

EXHIBIT C

To the Declaration of Dr. Kathryn D. Marocchino

14

Verification of a Translation

I, the below named translator, hereby declare

- That I am a professional translator, and that my name and post office address are as stated below,
- That I am knowledgeable in both the English and the Italian languages and qualified to translate from each of said languages into the other,
- That I am the author of the attached translation into English of the Italian-language article entitled "L'elettrotrombosi intravasale nelle malformazioni vascolari sperimentamente provocate", also attached hereto, except for the "Summary" on page 144, an English translation of which is already incorporated in the original text of said article, and for the "Bibliography" on pages 145-146 of the same
- That the attached translation, consisting of four (4) typewritten pages, is, to the best of my knowledge, a faithful and accurate translation of the corresponding Italian text of said article, consisting of nine (9) printed pages.

I also declare that all statements made herein of my knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and, further, that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of any application based thereon

Date May 27, 1995

Franco Cossu

(Full name of translator)



(Signature of translator)

Post office address:

Franco Cossu
Italian Translations
P. O. Box 1268
South Pasadena, CA 91031-1268

UCR007117

Translation of "L'elettrombosi intravasale nelle malformazioni vascolari", page 1

TRANSLATION

III NATIONAL CONGRESS OF NEURORADIOLOGY

HELD IN BARI

SEPTEMBER 29-30, 1983

PROCEEDINGS OF THE CONGRESS

Edited and printed by Associazione Italiana di Neuroradiologia

Secretary of the Congress: A. Carella, Professor of Neuroradiology, University of Bari,
with the collaboration of Interprogram Organizer, Bari.

UCR007118

INTRAVASCULAR ELECTROTHROMBOSIS IN EXPERIMENTALLY INDUCED VASCULAR MALFORMATIONS

Guernsi R, Guglielmi G, Guidetti G, Palatinsky E, Silipo P
Department of Neurological Sciences, Neurosurgery, School of Medicine and Surgery, Rome

Aneurysms were created on the cervical portion of the carotid artery of 15 rabbits with an average weight of 3 kg. This was accomplished by anastomosis with a segment of jugular vein removed from the same animal, using a microsurgical technique and 10 or 11/0 sutures. A metal electrode was intravascularly introduced into the aneurysms through the femoral artery.

Artificial intraaneurysmal thrombi were formed by applying a low (10 mA) direct electrical current. An analysis of the first results obtained indicates that the electrothrombosis method appears to be effective in the occlusion of aneurysms, though further studies are required in order to refine the technique and make it precise and safe, as well as to research materials best suited to this purpose.

Since 1800, electrothrombosis as a useful method to be employed in vascular malformations has interested several authors, from Velpeau, Phillips, and Ciniselli to present-time researchers such as Piton, Thompson, Mullan and others.

Materials and methods used

Our experiments were conducted both in vivo and in vitro. The aim of the in vitro experiments was to ascertain:

- 1) the extent to which the application of a direct electrical current flowing between an external, negatively charged metal plate and a internal positive electrode immersed in the bloodstream causes the formation of an artificial thrombus;
- 2) whether copper or stainless steel is the metal best suited to inducing electrothrombosis;
- 3) the optimal current-time ratio for producing artificial thrombi.

To this end, a blood circulation model was set up using heparinized human blood at a pressure of 60 cm of H₂O at 37 °C.

Also used were a circulation pump, a current generator, a voltmeter, and a milliammeter with analog display for measuring the current flowing through the electrode.

We selected a stainless steel electrode 2 mm in diameter, also in view of the fact that upon application of a 10 milliampere current it does not electrolyze too rapidly (15-20 minutes)

For the in vivo experiments we have used 15 rabbits with an average weight of 3 kg. Using a microsurgical technique, experimental aneurysms were created on the cervical portion of the carotid artery, by removing a segment of jugular vein and anastomosing it with the carotid itself, using 10 or 11/0 sutures.

Conclusions

In 10 cases out of 15 complete thrombus formation was obtained in the aneurysms, which were inspected after three months.

While excessive thrombus formation in the aneurysm often entailed a certain stenosis of the carotid, this artery was never found to be obstructed.

In three cases, thrombus formation was partial, with breakdown^(*) of the electrode tip in the fundus of the aneurysm, in two cases, the aneurysm itself ruptured as the electrode was being introduced into its fundus.

In conclusion, the results obtained encourage us to continue with the method described above and add to the currently limited number of case histories.

^(*) *Translator's Note* The term "breakdown" is used here in its meaning of "decomposition" (see *Webster's Third New International Dictionary*, "breakdown", 6a.), specifically, chemical decomposition resulting from the electrolytic process undergone by the electrode.

Translation of "L'elettrombosi intravasale nelle malformazioni vascolari...", page 4

Fig 1 -- Preparation of cervical portion of rabbit's carotid artery -- *Surgical microscopy of adventitiaectomy* Diameter of artery 1,8 - 2,5 cm

Fig 2 -- Experimental aneurysm (2 x 3-4 mm)

Fig. 3 -- Arterogram evidencing aneurysm (Femoral artery catheterization)

Fig 4 -- Electrode being introduced into the neck of the aneurysm.

Fig 5 -- Beginning of thrombus formation.

Fig 6 -- Thrombosed aneurysm.

UCR007121

ORIGINAL FAX



III CONGRESSO NAZIONALE
DI NEURORADIOLOGIA

29 - 30 SETTEMBRE 1985
BARI

ATTI DEL CONGRESSO

Organizzazione e stampa degli Atti a cura della Associazione Italiana di
Neuroradiologia.
Segreteria del Congresso: Prof. A. Carella - Neuroradiologia, Università di Bari
con la collaborazione del: Interprogram Organizer - Bari.

UCR007122

L'ELETTROTROMBOSI INTRAVASALE NELLE MALFORMAZIONI VASCOLARI SPERIMENTALMENTE PROVOCATE.

Guerrisi R., Guglielmi G., Guidetti G., Palatinaky E., Silipo P.
 Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neurochirurgia, Facoltà di
 Medicina e Chirurgia, Roma.

Sull'arteria carotide al collo di 15 conigli del peso medio di Kg 3, sono stati creati aneurismi mediante anastomosi ad un tratto di vena giugulare prelevata dallo stesso animale (suture: 10-11 reni) con tecnica microchirurgica. All'interno degli aneurismi è stato portato un elettrodo metallico per via intravasale, con introduzione dalla arteria femorale.

È stata ottenuta, mediante il passaggio di una lieve corrente elettrica continua (10 mA), la formazione di trombi artificiali intraneurismatici con esclusione dal circolo degli aneurismi. Dall'analisi dei primi risultati, si evince che il metodo elettrotrombotico risulta efficace nella chiusura degli aneurismi, anche se sono necessari ulteriori studi sperimentali per affinare la tecnica, renderla precisa e sicura, nonché per la ricerca dei materiali più adatti allo scopo.

L'elettrotrombosi quale metodo utile da usare nelle malformazioni vascolari ha interessato diversi autori, fin dal 1800, da Velpeau, Phillips, Cinielli via via sino ai tempi attuali con Piton, Thompson, Muller ed altri.

Materiali e metodi

La nostra esperienza è stata fatta in vitro ed in vivo; in vitro per verificare:

- 1) quanto il passaggio di corrente elettrica continua, tra una placca metallica esterna a carica negativa ed un elettrodo interno positivo immerso nel sangue causi la formazione di un trombo artificiale;
- 2) quale metallo, se rame od acciaio inossidabile, sia più idoneo a dar luogo all'elettrotrombosi;
- 3) quale sia il migliore rapporto corrente/tempo nella produzione di trombi artificiali.

È stato pertanto realizzato un modello di circolazione ematica con sangue umano eparinato, che circola ad una pressione di 60 cm di H₂O a 37 gradi.

Abbiamo quindi usato una pompa di circolazione, un generatore di

corrente, un voltmetro, un milliamperometro con lettura analogica per misurare la corrente che attraversa l'elettrodo.

L'elettrodo da noi scelto è di acciaio inossidabile, di 0,2 mm di diametro, anche perché in tal modo non si elettrolizza con eccessiva rapidità (durata: 15-20 minuti) con una intensità di corrente di 10 milliampères.

Per gli esperimenti in vivo, abbiamo fatto ricorso a 15 conigli, del peso medio di 3 Kg. Sulla carotide del collo, con tecnica microchirurgica, sono stati creati aneurismi sperimentali, prelevando un tratto di vena giugulare ed anastomizzandola alla carotide stessa, con suture di 10-11 serri.

Conclusioni

Su 15 casi, abbiamo ottenuto la trombizzazione completa di 10 aneurismi, controllati a distanza di 3 mesi.

Sebbene l'eccessiva trombizzazione dell'aneurisma abbia spesso comportato una certa stenosi della carotide, quest'ultima non è mai risultata tuttora ostruita.

In tre aneurismi la trombizzazione è stata parziale, con rottura della punta dell'elettrodo nel fondo dell'aneurisma ed in due casi si è addirittura rotto l'aneurisma nell'introdurre l'elettrodo nel fondo.

Per concludere, i risultati ci incoraggiano a continuare il metodo descritto ed arricchire la casistica ancora limitata.

tra
fia
pi
mi-
del
tur
o di
e di

10
no
na:
lla
di
do

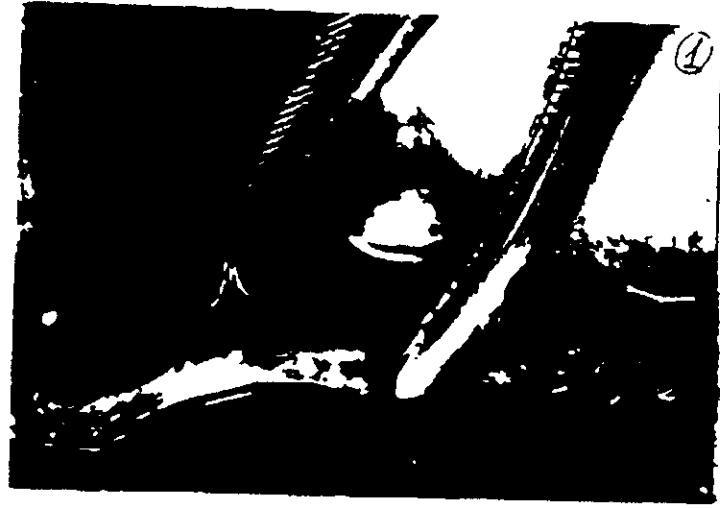


Fig. 1 - Preparazione della carotide al collo del coniglio - Avanzamento al microscopio operatorio - diametro anello: 1.8 - 2.5 cm.



Fig. 2 aneurisma iperintenzionale (mm 2 x 3.4)



Fig. 3
cale)
Fig. 4



Fig. 5 Inizio del

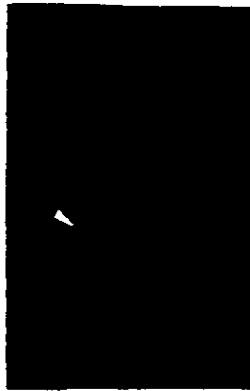


Fig. 3 - Visualizzazione dell'aneurisma all'arteriografia (caratterizzazione per via tomografica)



Fig. 4 - Introduzione sul elettrocatodo nel collo dell'aneurisma

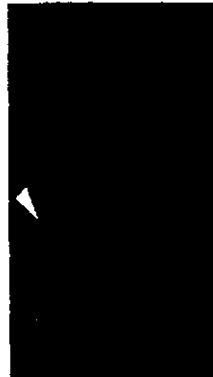


Fig. 5 - Inizio della trombizzazione



Fig. 6 - Aneurisma trombizzato

2

RIASSUNTO

Sulla arteria carotide al collo di 15 conigli del peso medio di Kg 3, sono stati creati aneurismi mediante anastomosi ad un tratto di vena giugulare prelevata dallo stesso animale (suture = 10-11 zeri) con tecnica microchirurgica. All'interno degli aneurismi è stato portato un elettrodo metallico per via intravasale, con introduzione dalla arteria femorale. È stata ottenuta, mediante il passaggio di una lieve corrente elettrica continua (10 mA), la formazione dei trombi artificiali intra-aneurismatici con esclusione dal circolo degli aneurismi. Dalla analisi dei primi risultati si evince che il metodo elettrotrombotico risulta efficace nella chiusura degli aneurismi, anche se sono necessari ulteriori studi sperimentali per affinare la tecnica, renderla precisa e sicura, e per la ricerca dei materiali più adatti allo scopo.

SUMMARY

Artificial aneurysms have been created by means of microsurgical technique on carotid artery's cervical tract of 15 rabbits with an average weight of 3 Kg, using an autogenous jugular vein segment anastomosed with 10 or 11/0 interrupted sutures.

One metal electrode has been driven intravascularly within the aneurysms by transfemoral way and artificial intraaneurysmal thrombi have been obtained by means of a slight direct current (10 mA) with consequent aneurysms' exclusion from blood circulation.

From the analysis of first results we can infer that electrothrombotic method appears to be effective in aneurysms occlusion, even though it will need further experimental studies in order both to improve the technique by making it precise and safe and to seek more suitable material to this purpose.

Indirizzo: R. GUERRISI -
Neurochirurgia - Dipartimento Scienze Neurologiche -
Università di Roma - V.le Università 30 - ROMA

BIBLIOGRAFIA

- 1) ARAKI C, HANDA H, YOSHIDA K, MORI K, HASHI K: Electrically induced thrombosis for the treatment of intracranial aneurysms and angiomas. *Excerpta medica international congress series*. Amsterdam 1965, vol. 110, 631-654.
- 2) BRUNELLE F, KUNSTLINGER F, DOYON D: A bipolar electrode for vascular electrocoagulation with alternating current. *Radiology* 1980, vol. 137, 239-240.
- 3) CINISELLI L: Sulla elettropuntura nella cura degli aneurismi. *Gazz. med. Ital. Lomb.* Milano, 1847, vol. 6, 9-14.
- 4) HOSOBUCHI Y: Electrothrombosis of carotid cavernous fistula. *J. Neurosurg.* 1975, vol. 42, 76-85.
- 5) MILLER M O, JOHNSRUDE I S, LIMBERAKIS A J, JACKSON D C, PIZZO S, THOMPSON W M: Clinical use of transcatheter electrocoagulation. *Radiology* 1978, vol. 129, 211-214.
- 6) MULLAN S, BECKMAN F, VAILATI C, KARASICK J, DOBLEN G: An experimental approach to the problem of cerebral aneurysms. *J. Neurosurg.* 1964, vol. 21, 838-845.
- 7) MULLAN S, RAIMONDI A J, DOBLEN G, VAILATI C, HEKMATOPANAH J: Electrically induced thrombosis in intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.* 1965, vol. 22, 539-547.
- 8) MULLAN S, REYER C, DAWLEY J, DOBLEN G: Stereotactic copper electric thrombosis of intracranial aneurysms. *Progr. Neurol. Surg.* 1969, vol. 3, 193-211.
- 9) MULLAN S: Experiences with surgical thrombosis of intracranial berry aneurysms and carotid cavernous fistulas. *J. Neurosurg.* 1974, vol. 41, 657-68.
- 10) PARKINSON D: A surgical approach to the cavernous portion of the carotid artery: anatomical studies and case report. *J. Neurosurg.* 1965, vol. 23, 474-483.
- 11) PETERSON E W, VALBERG J, WHITTINGHAM D S: Electrically induced thrombosis of the cavernous sinus in the treatment of carotid cavernous fistula. *Excerpta Med. Int. Congr. Series* 1969, vol. 193, 105.
- 12) PHILLIPS B.: A series of experiments performed for the purpose of showing that arteries may be obliterated without ligature, compression, or the knife. Pamphlet published in Londra, da Longman & Co. 1832.
- 13) PHILLIPS J F.: Transcatheter electrocoagulation of blood vessels. *Invest. Radiol.* 1973, Vol. 8, 295-304.
- 14) PHILLIPS J F, ROBINSON A E, JOHNSRUDE I S, JACKSON D C: Experimental closure of arteriovenous fistula by transcatheter electrocoagulation. *Radiology* 1975, Vol. 115, 319-321.
- 15) PITON J, BILLEREY J, CONSTANT P, XENOU A M, CAILLÉ J M.: Thromboses vasculaires sélectives par courant électrique continu. expérimentation chez l'animal.

- J. Neuroradiologie* 1878, vol. 5, 159-158.
- 16) SALAZAR A. L.: Experimental myocardial infarction. Induction of coronary thrombosis in the intact closed chest dog. *Circulation Research*, 1961, vol. 9, 1391-1396.
- 17) SAWIER P. N., PATE J. W.: Bio-electric phenomena as an etiologic factor in intravascular thrombosis. *Amer. J. Physiol.* 1953, vol. 175, 103-107.
- 18) THOMPSON W. M., PIZZO S. V., JACKSON D. C., JOHNSRUDE I. S.: Transcatheter electrocoagulation: a therapeutic angiographic technique for vessel occlusion. *Invest. Radiol.* 1977, vol. 12, 146-153.
- 19) THOMPSON W. M., PIZZO S. V., JACKSON D. C., JOHNSRUDE I. S.: The effect of drug-induced thrombocytopenia in direct-current transcatheter electrocoagulation. *Radiology* 1977, vol. 124, 831-833.
- 20) THOMPSON W. M., McALISTER D. S., MILLER M., PIZZO S. V., JACKSON D. C., JOHNSRUDE I. S.: Transcatheter electrocoagulation. experimental evaluation of the anode. *Invest. Radiol.* 1979, vol. 14, 42-47.
- 21) THOMPSON W. M., JOHNSRUDE I. S., JACKSON D. C., McALISTER D. S., MILLER M. D., PIZZO S. V.: Vessel occlusion with transcatheter electrocoagulation. initial clinical experience. *Radiology* 1979, vol. 133, 335-340.
- 22) TRAGARDH B., LYNCH P. R., KANG T. H.: Intravascular electrically induced thrombosis in the dog. *Radiology* 1976, vol. 121, 55-57.
- 23) VELPEAU A.: Mémoire sur la piqûre ou l'acupuncture des artères dans le traitement des anévrysmes. *Gas. Med. Paris* 1831, vol. 2, 1-4.
- 24) WERNER S. C., BLAKEMORE A. H., KING B. G.: Aneurysms of the internal carotid artery within the skull (wiring and electrothermic coagulation). *JAMA* 1941, vol. 118, 576-582.
- 25) BLAKEMORE A. H., KING B. G.: Electrothermic coagulation of aortic aneurysm. *JAMA* 1938, vol. 111, 1821-1827.
- 26) MOORE C. H., MURCHISON C.: On a new method of procuring the consolidation of fibrin in certain incurable aneurysms: with the report of a case in which an aneurysm of the ascending aorta was treated by the insertion of wire. *Proc. Roy. Med. Chir. Soc. London* 1864, vol. 4, 327-333.