

EXHIBIT F

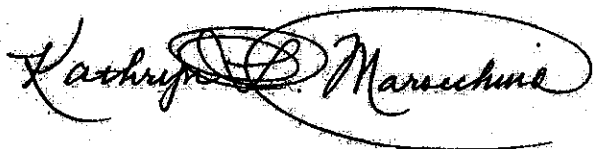
To the Declaration of Dr. Kathryn D. Marocchino

CERTIFICATION

I, DR. KATHRYN D. MAROCCHINO, HEREBY CERTIFY THAT I AM COMPETENT TO TRANSLATE FROM ITALIAN INTO ENGLISH AND THAT THE TRANSLATION HEREWITH PROVIDED IS A TRUE AND ACCURATE TRANSLATION OF THE ATTACHED DOCUMENT. TO THE BEST OF MY KNOWLEDGE AND BELIEF, THE STATEMENTS IN THE TWO DOCUMENTS HAVE THE SAME MEANING.

VALLEJO, CALIFORNIA,

NOVEMBER 23, 2004

A handwritten signature in black ink, reading "Kathryn D. Marocchino". The signature is written in a cursive style with a large, stylized initial "K" and "M".

**DR. KATHRYN D. MAROCCHINO
TRANSLATOR/CONSULTANT
MEMBER OF ATA, NCTA, ALTA**

/illegible/

REPUBLIC OF ITALY
/stamped seal/

MINISTRY OF INDUSTRY, COMMERCE AND ARTISANSHIP

Office of the Director General of Industrial Patents – Central Patent Office

PATENT FOR INDUSTRIAL INVENTION

No. 1224838

This patent is granted for the invention specified in the application here below:

/illegible/

/illegible/

A 61 B

PATENTEE

GUIDO GUGLIELMI
NELLA DIECI
PATRIZIA DOMINICI
IN ROME

TITLE

INTRAVASCULAR DEVICE FOR THE
OCCLUSION OF SACULAR INTRACRANIAL
ANEURYSMS, INDUCED BY
FERROMAGNETIC THROMBOSIS

**DESIGNATED
INVENTORS**

GUIDO GUGLIELMI
NELLA DIECI
PATRIZIA DOMINICI

Rome, October 24, 1990

THE DIRECTOR

MINISTRY OF INDUSTRY, COMMERCE AND ARTISANSHIP

PROVINCIAL OFFICE OF INDUSTRY, COMMERCE AND ARTISANSHIP – ROME

FILING RECORD FOR PATENTS FOR INDUSTRIAL INVENTIONS

In the year 1988, on the twenty-second day of the month of December, Mr. GUIDO GUGLIELMI, Ms. NELLA DIECI, and Ms. PATRIZIA DOMINICI, all of Italian nationality and residing in Rome, in Via Zandonai and in Via A. da Gaeta nos. 43 and 23, have presented the following documents to the undersigned by means of a mandatary, Mr. ALESSANDRO MASCIOLI, who has elected domicile in Rome for all legal purposes, in Via Lima n. 35, care of A.N.D.I. (Associazione Nazionale degli Inventori):

- 1. Application, with a revenue stamp of Lit. 5,000, for a PATENT FOR AN INDUSTRIAL INVENTION, under the TITLE
 “INTRAVASCULAR DEVICE FOR THE OCCLUSION OF SACULAR INTRACRANIAL ANEURYSMS, INDUCED BY FERROMAGNETIC THROMBOSIS”

Designated inventors: the applicants

- 2. Duplicate description of n. 12 pages /stamp with illegible wording/
- 3. Duplicate of n. 1 drawings and tables
- 4. Letter of appointment
- 5. XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
- 6. XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
- 7. XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
- 8. Proof of payment (on postal checking account n. 668004, made out to the Registry Office of Taxes and Government Concessions in Rome) for a total of Lit. 211,000, issued by the Post Office of Rome, on n.
- 9. Proof of payment, on postal checking account n. 33692005, made out to the CHAMBER OF COMMERCE – U.P.I.C.A. Services of Rome, for a total of Lit. 12,000, issued by the Post Office of Rome, on n.
- 10. Revenue stamp for Lit. 5,600
- 11. The application and the aforementioned statements have been signed by the applicants and countersigned by the undersigned.

THE FILING CLERK

THE ISSUING OFFICIAL

/signature/

Ministry of Industry, Commerce
and Artisanhip/stamped seal/

/signature/
/stamped seal/

/illegible/

No English title available.

[Translator's Note: The text in this box appears to be in Dutch and has therefore not been translated.]

/hand-written annotation in English/ filing priority date December 22, 1988

48707A88

FIGURE 1

1
2
3
4
5
6
7

FIGURE 2

7
8
9
10
11
12
13

Ministry of Industry, Commerce and Artisanshp
/stamped seal/
/initials/

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/stamp/
/signature/

Rome, December 20, 1988

on behalf of GUIDO GUGLIELMI
on behalf of NELLA DIECI
on behalf of PATRIZIA DOMINICI

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/illegible stamp/
Alessandro Mascioli
/signature/

Ministry of Industry, Commerce and
Artisanship/stamped seal/initials/

/illegible numbers/

Description of the Industrial Invention entitled:

“INTRAVASCULAR DEVICE FOR THE OCCLUSION OF
SACCULAR INTRACRANIAL ANEURYSMS, INDUCED BY
FERROMAGNETIC THROMBOSIS”:

by GUIDO GUGLIELMI, NELLA DIECI, PATRIZIA DOMINICI,
all Italian nationals residing in Rome, the first two in Via Zandonai n. 43
and the third in Via Antonio da Gaeta n. 23.

Mandatory: Prof. Dr. ALESSANDRO MASCIOLI, care of A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori), whose main headquarters are in
Rome, in Via Lima n. 35.

Designated inventors: the applicants.

SUMMARY

48707A88

The device includes an infusor (1) which pushes a physiological solution with ferritic or similar particles in suspension through a catheter (1), between the field poles of an electromagnet (3) capable of magnetizing them and enabling them to reach the aneurysm, where they will accumulate on a small spherical magnet (2) attached to the end of a thick steel wire that passes through the catheter (1), leading to the formation of a mass of small magnets and blood corpuscles that will grow until it occupies the entire volume of the aneurysm.

A.N.D.I.
(Association Nazionale degli Inventori)
/stamp/

[Translator's Note: The numbers appearing in parentheses throughout this text refer to the numbers in Figure 1.]

In order to extract the aforementioned steel wire, it must be broken—a process accomplished by electrolytic erosion caused by the direct current emanating from the generator (5), which comes to a close after passing through organic tissues by passing through the steel wire and an external electrode (7) placed in contact with the cutis.

DESCRIPTION

The invention consists of a device capable of entering the intravascular system in order to occlude saccular intracranial aneurysms by means of ferromagnetically induced thromboses.

The current therapy for saccular intracranial aneurysms involves clipping their necks, thereby sparing the afferent artery to the aneurysm. This operation is performed by a surgeon while the patient is under general anesthesia; it is obviously necessary to open the cranium, introduce a spatula into the cerebral tissue in order to reach the site of the aneurysm, dissect the arachnoid from its neck, and then place a metallic clip on the neck itself.

During the early 60's, a new therapeutic approach was proposed that involved introducing a small deflated balloon into the aneurysm by means of an artery and then inflating it with a solidifying substance until the aneurysm was occluded and subsequently removed. The procedure is

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/stamp/

performed in an arteriography room with the patient fully awake and obviously does not require cephalotrypsis given that the aneurysm is reached by means of a microcatheter that utilizes the arterial lumen as a canal.

The disadvantages of this method are as follows:

- 1) possible rupture of the aneurysm when the balloon is filled due to overinflation and/or deformity of the aneurysm's walls;
- 2) possible rupture of the balloon when it is filled with the solidifying substance, which may leak into the bloodstream, causing the death of the patient due to massive occlusion of arterial rami;
- 3) rupture of the balloon, whose fragments may lead to embolism in arterial areas.

During the 60's, a few researchers [Alkane, JP; Fingerhut, AG; Hand, RW. "Magnetic probe for the stereotactic thrombosis of intracranial aneurysms." *J Neurol Neuroburg Psychiat*, 1967, 30, 159-162] used carbonaceous iron microspheres, having a diameter of eight microns, in the treatment of cerebral aneurysms. By means of a craniectomy, a magnetic probe was inserted into the cerebral tissue and then pushed until it reached the external wall of the aneurysm's neck. The aneurysm was subsequently pricked with a very fine needle in order to introduce the microspheres.

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/stamp/

Once injected, the microspheres remained inside the aneurysm, held by the magnetic field. After three days, an organized thrombosis had formed inside the aneurysm, and the magnet could then be removed.

This method was not very successful, however, due to its technical difficulty—even when compared to the surgical operation. Furthermore, the need to perforate the cranium, go through the cerebral tissue, and prick the aneurysm are all elements that have not made it all that “competitive” with the surgical operation.

The device that is the object of this invention, however, represents an important step forward among the embolitic techniques described above that have been based on filling the aneurysm.

Its mode of operation is based on introducing a small magnet into the aneurysm by means of the vascular system. The magnet is capable of attracting particles in liquid suspension that have also been similarly introduced into the aneurysm.

The device, according to the invention, consists of a catheter, an infusion system, a direct current generator, and a magnet or electromagnet.

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/stamp/

The invention is explained in greater detail in the following pages with the aid of drawings that provide an example of how it operates.

Figure 1 represents an overly simplified diagram of the entire device.

Figure 2 represents a wiring diagram.

In reference to the details in the figures, the catheter (1) is of the type used in highly selective angiographies and has an external diameter of less than one millimeter. Inside the catheter (1) a stainless steel wire approximately 0.1 mm in diameter has been inserted, to which is attached a small spherical magnet (2) of about 1 mm in diameter, situated on the tip of the catheter itself.

Once the tip of the catheter has been introduced into the aneurysm by pushing the stainless steel wire, the small magnet detaches itself slightly from the tip of the catheter, allowing the solution to be infused to flow. Simultaneously, the portion of the catheter (1) outside the body is threaded through the field poles of an electromagnet (3) that must be activated before infusing an appropriately biocompatible solution whose suspended particles possess good residual magnetic induction as well as good coercive force and

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/stamp/

are therefore suitable as tiny permanent magnets, once they have been subjected to an external magnetic field.

The maximum dimensions of these particles must be in the order of several microns, so they can freely go beyond the capillary bed if they should escape the attraction of the small magnet (2) and abandon the aneurysm.

Experiments have shown that ferritic powders used in making permanent magnets can be used advantageously. When the infusor (4) is activated, the particles suspended in the infusion are pushed through the field poles of the electromagnet and then expelled in the immediate vicinity of the small magnet (2). These particles, now magnetized, accumulate on the small magnet (2), absorbing blood corpuscles along the way. A mass thus begins forming on the small magnet (2), and as it is almost entirely made up of micromagnets, it continues to behave like a magnet despite its expansion. As such, it generates a magnetic field capable of attracting additional micromagnets. The aforementioned mass can thus expand until it occupies the entire volume of the aneurysm.

In another variation, if the infusion contained suspended ferromagnetic particles that were also attracted by the small magnet (2) but

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/stamp/

were incapable of becoming micromagnets, the mass that could potentially form around the small magnet would be considerably reduced in size.

It is not to be excluded, nonetheless, that this same type of material may also be used to occlude aneurysms having smaller dimensions. Once the aneurysm has been filled, the catheter (1) can only be removed if it is separated from the mass that has formed inside the aneurysm itself. In order to do this, it will be sufficient to break the stainless steel wire in the immediate vicinity of the small magnet (2) to which it is anchored.

According to the invention, breaking the wire is accomplished by dissolving it electrolytically through a direct current provided by the generator (5). The circuit is then closed by means of an external electrode (7) placed into contact with the cutis in an area capable of generating good electrical contact and near the site of the aneurysm.

It must be emphasized that, based on data deduced from the state of the technique, it is guaranteed that no undesirable side effects will surface if the current circulated is limited to only a few mA.

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/stamp/

With currents in this order of magnitude, the time required for the wire to break is only several minutes.

In reference to Figure 2, greater details are provided to describe the operation of the generator (5), which also has an incorporated device to signal the successful breaking of the wire and consequently, the removal of the catheter. The stainless steel wire begins to break when the bistable circuit (10), controlled by a pushbutton (12), assumes the first stable state, causing the switch (8) to close and halting the circuit of the direct current generator (9). The voltage difference indicator (11) detects an excess in the output voltage of the current generator at a preset threshold value that indicates the successful breaking of the stainless steel wire.

Indeed, when the wire breaks, an abrupt increase takes place in the resistor responsible for shutting down the current generator, due to decreased contact surface with biological tissues. The output signal of the voltage difference indicator (11) forces the bistable (10) to assume its alternate state and therefore reopen the switch (8) and activate either a light signal or an audible signal.

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/stamp/

The magnetizing system for the suspended particles in the infusion may consist of a permanent magnet or an electromagnet.

In the former case there are some operational and logistical limits, as follows:

- 1) the magnetic field generated is less than that of an electromagnet;
- 2) the geometrical arrangement of the field poles must ensure that the particles are not blocked at the site of the magnetic field because they are attracted by a magnetic force greater than the motion exerted by the moving solution.

If an electromagnet is used, a more intense magnetic field can be generated. Furthermore, the second limitation mentioned above would not apply if the electromagnet (6) were powered by impulses.

Indeed, this type of power supply would allow the particles to abandon the area of influence of the electromagnet during periods of inactivation. The ratio between the activation times and the inactivation times of the electromagnet must relate to the speed of travel of the infusion in order to ensure that all particles are magnetized.

The reason magnetization must occur in the catheter during infusion lies in the need to prevent the particles from agglomerating—

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/stamp/

exactly what would occur if they were magnetized before being introduced into the catheter. In order to contain agglomeration, the concentration of particles in suspension must be minimized in such a manner that two adjacent particles are far enough apart so as not to mutually attract each other.

CLAIMS

- 1) Intravascular device characterized by the fact that it induces the occlusion of saccular intracranial aneurysms by means of ferromagnetic thrombosis. The device consists of:
 - a catheter (1) in which has been inserted a stainless steel wire bearing an integral small spherical magnet (2) at its extremity. The catheter's (1) function is to infuse a biocompatible solution inside the aneurysm;
 - a small spherical magnet (2) about 1 mm. in diameter;
 - several particles whose maximum dimensions are in the order of a few microns, made of material having good residual magnetic induction and good coercive force, such as ferritic powder, suspended in the aforementioned biocompatible solution;

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/stamp/

- an infusor (4) to determine the thrust of the liquid containing these suspended particles inside the catheter (1) until it reaches the aneurysms;
 - an electromagnet (3) through whose field poles the solution flows, causing the particles in suspension to magnetize;
 - a means to bring about the breaking of the steel wire inside the catheter (1), leaving behind in the aneurysm the small spherical magnet (2) around which the magnetized particles have accumulated, absorbing even blood corpuscles and occluding the aneurysm itself;
 - a device signaling the successful breaking of the steel wire and the subsequent removal of the catheter (1).
- 2) Intravascular device, as per claim n. 1, characterized by the fact that the breaking of the steel wire is accomplished by electrolytic erosion caused by the direct current emanating from the generator (5). After passing through organic tissues, this current comes to a close through the steel wire and the external electrode (7) placed in contact with the cutis.
- 3) Intravascular device, as per claim n. 1, characterized by the fact that the particles suspended in the infusion are made of ferromagnetic

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/stamp/

material and are not micromagnets because they have not been magnetized by the presence of the magnet (3).

- 4) Intravascular device, as per claim n. 1, characterized by the fact that the particles in suspension in the infusion are magnetized by a permanent magnet.
- 5) Device, as per claim n. 1, characterized by the fact that the stainless steel wire begins to break when the bistable circuit (10), controlled by a pushbutton (12), assumes the first stable state, causing the switch (8) to close and halting the circuit of the direct current generator (9) as well as by the fact that the voltage difference indicator (11) detects an excess in the output voltage of the current generator at a preset threshold value that indicates the successful breaking of the stainless steel wire in such a manner that the output signal of the voltage difference indicator (11) forces the bistable (10) to assume its alternate state and consequently reopen the switch (8) and activate either a light signal or an audible signal.

on behalf of GUIDO GUGLIELMI

on behalf of NELLA DIECI

on behalf of PATRIZIA DOMINICI

Ministry of Industry, Commerce and
Artisanship/stamped seal/initials/

A.N.D.I.
(Associazione Nazionale degli Inventori)
/illegible stamp/
Alessandro Mascioli
/signature/

#6



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

D. G. P. I. - UFFICIO CENTRALE BREVETTI

BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

1224838

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

Cl. Internazionale	Cl. Nazionale
427026	

Cl. Internazionale	Cl. Nazionale	Cl. Internazionale	Cl. Nazionale	Cl. Internazionale	Cl. Nazionale	Cl. Internazionale	Cl. Nazionale
51	51	05	05	21	21	00	00

A 61 B

TITOLARE GUGLIELMI GUIDO
 DIECI NELLA
 DOMINICI PATRIZIA
 A ROMA

TITOLO DISPOSITIVO ENDOVASCOLARE PER L'OCCLUSIONE DEGLI ANEURISMI SACCOLARI ENDOCRANICI, INDOTTA MEDIANTE TRONDOLI FERROMAGNETICA

INV. DES. GUGLIELMI GUIDO
 DIECI NELLA
 DOMINICI PATRIZIA

24 OTT. 1990

L. DIRETTORE

Roma //

N° 48707A88

Mod. V 1

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO PROVINCIALE INDUSTRIA COMMERCIO E ARTIGIANATO - ROMA

VERBALE DI DEPOSITO PER BREVETTO D'INVENZIONE INDUSTRIALE

L'anno 1988. Il giorno 22 del mese di dicembre

invece di Signor GIULIETTI GUIDO, DIECI NELLA, DOMINICI PATRIZIA

di nazionalità italiana residente a Roma

Via Zandrossi e V. A. da Gaeta n. 43 e 2) e socio mandatario MASCIOLI ALESSANDRO

elettivamente domiciliato agli effetti di legge a Roma

Via Lima n. 35, presso A.N.D.I.

ha presentato a me sottoscritto:

1. - Domanda, in bollo da L. 5000 di BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE avente per TITOLO

"DISPOSITIVO ENDOVASCOLARE PER L'OCCASIONE DEGLI ANEURISMI SACCOLARI ENDOCRANICI, INDOTTA MEDIANTE TROMBOSI FERROMAGNETICA".

Inventori designati i medesimi.

2. - Descrizione in duplo di n. 12 pagine

3. - Disegni, tavole n. 1 in duplo

4. - RACCOMANDA, lettera d'incarico, RACCOMANDA RACCOMANDA

5. - RACCOMANDA RACCOMANDA RACCOMANDA

6. - RACCOMANDA RACCOMANDA RACCOMANDA

7. - RACCOMANDA RACCOMANDA RACCOMANDA

8. - Attestazione di versamento (sul c/c post. n. 668904, intestato all'Ufficio Registro per Tasse Concessioni Governative - Roma) di lire 211.000 emessa dall'Ufficio Post. di Roma in data

9. - Attestazione di versamento sul c/c post. n. 31692803, intestato alla CAMERA DI COMMERCIO - Servizi U.P.I.C.A. - Roma, di lire 12.000 emessa dall'Ufficio Post. di Roma in data

10. - Marca da bollo da L. 5000.

11. - La domanda e le dichiarazioni suindicate sono state firmate dal richiedente, e controfirmate dal sottoscritto.

12. DEPOSITANTE

Handwritten signature of the depositor.



L'UFFICIALE ROGANTE

Handwritten signature of the official.

No English title available.

Publicatienummer: IT1224838

Publicatiedatum: 1990-10-24

Uitvinder: PATRIZIA DOMINICI; NELLA DIECI; GUIDO GUGLIELMI

Aanvrager: GUGLIELMI GUIDO DIECI NELLA (IT)

Publicatie: IT1224838

Aanvraagnummer: IT19880048707 19881222

Prioriteitsnummer: IT19880048707 19881222

IPC Classificatie:

EOB Classificatie:

Equivalenten:

fuling / printed article dec 22, 1988

Uittreksel

Gegevens geleverd door esp@cenet - IZ

48707A88

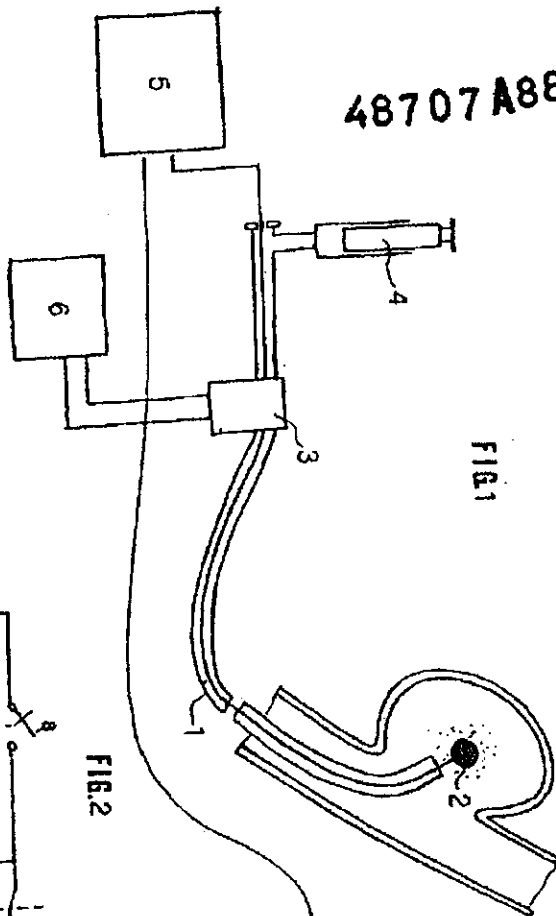


FIG 1

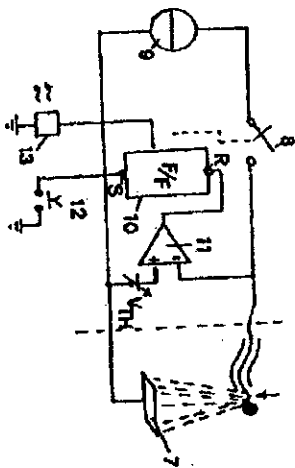


FIG 2



AND
[Signature]

Roma, li 20 dicembre 1988

p. CUGLIEMI GUIDO

p. DIEGI NELLA

p. DOMINICI PATRIZIA

AL
S. S. S. S. S.
S. S. S. S. S. S. S.
S. S. S. S. S. S. S.
(vedi per l'elenco)

Alfredo Maria



1818A

Descrizione dell'Invenzione Industriale dal titolo:
"DISPOSITIVO ENDOVASCOLARE PER L'OCCLUSIONE DEGLI A-
NEURISMI SACCOLARI ENDOCRANICI, INDOTTA MEDIANTE TROM-
BOSI FERROMAGNETICA";

di GUGLIELMI GUIDO, DIECI NELLA, DOMINICI PATRIZIA,
tutti di nazionalità italiana, residenti in Roma, ri-
spettivamente in Via Zandonai, 43, i primi due e in
Via Antonio da Gaeta, 23 la terza.

Mandatario: MASCIOLI Prof. Dott. ALESSANDRO c/o A.N.D.I.
Associazione Nazionale Degli Inventori con sede in Roma
a Via Lima, 35.

Inventori designati: i medesimi.

48707A88

RIASSUNTO

Il dispositivo comprende un infusore 4 per so-
spingere una soluzione fisiologica portante in sospen-
sione particelle di polveri ferritiche o simili, attru-
verso un catetere 1, tra le espansioni polari di un
elettro-magnete 3, atto a magnetizzarle, e a farle per-
venire in corrispondenza dell'aneurisma dove vanno ad an-
nessarsi sul magnetino sferiforme 2, fissato all'estre-
mità di un filo di acciaio passante attraverso detto
catetere 1, determinando la formazione di una massa di
magnetini e corpuscoli del sangue che cresce fino ad
occupare tutto il volume dell'aneurisma.

La rottura di detto filo d'acciaio, per consen-

A. N. D. I.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE DEGLI INVENTORI

sentire la sua estrazione, è determinata dall'erosione elettrolitica causata dalla corrente continua del generatore 5, che si chiude, passando nei tessuti organici, attraverso il filo metallico e l'elettrodo esterno 7, posto a contatto della cute.

TESTO DELLA DESCRIZIONE

L'invenzione concerne un dispositivo atto ad operare per via endovascolare al fine di determinare l'occlusione degli aneurismi saccolari endocranici, mediante trombosi indotte ferromagnetiche.

La terapia attuale degli aneurismi saccolari endocranici consiste nel clippare il loro colletto, risparmiando l'arteria afferente all'aneurisma. Tale intervento è eseguito dal neurochirurgo con il paziente in anestesia generale; è ovviamente necessario aprire il cranio, spatolare il tessuto cerebrale per raggiungere la sede dell'aneurisma, disseccare l'aracnoide dal colletto dello stesso aneurisma ed infine porre una clip metallica sullo stesso colletto.

All'inizio degli anni '60 è stato proposto un nuovo approccio terapeutico che consiste nell'introdurre nell'aneurisma, per via endoarteriosa, un palloncino sgonfio che viene poi gonfiato con una sostanza solidificante, fino alla occlusione dell'aneurisma, e quindi staccato. Tale intervento è eseguito in una

ASSOCIAZIONE PER L'INVENZIONE

sala angiografica, con il paziente sveglio e non richiede, ovviamente, trapanazione cranica in quanto l'aneurisma viene raggiunto con un microcatetere sfruttando il lume arterioso come un canale.

Gli inconvenienti di questo metodo sono:

- 1) la possibile rottura dell'aneurisma all'atto del riempimento del pallone per sovradiestensione e/o deformazione delle pareti dell'aneurisma.
- 2) la possibile rottura del pallone all'atto del riempimento con la sostanza solidificante, con fuoriuscita di quest'ultima nel torrente ematico e morte del paziente per la occlusione massiva di rami arteriosi.
- 3) la rottura del pallone con embolia di territori arteriosi da parte di frammenti dello stesso pallone.

Negli anni '60 alcuni ricercatori: Alkase JP, Fingerhut AG, Hand RW: Magnetic probe for the stereotaxic thrombolysis of intracranial aneurysms. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 1967, 30, 159-162, hanno usato microsfere di ferro carbonioso del diametro di otto micrometri nella terapia degli aneurismi cerebrali; con una craniotomia veniva inserita una sonda magnetica nel tessuto cerebrale; indi la sonda veniva sospinta fino a raggiungere la parete esterna del collo dell'aneurisma. Poi lo stesso aneurisma veniva punto con un sottilissimo

ASSOCIAZIONE ITALIANA NEUROLOGIA

ago per introdurre le microsfera. Questo ultimo, una volta iniettate, restavano dentro l'aneurisma trattato dal campo magnetico. Dopo tre giorni all'interno dell'aneurisma si era formato un trombo organizzato ed il magnete poteva essere tolto.

Tale metodo non ha avuto grande successo in quanto tecnicamente difficile da eseguire anche se paragonato all'intervento chirurgico. Inoltre la necessità di forare il cranio, di attraversare il tessuto cerebrale e di pungere l'aneurisma sono elementi che lo hanno reso poco "competitivo" con l'intervento chirurgico.

Il dispositivo oggetto della presente invenzione costituisce una evoluzione delle tecniche di embolizzazione soprariportate e cioè basate sul riempimento dell'aneurisma.

Il suo funzionamento si basa sulla introduzione per via endarteriosa nell'aneurisma di un magnetino capace di attrarre opportune particelle sospese in liquido ed introdotte, sempre per via intravasale, nell'aneurisma stesso.

Il dispositivo, secondo l'invenzione, si compone di un catetere, di un sistema di infusione, di un generatore di corrente continua, e di un magnete ed elettromagnete.

A. D. I.
1950

L'invenzione è esposta più in dettaglio nel seguito con l'aiuto dei disegni che ne rappresentano un esempio di esecuzione.

La fig. 1 rappresenta la schematizzazione del dispositivo completo.

La fig. 2 rappresenta lo schema elettrico.

Con riferimento ai particolari delle figure, il catetere 1 è del tipo per angiografia superselettiva ed ha un diametro esterno inferiore al millimetro. Entro il catetere 1 è inserito un ~~filo di acciaio inossidabile~~ ^{filo di acciaio} di diametro di circa 0,1 mm, al quale è fissato un piccolo magnete sferiforme 2, di circa un millimetro di diametro, che viene a trovarsi sulla punta del catetere stesso.

Una volta introdotta la punta del catetere nell'aneurisma, spingendo il filo di acciaio inossidabile, si provoca un ~~spostamento~~ ^{spostamento} della punta del catetere, in modo da consentire il passaggio della soluzione da infondere. Nello stesso tempo la parte del catetere 1 esterna al corpo viene fatta passare tra le espansioni polari di un elettromagnete 3 che deve essere attivato prima di iniziare l'infusione di una appropriata soluzione, di tipo biocompatibile che porta in sospensione particelle di un materiale avente buona induzione magnetica residua e

A. N. C. I.
ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA

buona forza coercitiva, atte perciò a costituire pic-
colissimi magneti permanenti, una volta sottoposte
ad un campo magnetico esterno.

Queste particelle devono avere dimensioni max-
ime dell'ordine di alcuni micron, in modo che possa-
no liberamente oltrepassare il letto capillare qua-
lora sfuggissero all'attrazione del magnetino 2 ed ab-
bandonassero l'aneurisma.

Le sperimentazioni hanno dimostrato che posso-
no essere vantaggiosamente usate polveri ferritiche
impiegate per la costruzione di magneti permanenti.
Attivato l'infusore 4, le particelle in sospensione
nell'infuso vengono sospinte attraverso le espansioni
polari dell'elettromagnete e quindi espulse nelle vi-
cinanze del magnetino 2. Tali particelle, ormai magne-
tizzate, vanno ad ammassarsi sul magnetino 2, inglo-
bando anche i corpuscoli del sangue. Sul detto magne-
tino 2 cresce quindi una massa che, essendo costitui-
ta prevalentemente da micromagnetini, pur crescendo,
continua a comportarsi come un magnete, a generare
cioè un campo magnetico in grado di attrarre ulterio-
ri micromagnetini. Detta massa può quindi crescere fi-
no ad occupare tutto il volume dell'aneurisma.

In variante, se nella soluzione da infondere
fossero sospese invece particelle di materiale ferro-

A. N. G. I.
ASSEMBLATO IN ITALIA

magnetico, che sarebbero anch'esse attratte dal magnetino 2 ma che non diverrebbero a loro volta micromagneti, la massa che potrebbe crecere intorno al magnetino sarebbe di minore entità.

Non è concluso tuttavia che anche con questo tipo di materiale si possano occludere gli aneurismi di dimensioni più ridotte. Completata la fase di riempimento dell'aneurisma è necessario separare dalla massa che si è venuta a costituire all'interno dell'aneurisma stesso, il catetere 1 per poterlo estrarre. Per questo è necessario e sufficiente rompere nelle immediate vicinanze del magnetino 2 il filo di acciaio inossidabile al quale è ancorato il magnetino stesso.

La rottura di tale filo si realizza, secondo l'intenzione, provocando la sua dissoluzione per effetto elettrolitico, mediante il passaggio di una corrente continua fornita dal generatore di corrente 5. Il circuito si chiude attraverso un elettrodo esterno 7, posto a contatto con la cute in una zona che possa garantire un buon contatto elettrico e che sia vicina alla sede dell'aneurisma.

Si sottolinea che, da dati dedotti dallo stato della tecnica, si ha garanzia che non si hanno effetti secondari indesiderati se la corrente che viene fatta circolare è limitata ad alcuni mA.

A. N. D. I.
ASSISTENZA MEDICA

Con correnti di questo ordine di grandezza i tempi necessari alla rottura del filo sono di alcuni minuti.

Con riferimento alla fig. 2 si descrive con più dettaglio il funzionamento del generatore 5 che incorpora anche un dispositivo per la segnalazione della avvenuta rottura del filo e quindi di consenso per l'estrazione del catetere. La rottura del filo di acciaio inossidabile inizia allorchè si chiude il circuito del generatore di corrente continua 9, mediante la chiusura dell'interruttore 8 provocata dal circuito bistabile 10, non appena questo, comandato dal pulsante 12, assume il primo stato stabile. Il comparatore di tensione 11 rileva il superamento da parte della tensione all'uscita del generatore di corrente di un valore di soglia prefissato ed indicativo della avvenuta rottura del filo di acciaio inossidabile.

Infatti al momento della rottura di questo filo si ha un brusco incremento della resistenza elettrica sulla quale si chiude il generatore di corrente, dovuto alla diminuzione della superficie di contatto con i tessuti biologici. Il segnale all'uscita del comparatore 11 forza il bistabile 10 ad assumere l'altro stato e quindi a riaprire l'interruttore 8 e ad attivare una segnalazione luminosa od acustica.

Il sistema per la magnetizzazione delle particel

le in sospensione nell'infuso può essere costituito da un magnete permanente, o da un elettromagnete.

Nel primo caso si hanno alcuni limiti funzionali e realizzativi:

- 1) campo magnetico generato minore che nel caso di un elettromagnete,
- 2) la geometria delle espansioni polari deve essere tale che non si verifichi il blocco delle particelle nella zona sede del campo magnetico, perchè attratte con una forza magnetica maggiore di quella di trasporto trasmessa dalla soluzione in moto.

Se si usa un elettromagnete si può generare un campo magnetico più intenso. Inoltre il secondo vincolo summozionato non sussiste se l'alimentazione dell'elettromagnete è impulsiva.

Infatti con tale tipo di alimentazione si consente alle particelle di abbandonare la zona di influenza dell'elettromagnete nei periodi di inattivazione. Il rapporto tra i tempi di attivazione e quelli di inattivazione dell'elettromagnete devono essere relazionati alla velocità di avanzamento dell'infuso, in modo da garantire che tutte le particelle siano magnetizzate.

Il motivo per cui la magnetizzazione deve avvenire nel catetere durante l'infusione, risiede nella necessità di evitare per quanto possibile che le particel

le si agglomerino tra di loro; cosa che avverrebbe se fossero magnetizzate prima di essere introdotte nel catetere. Per limitare l'agglomerazione è necessario inoltre che la concentrazione delle particelle nella soluzione sia limitata in modo tale che due particelle adiacenti siano abbastanza distanti da non attrarsi reciprocamente.

RIVENDICAZIONI

- 1) Dispositivo endovascolare, caratterizzato dal fatto di indurre l'occlusione degli aneurismi saccolari endocranici, mediante una trombosi ferromagnetica, costituito da:
 - un catetere 1, entro il quale è inserito un filo di acciaio inossidabile portante solidale, alla estremità, un magnetino sferiforme 2; il catetere 1 ha la funzione di infondere una soluzione biocompatibile nell'aneurisma;
 - un magnetino sferiforme 2, di circa mm. 1 di diametro;
 - più particelle di dimensioni massime dell'ordine di alcuni micron, costituite di un materiale avente buona induzione magnetica residua e buona forza coercitiva, quale la polvere ferritica, poste in sospensione in detta soluzione biocompatibile;
 - un infusore 4 per determinare la spinta di detto

A. N. D. I.
BREVETTO ITALIANO N. 200.000

liquido con dette particelle in sospensione nel catetere 1 fino a pervenire in corrispondenza degli aneurismi.

- un elettromagnete 3, attraverso le espansioni polari del quale passa il fluido della soluzione, determinando la magnetizzazione delle particelle in sospensione;

- un mezzo per determinare la rottura del filo di acciaio interno al catetere 1, lasciando nello aneurisma detto magnetino sferiforme 2 intorno al quale si sono ammassate dette particelle magnetizzate inglobando anche i corpuscoli del sangue, così da occludere l'aneurisma stesso;

- un segnalatore della avvenuta rottura di detto filo di acciaio e quindi di consenso per l'estrazione del catetere 1.

- 2) Dispositivo endovascolare secondo la riv. 1 caratterizzato dal fatto che la rottura del filo di acciaio è determinata dall'erosione elettrolitica causata dalla corrente continua del generatore 5, che si chiude, passando nei tessuti organici, attraverso il filo metallico e l'elettrodo esterno 7, posto a contatto della cute.
- 3) Dispositivo endovascolare secondo la riv. 1 caratterizzato dal fatto che le particelle in sospen

A. N. O. I.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE CHIRURGIA

sione nell'infuso sono di materiale ferromagnetico, e non micromagneti, perchè non magnetizzate dalla presenza del magnete 3.

- 4) Dispositivo endovascolare secondo la riv. 1 caratterizzato dal fatto che particelle in sospensione nell'infuso vengono magnetizzate da un magnete permanente.
- 5) Dispositivo secondo la riv. 1 caratterizzato dal fatto che la rottura del filo di acciaio inossidabile inizia allorchè si chiude il circuito del generatore di corrente continua 9, mediante la chiusura dell'interruttore 8 provocata dal circuito bistabile 10, non appena questo, comandato dal pulsante 12, assume il primo stato stabile e dal fatto che il comparatore di tensione 11 rileva il superamento da parte della tensione all'uscita del generatore di corrente di un valore di soglia prefissato ed indicativo della avvenuta rottura del filo di acciaio inossidabile, in modo tale che il segnale, all'uscita del comparatore 11, forza il bistabile 10 ad assumere l'altro stato e quindi a riaprire l'interruttore 8 e ad attivare una segnalazione luminosa od acustica.

P. GUGLIELMI GUIDO

P. DIRCI NELLA

P. DOMINICI PATRIZIA



A. N. D. I.
AGENZIA LORENZINI
P. N. 00187
Via di Venezia 110
Tel. 06/478111