia de variaciones anatómicas en el polígono de Willis y cuáles de las posibles variaciones se asociaron mas a la rotura.

Resultados

Un total de 132 pacientes con aneurismas de la arteria comunicante anterior y posterior fueron incluidos en este estudio. De los 132 pacientes, 52 aneurismas eran rotos y 80 aneurismas no rotos. De los aneurismas rotos, el 61,5% tenía alguna alteración del Polígono de Willis mientras que de los no rotos el 41,2% tenía alguna alteración del Polígono de Willis. Dierentes variaciones anatómicas en el polígono de Willis fueron identificadas en 65 pacientes. En el análisis univariado se observó que la presencia de una variación anatómica del polígono de willis se asocia con la rotura de aneurismas.Sin embargo, en el análisis multivariado, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa.

Conclusion

Las variaciones en el polígono de Willis y la morfología no esférica en aneurismas de la arteria comunicante anterior y posterior parecen correlacionarse con la rotura,de aneurismas en estas localizaciones.

Palabras Clave: Aneurisma intracraneal, Aneurisma roto, Aneurisma no roto, Polígono de Willis, Variación anatómica.

Introducción

Los aneurismas intracraneales (AIs) son dilataciones vasculares anormales adquiridas que ocurren en 3% a 5% de la población general y que se caracterizan por un daño localizado en la pared arterial con pérdida de la lámina elástica interna y una alteración de la capa media (1).

La complicación más peligrosa del aneurisma cerebral es su rotura y consiguiente hemorragia al espacio subaracnoideo, con una tasa de morbilidad y mortalidad superior al 50% (2). Entre los pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática que sobreviven, 15-35% permanece con alguna incapacidad permanente, déficit cognitivo o alteración de la personalidad, resultando en una gran pérdida de la calidad de vida y un alto costo para la salud (3-5).

Diversos factores de riesgo han sido propuestos para explicar la evolución del aneurisma, desde la formación hasta la rotura, la cual se cree ser multifactorial, involucrando con más frecuencia el sexo femenino, la hipertensión arterial, el tabaquismo, historia previa de HSA, la localización, el tamaño del aneurisma y la carga hemodinámica (6-9). A pesar de que está bien documentada la asociación entre la variación del polígono de Willis (PW) y la presencia de AIs, especialmente la hipoplasia del segmento A1 de la arteria cerebral anterior (ACA) y la formación de aneurisma en el complejo de la arteria comunicante anterior (10,11), todavía existe una falta de consistencia en relación a la verdadera importancia de las fuerzas hemodinámicas generadas en los aneurismas y el riesgo de rotura, principalmente en los aneurismas de la arteria comunicante anterior (AcomA) y posterior (AcomP).

Debido a la mayor disponibilidad y sensibilidad de técnicas de imagen no invasivas, como la angiografía por tomografía computarizada (ATC) y la angiografía por resonancia magnética (ARM), la incidencia de los aneurisma intracraneales no rotos (AINs) aumentó en los últimos años, siendo la mayoría hallazgos incidentales, con una prevalencia estimada de 3% - 8% en adultos (12,13).

Con el aumento en la incidencia de AINs y el pronóstico sombrío de la HSA aneurismática, enfrentamos rutinariamente la necesidad de tomar decisiones terapéuticas sobre aneurismas no rotos. El tratamiento preventivo quirúrgico conlleva un riesgo de hasta un 5% de morbilidad y mortalidad (14,15), siendo la decisión de tratar o no, un desafío.

Diversos estudios prospectivos han sido realizados y entre todos los factores de riesgo de rotura conocidos, el tamaño y la localización son los que desempeñan un papel significativo (16-18), siendo los más utilizados por los neurocirujanos. Sin embargo, esta información sigue siendo controversial. En el estudio ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) (17) se observó que los aneurismas menores a 7 mm en la circulación anterior, en los pacientes sin antecedente de HSA previa, no tenían riesgo de rotura (la tasa de rotura a los 5 años del seguimiento era de 0%). Sin embargo, diversos estudios más actuales observaron que los aneurisma menores a <7 mm, incluso < 5mm presentan una alta tasa de rotura (6,19-21). Recientemente el estudio PHASES (22), que analizo 6 estudios de cohortes prospectivas y el "Unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort" (UCAS Japan) (23), evaluaron aproximadamente 6697 pacientes y observaron que los aneurismas de arteria comunicante anterior y posterior presentan un mayor riesgo de rotura, incluso los menores a 7 mm, mostrando que no son una entidad indolente.

Las variaciones del polígono de Willis (PW) son muy frecuentes y ocurren en aproximadamente un 60 % de la población general (24). Las arterias que forman el PW pueden presentar variaciones en su formación, como ser una hipoplasia o la ausencia completa del vaso. Estudios previos evidenciaron que estas variaciones pueden generar cambios en el flujo de las arterias carótidas internas o la arteria basilar asociándose a alteraciones hemodinámicas, con el aumento del estrés en la pared del vaso y que estas variaciones pueden estar asociadas a la fisiopatología de los aneurismas intracraneanos y las malformaciones vasculares (25–27). Alnaes et al. (28) demostraron a través de estudios de simulación la existencia de un aumento del estrés hemodinámico en lugares donde los aneurismas son frecuentes y en las variantes anatómicas que se saben asociadas a un mayor riesgo de desarrollo de aneurismas.

Por lo tanto, el tamaño y la localización del aneurisma por sí solo pueden no ser suficientes para predecir con precisión su riesgo de rotura. De esta manera, sería bastante valioso establecer una estratificación lógica para definir mejor el riesgo de rotura. En base a estas observaciones, este estudio tuvo como objetivo identificar los pacientes con alteraciones morfológicas del PW que por su asociación con los aneurismas rotos, podrían beneficiarse de un tratamiento quirúrgico preventivo. Para eso, nosotros evaluamos si existe una asociación entre las variaciones anatómicas del polígono de Willis y los aneurismas rotos de las arterias comunicantes anterior y posterior.

Métodos

Diseño de estudio

Estudio de corte transversal. Período: Marzo 2015 a Marzo 2019.

Participantes

El estudio incluyó pacientes adultos (mayores de 18 años) asociados a la cobertura del plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires y que cumplieron los criterios de inclusión: aneurisma de arteria comunicante anterior y/o arteria comunicante posterior en el informe de estudio y alguno de los siguientes estudios de imágenes disponible en el sistema: angiotomografía, angi resonancia o angiografía digital entre los periodos de marzo de 2015 hasta marzo de 2019.

Variables evaluadas

Los pacientes fueron subdivididos en portadores de aneurismas rotos o no rotos en las arterias comunicante anterior y posterior, identificando en cada grupo la presencia de variaciones anatómicas en el polígono de Willis y que variaciones se encontraron más asociadas a la rotura.

Se recolectaron las siguientes variables desde la historia clínica electrónica: datos demográficos, incluyendo nombre, edad, género, estado de los aneurismas roto o no roto, número de aneurismas, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y tabaquismo [los participantes fueron considerados fumadores si consumieron cigarrillos de forma regular o consta en la historia clínica que hubieran dejado de fumar < 1 año de la fecha del estudio de diagnóstico de aneurisma o sangrado (29)].

Definiciones

La variación del polígono de Willis se define como la presencia o ausencia de al menos una de las variantes que se describen a continuación:

- Hipoplasia de A1 (tamaño del segmento A1 de la ACA menor o igual a 50% del segmento A1 dominante contralateral) o agenesia de A1 (ausencia del segmento A1) (11,30) (Fig. 2 y 3)
- Presencia de un patrón de vascularización fetal (El diámetro de la AcomP es 10% mayor que el segmento P1 ipsilateral de la arteria cerebral posterior (31)) (Fig. 4).

Utilizamos estas ubicaciones que parecen más relevantes para los cambios hemodinámicos debido a la localización más común de anomalías del polígono Willis (32).

La morfología del aneurisma se define como esférica cuando el ancho máximo era similar a su longitud. Todas las demás formas se consideraron como no esféricas.

Análisis de imagen

Las angio-TCs fueron realizadas en un tomógrafo Aquilion ONE (Toshiba) de 320 detectores, con un protocolo de adquisición de escaneó multicorte. Los estudios de angi resonancia han sido realizados en tres equipos: Avanto de 1,5 T (Siemens), Achieva de 1,5 T (Philips) y Magnetom Essenza 1.5 T (Siemens). Las imágenes fueron procesadas y analizadas por el software Vítrea Workstation (Toshiba Medical System, Japón). Las mediciones geométricas fueron tomadas por dos observadores de forma independiente. El primer observador tenía un año de experiencia en análisis de imágenes de aneurismas y el segundo observador tenía tres años de experiencia.

En los pacientes con HSA y aneurismas múltiples, los aneurismas rotos se identificaron sobre la base del patrón de hemorragia en las tomografías computarizadas convencionales o de los datos quirúrgicos.

Se midieron manualmente, en unidades de milímetros (mm), las siguientes dimensiones del aneurisma utilizando imágenes formateadas de intensidad de proyección máxima (MIP) en las tomografías y en las angiografías: (1) altura (A), la distancia entre el domo y el centro del cuello del aneurisma; (2) diámetro (D), diámetro del aneurisma perpendicular a la A y (3) cuello (C) .

Todos los pacientes con aneurisma de otra localización que no sea de arteria comunicante anterior o posterior, o en que las imágenes no estaban disponibles o con baja calidad de imagen, fueron excluidos del estudio.

Tamaño muestral

La frecuencia de aneurismas en la población general es del 3 al 5%. Si bien el riesgo de sangrado anual asociado a los aneurismas es relativamente bajo, cercano al 0.5 a 2% en algunas series (12,16,19), los aneurismas de las arterias comunicantes posterior y anterior son los que tienen mayor riesgo de rotura, con una frecuencia de aproximadamente 15-25% y 10-25%, respectivamente (16,33-35). Debido a que restringir a una localización específica (aneurisma de arterias comunicantes posterior y anterior) disminuye sustancialmente la frecuencia de pacientes, hemos incluido a todos los pacientes que presentaran un aneurisma

en estas localizaciones de todos los estudios realizados en el período entre marzo de 2015 y marzo de 2019.

Método estadístico

Todos los análisis se realizaron utilizando el Paquete Estadístico STATA para Macbook versión 12.0. La prueba de Shapiro-Wilk se usó para evaluar la normalidad. Los datos continuos se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) o mediana y rango según distribución. Las frecuencias relativas se calcularon para datos categóricos. Para el análisis univariado se utilizó la prueba t de muestra independiente de dos colas para los datos continuos y el chi-cuadrado para los datos categóricos. La regresión logística multivariada se realizó utilizando variables que se asociaron significativamente con la rotura de aneurismas de la AcomA o AcomP en el análisis univariado ($p < 0,05$) y que fueron consideradas clínicamente importante para la rotura de dichos aneurismas. Se estimó el coeficiente kappa para la evaluación de confiabilidad Inter observador. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron como estadísticamente significativos.

Resultados

Durante el periodo de marzo de 2015 a marzo de 2019, 352 pacientes fueron diagnosticados con aneurisma intracraneal. De estos, 210 pacientes fueron descartados porque presentaban aneurismas en otras localizaciones que no sea AcomA o AcomP, y se excluyeron 20 pacientes porque la imagen no tenía la calidad suficiente para evaluarse. Finalmente, un total de 132 pacientes con aneurismas de la arterias comunicante anterior y posterior fueron incluidos en este estudio (Figura 1). Las características descriptivas basales de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

La mediana de edad de los pacientes fue de 62 años, con un rango entre 50 y 72,5 años (media + DE = 60.63 ± 1.36 ; IC 95%: 57.94 - 63.33). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y aneurismas rotos (**$p = 0.04$**). Noventa (68%) eran mujeres y 42 (32%) eran hombres.

De los 132 pacientes, 52 pacientes tenían aneurismas rotos (39,4%; IC 95%: 0.31 - 0.48) y 80 tenían aneurismas no rotos (60,6%; IC 95%: 0.52 - 0.68). Setenta pacientes (53.1%) realizaron angiografía cerebral, mientras 62 realizaron angio-TC (46.9%); ninguno había realizado solamente angio-RM. De los aneurismas rotos, 32 (32/52, 61,5%) tenían alguna alteración del polígono de Willis, mientras que entre los no rotos, 33 (33/80, 41,2%) tenían alguna alteración del polígono de Willis.

Variaciones anatómicas en el polígono de Willis fueron identificadas en 65 pacientes (49,2%, IC95% 40.4% -58.08%), siendo 44 (67.7%) mujeres y 21 (32.3%) hombres, de los cuales, 32 (49,3%) eran en aneurismas rotos y 33 (50,7%) en aneurismas no rotos. En el análisis univariado se observó que la presencia de una variación anatómica en el polígono de Willis tenía una asociación estadísticamente significativa con la rotura de aneurismas [OR = 2.28; IC 95%: 1.11 - 4.65; $p = 0,024$] (Tabla 2). Al evaluar los tipos de variaciones, observamos que la hipoplasia del segmento A1 de la ACA, tiene asociación estadísticamente significativa con la rotura de aneurismas de la AcomA [OR = 3.62; IC 95%: 1.33 - 9.82; $p = 0,01$], mientras que la agenesia de A1 y el patrón fetal, no presentaron asociación estadísticamente significativa con la rotura.

La variación de tipo fetal (AcomP > PCA) estuvo presente en 13 de 58 (22.4%) de los aneurismas de la AcomP. En el análisis univariado no se evidenció asociación entre la variación de tipo fetal y la rotura de aneurismas de AcomP (OR = 1,64; IC del 95%: 0,74 - 3,65; p = 0.220).

El tamaño medio general de los aneurismas fue de $5,57 \pm 3,27$ mm. El tamaño de los aneurismas rotos y no rotos fueron de $6,13 \pm 3,39$ mm y $5,2 \pm 3,16$ mm, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño de aneurisma roto y no roto (p = 0.112).

En relación a la morfología, 45 (34%) aneurismas eran no esféricos, de los cuales 31 (68,9%) eran rotos. Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de aneurisma no esférico y rotura (p < 0.001).

La presencia de aneurismas múltiples se detectó en 37 pacientes, siendo que 18 (34,62%) pacientes tenían aneurismas rotos y 19 (23,75%) pacientes tenían aneurismas no rotos, no habiendo diferencias estadísticamente significativas (p = 0.174).

Luego de realizado el análisis univariado, se realizó una regresión logística multivariada de las variables que estuvieron asociadas al riesgo de rotura aneurismática en el análisis univariado y se observó que la morfología no esférica, la hipoplasia del segmento A1 y la hipertensión arterial presentaron asociación estadísticamente significativa con la rotura de los aneurismas de AcomA y AcomP [OR 5,6; IC del 95%: (2,43 - 12,9); p < 0.001], [OR = 4.01; IC 95%: (1.39 - 11.51); p = 0,01] y [OR = 2.69; IC 95%: (1.03 - 7.02); p = 0,04], respectivamente .

Las mediciones de las dimensiones aneurismáticas realizadas por los evaluadores presentaron una excelente correlación y reproducibilidad sea para el diámetro, como para la altura y el cuello como lo muestra el coeficiente de correlación entre clases (ICC), K= 0.71 (rango, 0.38 - 0.88), K= 0.87 (rango, 0.70 - 0.95) y K= 0.86 (rango, 0.68 - 0.94)..

Discusión

Nuestro estudio explora el efecto anatómico de las variaciones anatómicas del polígono de Willis como factor de riesgo para la rotura de aneurismas en la AcomA o AcomP. Observamos que las variaciones anatómicas en el PW ocurren con más frecuencia en los pacientes con aneurismas rotos de la AcomA y AcomP. A pesar de haber encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre la configuración del PW y el riesgo de rotura en el análisis univariado [p = 0,024; OR = 2.28; IC 95%: 1,11 - 4,65], evaluando los tipos de variación, solamente la hipoplasia del segmento A1 de la arteria cerebral anterior presentó una asociación estadísticamente significativa con la rotura de aneurismas en el análisis uni y multivariado, sugiriendo que estas variaciones anatómicas contribuyen para el proceso de rotura de los aneurismas en estas localizaciones.

La formación y rotura de los aneurismas se deben principalmente al proceso biológico de degradación progresiva de la estructura y resistencia de la pared del vaso, en el que se cree que el estrés hemodinámico, la inflamación y la genética están estrechamente relacionados (36). Típicamente se forman en los puntos de ramificación arterial donde el vaso sufre un

mayor estrés hemodinámico (37). Diversos estudios han reportado que el estrés hemodinámico y las variaciones en el PW desempeñan un papel importante en la formación aneurisma intracraneales (38–40). Sin embargo, por lo que pudimos verificar en la literatura, la asociación entre variaciones del PW como factor de riesgo para la rotura de un aneurisma está poco descrita (31,41). La necesidad de encontrar las variables que más estén asociadas al riesgo de rotura es de fundamental importancia clínico-quirúrgica, para la selección de los pacientes que realmente se beneficiarían con el tratamiento quirúrgico preventivo.

Tanaka et al. (25), utilizando la angio-RM, demostraron en 125 sujetos, que la presencia de variaciones en el PW, se correlaciona con un aumento en el flujo en las arterias carótida interna y la arterias basilar. En un estudio realizado por de Rooijet al. (31), utilizando angio-TC, se identificaron la dirección del flujo y la morfología del aneurisma como factores de riesgo para la rotura de un aneurisma cerebral, lo que sugiere las variaciones del PW y la morfología no esférica de los aneurismas también están asociadas con la rotura de los aneurisma intracraneales. Esto indica que las características morfológicas de estas variaciones del PW, conducen a un aumento en el flujo sanguíneo desde la circulación contralateral y un aumento compensatorio en el flujo a través de las arterias comunicantes (42). Este aumento de presión puede iniciar un proceso de remodelación del vaso sanguíneo que resulte en la formación aneurismática y posteriormente a su rotura (36).

Lazarro et al. (41) evaluaron la asociación entre variación en el PW y el riesgo de rotura en 113 paciente y demostraron que las variaciones anatómicas del polígono de Willis eran más frecuentes en los pacientes con aneurismas rotos que no rotos en el análisis multivariado [$p=0.0245$, $OR=3.72$; $IC=1.18 - 11.66$]. Nuestros resultados son similares, sin embargo, al evaluar los tipos de variaciones, solamente la hipoplasia presentó una asociación estadísticamente significativa. Esto podría ser explicado por el hecho que no tuvimos un número suficiente de pacientes como para mostrar una asociación de los pacientes con agenesia y patrón fetal.

Debido a que encontramos diferencias estadísticamente significativas en la configuración del círculo de Willis entre aneurismas rotos y no rotos, nuestros resultados sugieren que las variaciones del polígono de Willis, especialmente la hipoplasia del segmento A1 de la ACA, es un factor de riesgo importante para la rotura de los aneurismas intracraneales. Sin embargo, el número de aneurismas en nuestro estudio es pequeño para excluir riesgos moderados o pequeños de rotura de aneurismas asociados con otras configuraciones del PW.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo bien conocido para la formación de aneurismas intracraneales (43–45), sin embargo, su relación con la rotura no está bien establecida (36). A pesar de no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado, el análisis multivariado mostró una diferencia estadísticamente significativa, sugiriendo que la hipertensión además de ser un factor de riesgo para la formación también lo es para la rotura.

La hipercolesterolemia es un factor que está poco definido como factor de riesgo para la HSA, debido a que algunos estudios sugieren que tanto los niveles elevados (46,47), como bajos (48,49), están asociados a un aumento en el riesgo de rotura. Sugiriendo que estos pacientes deberían ser evaluados cuanto al riesgo de rotura en pacientes con aneurisma no roto (50,51). Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en

nuestro estudio. Esto puede ser debido a los diferentes criterios utilizados para definir hipercolesterolemia y por el número limitado de pacientes en nuestro estudio.

La morfología irregular del aneurisma es una variable importante relacionada con la rotura del aneurisma intracraneano. Como se describe en estudios anteriores (43,44), la morfología no esférica del aneurisma se correlacionó significativamente con la rotura del aneurisma en la AcomA y AcomP y lo mismo fue observado en el presente estudio. Takeshima et al. (45) en un estudio in vitro observaron que el estrés hemodinámico participa en la formación de los aneurismas no esféricos y que los puntos de mayor estrés se encontraban en estas irregularidades en forma de ampollas conocidas como “blebs”. Un estudio observacional japonés demostró que los aneurismas no rotos con la morfología de la pared irregular tienen una tasa de rotura más alta que los aneurismas con formas regulares (16) y en el estudio reciente de Björkman et al. (55), se observó que la forma irregular presenta una asociación más fuerte con la rotura [$p < 0.000$; OR = 1.2; IC 1.06 - 1.37], lo que se suma al trabajo anterior publicado por este grupo que muestra hallazgos similares (56).

La razón exacta de porqué la irregularidad se asocia con la rotura todavía no está clara, se sugiere que existe esta determinada por una debilidad en el sitio de la irregularidad de la pared del aneurisma, asociado a una mayor fuerza hemodinámica. Nuestros resultados son similares a este estudio, observando que los aneurismas con morfología no esféricas presentan asociación más fuerte con la rotura. Esto sugiere que la presencia de una morfología no esférica contribuye como un factor de riesgo para la rotura de un aneurisma.

En el análisis actual se hizo hincapié en las variaciones del PW, el tamaño y la morfología los aneurismas en el riesgo de rotura del aneurisma. En nuestra opinión, ahora podemos concluir que tales características son importantes en el camino etiológico y que las características morfológicas contribuyen de forma independiente en la estratificación del riesgo de rotura de aneurismas. Por lo tanto, se necesitan nuevos estudios en los que estas características se analicen de forma prospectiva para identificar los factores de riesgo para la rotura del aneurisma con el objetivo de seleccionar los pacientes que realmente puedan beneficiarse del tratamiento preventivo.

Una de las limitaciones de nuestro estudio ha sido el diseño de corte transversal, debido a la dificultad de realizar un seguimiento prospectivo a largo plazo para evaluar la tasa de rotura de los aneurismas. La limitación de este tipo de diseños debe tomarse en cuenta en el momento de interpretar los resultados.

En este trabajo, intentamos reducir el sesgo de muestreo al incluir a todos los pacientes hospitalizados en una sola institución de referencia. El sistema de codificación de la historia clínica electrónica es imperfecto para identificar todos los casos dada la posibilidad de clasificación errónea; para minimizar este error en el presente estudio revisamos la historia clínica de todos los pacientes, para confirmar la precisión del diagnóstico.

La modalidad de imagen no fue consistente entre todos los pacientes evaluados. La angiografía cerebral, que es el estudio gold-standard para evaluación de patologías vasculares (57), fue realizada en solo el 57% de los pacientes. El restante fue evaluado por angio-TC una modalidad alternativa aceptable para estudiar la anatomía vascular cerebral y definir la presencia de anormalidad en el polígono de Willis, con una alta sensibilidad y

especificidad (90% y 93%, respectivamente) (58-60). La no visualización de los vasos en la angio-TC puede deberse a un flujo muy lento o insignificante dentro de un vaso permeable o una ausencia real del vaso. Esto podría afectar la prevalencia de vasos clasificados como hipoplásicos o con agenesia.

Las definiciones sobre lo que constituye una variación en el polígono de Willis varían ampliamente dentro de la literatura, lo que hace que la comparación con informes anteriores un tema desafiante. La definición de hipoplasia del segmento A1 de la arteria cerebral anterior se ha definido de diferentes maneras como ser un tamaño menor o igual al 50% del segmento A1 dominante contralateral (61), una diferencia >33% entre las dos A1s (31) o un diámetro <1 mm del segmento A1 (31,62). Esto puede generar cambios en la prevalencia de variaciones anatómicas entre aneurismas rotos y no rotos, siendo importante en la hora de interpretar los resultados, pudiendo sugerir que existe un mayor o menor riesgo de rotura.

Conclusión

Según la evidencia existente, las variaciones en el segmento A1 de la ACA y en la AcomP parecen correlacionarse con la rotura de aneurismas de la AComA y AcomP. Nuestros resultados sugieren que las variaciones estudiadas del PW y la morfología no esférica, además de desempeñar un papel en el desarrollo de aneurismas cerebrales, pueden contribuir para su rotura. Consideramos necesario realizar más estudios de seguimiento para determinar si los aneurismas se rompen con mayor frecuencia en pacientes que presenten estas variaciones.

Apéndice

Figura 1.

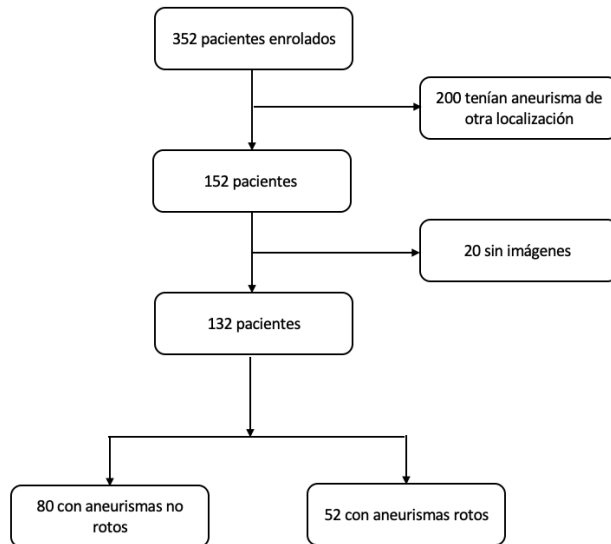


Fig. 1. Flow chart

Figura 2.

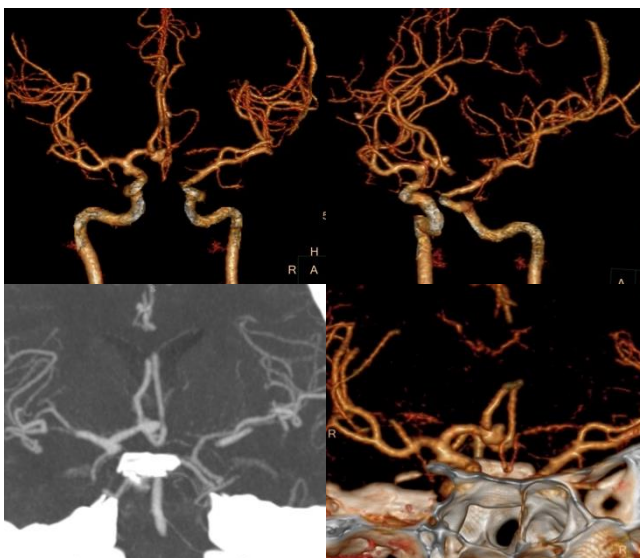


Fig. 2. Angio-tomografía computarizada. Hipoplasia del segmento A1 a la izquierda de la arteria cerebral anterior y aneurisma de la arteria comunicante anterior.

Figura 3.

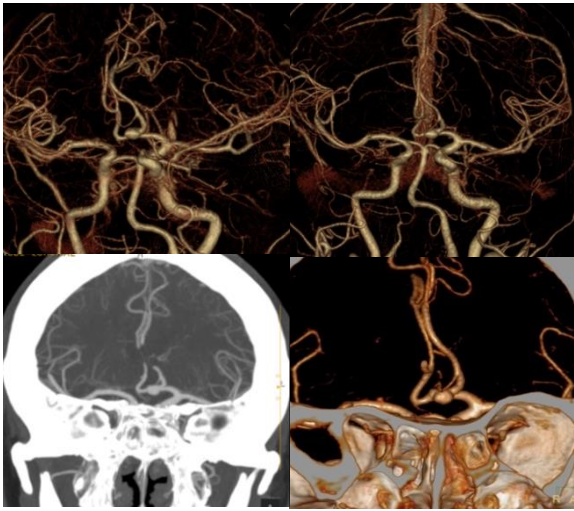


Fig. 3. Angio-tomografía computarizada. Agenesia del segmento A1 de la arteria cerebral anterior a la derecha y aneurisma de la arteria comunicante anterior.

Figura 4.

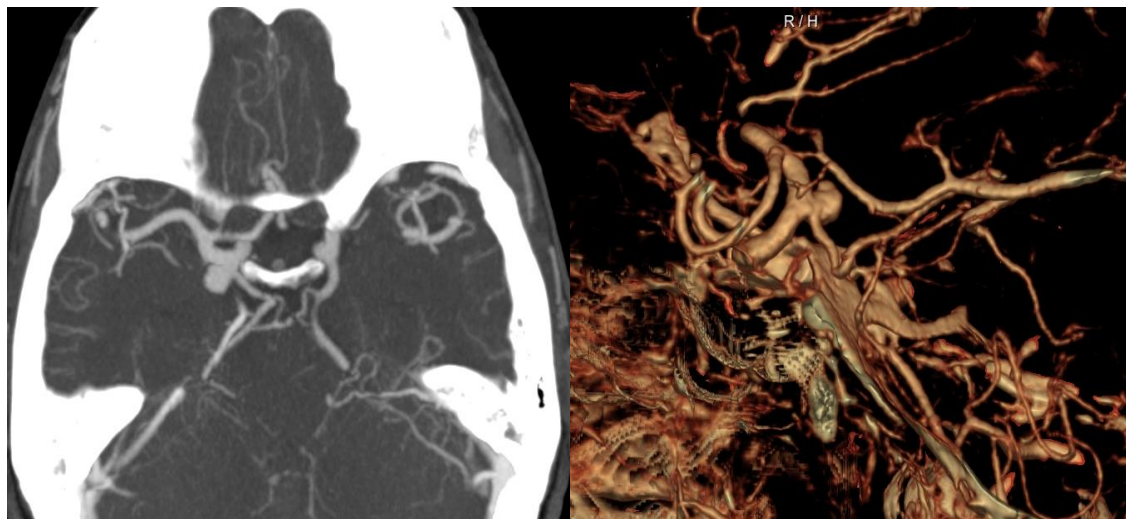


Fig. 4. Angio-tomografía computarizada. Aneurisma de la arteria comunicante posterior, con origen fetal a la derecha.

Tabla 1. Características Basales de los Pacientes.

Características basales de los pacientes (n = 132)	
Edad mediana [rango (años)]	62 (50 - 72,5)
Sexo Femenino [n (%)]	90 (68.2%)
Hipertensión [n (%)]	78 (59.1%)
Tabaquismo [n (%)]	52 (39.4%)
Diabetes [n (%)]	15 (11.2%)
Hipercolesterolemia [n (%)]	57 (43.2%)
Roto [n (%)]	52 (39.4%)
Localización del aneurisma [n (%)]	
AcomA [n (%)]	74 (56%)
AcomP [n (%)]	58 (44%)
Tamaño medio de los aneurismas [(mm),DE]	5,57 ± 3,27 mm
Morfología de los aneurismas	
Esférico [n (%)]	87 (65.9%)
No-esférico [n (%)]	45 (33.1%)
Múltiplos aneurismas [n (%)]	37 (28%)
Modalidad de estudio	
Angiografía [n (%)]	70 (53%)
Angio-TC [n (%)]	62 (47%)

Variación en el polígono de Willis [n (%)]	65 (49.2%)
Características del Polígono de Willis	
Hipoplasia del segmento	28 (21.2%)
Agenesia del segmento	10 (7.5%)
Patrón de circulación Fetal	33 (25%)
AcomA: Arteria comunicante anterior; AcomP: Arteria comunicante posterior; DE: Desvío estándar.	

Tabla 2. Regresión Logística Univariante para rotura de aneurisma

Variable	Rotos (n = 52)	No rotos (n = 80)	OR (IC95%)	Valor de p
Edad (años)	57.17	62.8	0.97 (0.95 - 0.99)	0.04
Variación del polígono de Willis	32 (61.5%)	33 (41.2%)	2.27 (1.11 - 4.65)	<0.02
Sexo femenino	33 (63.5%)	57 (71.2%)	0.70 (0.33 - 1.47)	0.35
Tabaquismo	25 (51.9%)	27 (31.2%)	2.37 (1.15 - 4.88)	0.02
Hipertensión	44 (65.4%)	34 (55%)	1.54 (0.75 - 3.17)	0.24
Hipercolesterolemia	21 (40.4%)	36 (45%)	0.82 (0.40 - 1.68)	0.60
Localización y morfología				
AcomA	30 (57.7%)	44 (55%)		

AcomP	22 (42.3%)	36 (45%)	0.89 (0.44 - 1.81)	0.76
No-esféricos	31 (59.6%)	14 (17.5%)	6.95 (3.12 - 15.48)	<0.001
Diámetro (mm)	5.2 + 3.16	6.13 + 3.39	1.03 (0.92 - 1.16)	0.51
Múltiplos aneurismas	19 (23.7%)	18 (34.6%)	1.69 (0.78 - 3.66)	0.17
Hipoplasia de A1	18 (34.6%)	10 (12.5%)	3.62 (1.33 - 9.82)	0.01
Agenesia de A1	5 (9.6%)	5 (6.2%)	0.95 (0.29 - 3.10)	0.942
Patrón fetal	16 (30.7%)	17 (21.25%)	1.64 (0.54 - 3.65)	0.22
OR: Odds-ratio, IC95% (intervalo de Confianza 95%); mm: milímetros. variables categóricas n (%)				

Tabla 3. Regresión Logística Multivariable para rotura de aneurismas

Variable	OR (IC95%)	Valor de p
Tabaquismo	2.26 (0.94 - 5.44)	0.068
Hipertensión	2.69 (1.03 - 7.02)	0.04
Sexo femenino	0.79 (0.30 - 2.10)	0.647
Hipoplasia de A1	4.01 (1.39 - 11.51)	0.010
No-esféricos	5.03 (2.12 - 11.93)	<0.000
Múltiplos aneurismas	1.49 (0.59 - 3.78)	0.39
Edad	0.96 (0.93 - 0.99)	0.022
OR: Odds-ratio, IC95% (intervalo de Confianza 95%)		

Referencias

1. Cerebral Aneurysms [Internet]. Vol. 355, New England Journal of Medicine. 2006. p. 2703–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc062683>
2. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC Jr, Brott T, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2000 Nov;31(11):2742–50.
3. Lawton MT, Edward Vates G. Subarachnoid Hemorrhage [Internet]. Vol. 377, New England Journal of Medicine. 2017. p. 257–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1605827>
4. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum* . 2018 Dec;24(6):1623–57.
5. Wiebers DO, Torner JC, Meissner I. Impact of unruptured intracranial aneurysms on public health in the United States. *Stroke*. 1992 Oct;23(10):1416–9.
6. Bhogal P, AlMatter M, Hellstern V, Ganslandt O, Bätzner H, Henkes H, et al. Difference in aneurysm characteristics between ruptured and unruptured aneurysms in patients with multiple intracranial aneurysms. *Surg Neurol Int*. 2018 Jan 10;9:1.
7. Mayer TE, Etminan N, Morita A, Juvela S. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: A multidisciplinary consensus Author Response [Internet]. Vol. 86, *Neurology*. 2016. p. 792.2–793. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000481228.68055.71>
8. Bor ASE, Koffijberg H, Wermer MJH, Rinkel GJE. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 2010 May 25;74(21):1671–9.
9. Selim M, Goddeau R. Faculty of 1000 evaluation for Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2009. Available from: <http://dx.doi.org/10.3410/f.1162687.624264>
10. Rinaldo L, McCutcheon BA, Snyder KA, Porter AL, Bydon M, Lanzino G, et al. A1 segment hypoplasia associated with cerebral infarction after anterior communicating artery aneurysm rupture. *J Neurosurg Sci*. 2019 Aug;63(4):359–64.
11. Rinaldo L, McCutcheon BA, Murphy ME, Bydon M, Rabinstein AA, Lanzino G. Relationship of A1 segment hypoplasia to anterior communicating artery aneurysm morphology and risk factors for aneurysm formation [Internet]. Vol. 127, *Journal of Neurosurgery*. 2017. p. 89–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.3171/2016.7.jns16736>
12. Vlak MHM, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJE. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 10, *The Lancet Neurology*. 2011. p. 626–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70109-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70109-0)
13. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):251–6.
14. Thompson BG, Brown RD Jr, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockroft KM, Connolly ES Jr, et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A

Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2368–400.

15. Naggara ON, White PM, Guilbert F, Roy D, Weill A, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology*. 2010 Sep;256(3):887–97.
16. Adams S. The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort [Internet]. Vol. 43, *The Journal of Emergency Medicine*. 2012. p. 1208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.10.009>
17. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103–10.
18. Cebal JR, Raschi M. Suggested connections between risk factors of intracranial aneurysms: a review. *Ann Biomed Eng*. 2013 Jul;41(7):1366–83.
19. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan. *Stroke*. 2010 Sep;41(9):1969–77.
20. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography [Internet]. Vol. 65, *Surgical Neurology*. 2006. p. 18–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surneu.2005.05.019>
21. Kashiwazaki D, Kuroda S, Sapporo SAH Study Group. Size ratio can highly predict rupture risk in intracranial small (<5 mm) aneurysms. *Stroke*. 2013 Aug;44(8):2169–73.
22. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):59–66.
23. Investigators TUJ, The UCAS Japan Investigators. The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort [Internet]. Vol. 366, *New England Journal of Medicine*. 2012. p. 2474–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1113260>
24. 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*. 2016 Sep;91(4):325–33.
25. Tanaka H, Fujita N, Enoki T, Matsumoto K, Watanabe Y, Murase K, et al. Relationship between variations in the circle of Willis and flow rates in internal carotid and basilar arteries determined by means of magnetic resonance imaging with semiautomated lumen segmentation: reference data from 125 healthy volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Sep;27(8):1770–5.
26. Yang F, Li H, Wu J, Li M, Chen X, Jiang P, et al. Relationship of A1 Segment Hypoplasia with the Radiologic and Clinical Outcomes of Surgical Clipping of Anterior Communicating Artery Aneurysms [Internet]. Vol. 106, *World Neurosurgery*. 2017. p. 806–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.122>
27. Bor ASE, Velthuis BK, Majoie CB, Rinkel GJE. Configuration of intracranial arteries and development of aneurysms: a follow-up study. *Neurology*. 2008 Feb 26;70(9):700–5.

28. Alnaes MS, Isaksen J, Mardal K-A, Romner B, Morgan MK, Ingebrigtsen T. Computation of hemodynamics in the circle of Willis. *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2500–5.
29. Can A, Castro VM, Ozdemir YH, Dagen S, Yu S, Dligach D, et al. Association of intracranial aneurysm rupture with smoking duration, intensity, and cessation. *Neurology*. 2017 Sep 26;89(13):1408–15.
30. Kwak R, Niizuma H, Suzuki J. Hemodynamics in the anterior part of the circle of Willis in patients with intracranial aneurysms: a study of cerebral angiography. *Tohoku J Exp Med*. 1980 Sep;132(1):69–73.
31. Rooij NK, Velthuis BK, Algra A, Rinkel GJE. Configuration of the circle of Willis, direction of flow, and shape of the aneurysm as risk factors for rupture of intracranial aneurysms [Internet]. Vol. 256, *Journal of Neurology*. 2009. p. 45–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-0028-x>
32. Rhoton AL Jr. Aneurysms. *Neurosurgery*. 2002 Oct;51(4 Suppl):S121–58.
33. Matsukawa H, Fujii M, Akaike G, Uemura A, Takahashi O, Niimi Y, et al. Morphological and clinical risk factors for posterior communicating artery aneurysm rupture [Internet]. Vol. 120, *Journal of Neurosurgery*. 2014. p. 104–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.3171/2013.9.jns13921>
34. He W, Hauptman J, Pasupuleti L, Setton A, Farrow MG, Kasper L, et al. True posterior communicating artery aneurysms: are they more prone to rupture? A biomorphometric analysis. *J Neurosurg*. 2010 Mar;112(3):611–5.
35. Zhang X-J, Gao B-L, Hao W-L, Wu S-S, Zhang D-H. Presence of Anterior Communicating Artery Aneurysm Is Associated With Age, Bifurcation Angle, and Vessel Diameter. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):341–7.
36. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of Cerebral Aneurysm Formation, Growth, and Rupture [Internet]. Vol. 44, *Stroke*. 2013. p. 3613–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.113.002390>
37. Kataoka K, Taneda M, Asai T, Kinoshita A, Ito M, Kuroda R. Structural Fragility and Inflammatory Response of Ruptured Cerebral Aneurysms [Internet]. Vol. 30, *Stroke*. 1999. p. 1396–401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.30.7.1396>
38. Li Q, Li J, Lv F, Li K, Luo T, Xie P. A multidetector CT angiography study of variations in the circle of Willis in a Chinese population [Internet]. Vol. 18, *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011. p. 379–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2010.07.137>
39. Kirgis HD, Fisher WL, Llewellyn RC, Peebles EM. Aneurysms of the anterior communicating artery and gross anomalies of the circle of Willis. *J Neurosurg*. 1966 Jul;25(1):73–8.
40. Swatan JP, Sani AF, Swatan H. Anatomical variation of circle of Willis is common in patients with intracranial aneurysm: Initial registry data from tertiary health center, Surabaya, Indonesia [Internet]. Vol. 381, *Journal of the Neurological Sciences*. 2017. p. 953. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.2684>
41. Lazzaro MA, Ouyang B, Chen M. The role of circle of Willis anomalies in cerebral aneurysm rupture. *J Neurointerv Surg*. 2012 Jan 1;4(1):22–6.
42. Zhu G, Yuan Q, Yang J, Yeo J. Experimental study of hemodynamics in the Circle of Willis. *Biomed Eng Online*. 2015 Jan 9;14 Suppl 1:S10.

43. Sandvei MS, Lindekleiv H, Romundstad PR, Müller TB, Vatten LJ, Ingebrigtsen T, et al. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage - BMI and serum lipids: 11-year follow-up of the HUNT and the Tromsø Study in Norway [Internet]. Vol. 125, *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012. p. 382–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01578.x>
44. Chalouhi N, Chitale R, Jabbour P, Tjoumakaris S, Dumont AS, Rosenwasser R, et al. The case for family screening for intracranial aneurysms [Internet]. Vol. 31, *Neurosurgical Focus*. 2011. p. E8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3171/2011.9.focus11210>
45. Starke RM, Chalouhi N, Ali MS, Jabbour P, Tjoumakaris SI, Fernando Gonzalez L, et al. 190 Critical Role of TNF- α in Cerebral Aneurysm Formation and Rupture [Internet]. Vol. 60, *Neurosurgery*. 2013. p. 183. Available from: <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000432780.74094.e2>
46. Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, Jousilahti P, Salomaa V, Hernesniemi J, et al. Risk factors and their combined effects on the incidence rate of subarachnoid hemorrhage--a population-based cohort study. *PLoS One*. 2013 Sep 9;8(9):e73760.
47. Brechtel L, Poupore N, Stoikov T, Roley LT, Emerson JF, Nathaniel T. Comorbidities associated with different levels of total cholesterol in male and female acute ischemic stroke patients. *Medicine* . 2020 Dec 24;99(52):e23870.
48. Vlak MHM, Rinkel GJE, Greebe P, Greving JP, Algra A. Lifetime risks for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: multivariable risk stratification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jun;84(6):619–23.
49. Gatchev O, Råstam L, Lindberg G, Gullberg B, Eklund GA, Isacson SO. Subarachnoid hemorrhage, cerebral hemorrhage, and serum cholesterol concentration in men and women. *Ann Epidemiol*. 1993 Jul;3(4):403–9.
50. Lindbohm JV, Kaprio J, Korja M. Cholesterol as a Risk Factor for Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016 Apr 14;11(4):e0152568.
51. Rautalin I, Kaprio J, Korja M. Obesity paradox in subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2020 Dec;43(6):1555–63.
52. Cebal JR, Sheridan M, Putman CM. Hemodynamics and bleb formation in intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Feb;31(2):304–10.
53. Karmonik C, Yen C, Grossman RG, Klucznik R, Benndorf G. Intra-aneurysmal flow patterns and wall shear stresses calculated with computational flow dynamics in an anterior communicating artery aneurysm depend on knowledge of patient-specific inflow rates [Internet]. Vol. 151, *Acta Neurochirurgica*. 2009. p. 479–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-009-0247-z>
54. Tateshima S, Murayama Y, Villablanca JP, Morino T, Takahashi H, Yamauchi T, et al. Intraaneurysmal flow dynamics study featuring an acrylic aneurysm model manufactured using a computerized tomography angiogram as a mold. *J Neurosurg*. 2001 Dec;95(6):1020–7.
55. Björkman J, Frösen J, Tähtinen O, Backes D, Huttunen T, Harju J, et al. Irregular Shape Identifies Ruptured Intracranial Aneurysm in Subarachnoid Hemorrhage Patients With Multiple Aneurysms. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):1986–9.

56. Lindgren AE, Koivisto T, Björkman J, von und zu Fraunberg M, Helin K, Jääskeläinen JE, et al. Irregular Shape of Intracranial Aneurysm Indicates Rupture Risk Irrespective of Size in a Population-Based Cohort [Internet]. Vol. 47, Stroke. 2016. p. 1219–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.115.012404>
57. van Rooij WJ, Sprengers ME, de Gast AN, Peluso JPP, Sluzewski M. 3D rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 2008 May;29(5):976–9.
58. Wu X, Matouk CC, Mangla R, Forman HP, Gandhi D, Sanelli P, et al. Cost-Effectiveness of Computed Tomography Angiography in Management of Tiny Unruptured Intracranial Aneurysms in the United States. Stroke. 2019 Sep;50(9):2396–403.
59. Howard BM, Hu R, Barrow JW, Barrow DL. Comprehensive review of imaging of intracranial aneurysms and angiographically negative subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Focus. 2019 Dec 1;47(6):E20.
60. Dimmick SJ, Faulder KC. Normal variants of the cerebral circulation at multidetector CT angiography. Radiographics. 2009 Jul;29(4):1027–43.
61. Velthuis BK, van Leeuwen MS, Witkamp TD, Ramos LM, Berkelbach van der Sprenkel JW, Rinkel GJ. Surgical anatomy of the cerebral arteries in patients with subarachnoid hemorrhage: comparison of computerized tomography angiography and digital subtraction angiography. J Neurosurg. 2001 Aug;95(2):206–12.
62. Chuang Y-M, Liu C-Y, Pan P-J, Lin C-P. Anterior cerebral artery A1 segment hypoplasia may contribute to A1 hypoplasia syndrome. Eur Neurol. 2007 Jan 19;57(4):208–11.