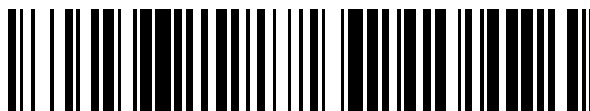


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 713**

51 Int. Cl.:

A61B 1/00 (2006.01)
G02B 27/00 (2006.01)
A61B 1/04 (2006.01)
G02B 13/14 (2006.01)
G02B 27/14 (2006.01)
G02B 23/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2014** E 14166329 (4)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018** EP 2818093

54 Título: **Endoscopio**

30 Prioridad:

25.06.2013 DE 102013212111

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.04.2019

73 Titular/es:

HENKE-SASS, WOLF GMBH (100.0%)
Keltenstrasse 1
78532 Tuttlingen, DE

72 Inventor/es:

REHE, OLIVER

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 710 713 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Endoscopio

5 La presente invención se refiere a un endoscopio que resulta adecuado tanto en el espectro visible como en el infrarrojo cercano.

10 Cuando se pretende realizar una reproducción tanto en el espectro visible como en el infrarrojo cercano, frecuentemente existe la dificultad de que los endoscopios conocidos (especialmente su óptica de reproducción) no están concebidos para ello. Esto conduce a que el plano focal para luz del espectro visible no coincide con el plano focal para luz del infrarrojo cercano. Esta distancia existente en sentido axial de los dos planos focales frecuentemente se denomina también error longitudinal cromático.

15 Por el documento US2011/0249323A1 se conoce el modo de juntar dos prismas de Dove por sus lados más largos y prever entremedias una capa divisora dicroica para así guiar luz del espectro visible sustancialmente en uno de los dos prismas de Dove y luz del infrarrojo cercano sustancialmente en el otro de los dos prismas de Dove y volver a superponerlas a continuación (figura 3 del documento US2011/0249323A1). De esta manera, mediante la elección de los materiales de prisma se pueden ajustar de manera diferente las longitudes de camino óptico. Sin embargo, resulta desventajoso que por una parte existe un desplazamiento lateral entre el rayo de luz incidente en la disposición de prismas y el rayo de luz emergente de la disposición de prismas. Además, la compensación del error longitudinal cromático se realiza únicamente a través de los diferentes materiales, ya que los caminos geométricos para luz del espectro visible y para luz del infrarrojo cercano son idénticos, de manera que queda fuertemente limitada la posibilidad de la compensación del error longitudinal cromático.

25 El documento US2012/0002956A1 muestra un endoscopio con las características del preámbulo de la reivindicación 1.

30 Partiendo de ello, por tanto, la invención tiene el objetivo de proporcionar un endoscopio en el que sea posible una buena corrección del error longitudinal cromático.

El objetivo se consigue mediante un endoscopio con una pieza principal, con un vástago de endoscopio unido a la pieza principal y con una óptica de reproducción dispuesta dentro del vástago de endoscopio y de la pieza principal, que reproduce a un plano focal de la óptica de reproducción un objeto situado delante del extremo, opuesto a la pieza principal, del vástago de endoscopio, en el cual la pieza principal presenta en el extremo opuesto al vástago de endoscopio una conexión de cámara en la que se puede disponer una cámara, y en el cual la óptica de reproducción presenta un módulo de corrección dispuesto dentro de la pieza principal, por el que se guía la luz para la reproducción del objeto y que comprende una unidad divisora y una unidad de superposición, y que está libre de elementos ópticos de reproducción, y en el cual la luz se suministra al módulo de corrección a través de una primera trayectoria de rayo que por medio de la unidad divisora se divide en una primera trayectoria de rayo parcial y una segunda trayectoria de rayo parcial, y en el cual la unidad divisora guía luz del espectro visible a una de las dos trayectorias de rayo parciales y guía luz del infrarrojo cercano a la otra de las dos trayectorias de rayo parciales, y la unidad de superposición superpone la luz de las dos trayectorias de rayo parciales y la guía a una segunda trayectoria de rayo que discurre coaxialmente a la primera trayectoria de rayo, y en el cual las longitudes de camino óptico de las dos trayectorias de rayo parciales para la luz del espectro visible y para la luz del infrarrojo cercano están elegidas de manera tan distinta que queda compensado el error longitudinal cromático en la zona del plano focal entre la luz del espectro visible y la luz del infrarrojo cercano.

50 Mediante la disposición coaxial de las dos trayectorias de rayo se consigue de manera ventajosa que se puede minimizar la extensión lateral del módulo de corrección. Además, la diferencia de las longitudes de camino óptico se puede ajustar libremente independientemente de la extensión lateral a lo largo de las longitudes de las dos trayectorias de rayo parciales y de los materiales empleados en estos.

La compensación o corrección del error longitudinal cromático puede ser parcial o completa. En todo caso, se reduce el error longitudinal cromático.

55 Dado que el módulo de corrección en el endoscopio según la invención está libre de elementos ópticos de reproducción, no presenta por tanto ninguna superficie límite curvada y, por tanto, efectiva ópticamente. Todas las superficies límite están realizadas de forma plana.

60 Por lo tanto, el módulo de corrección preferentemente está realizado como módulo de corrección afocal.

El módulo de corrección en sí puede fabricarse por tanto sin grandes esfuerzos y por tanto de forma económica.

65 Especialmente, la primera trayectoria de rayo parcial puede ser coaxial a las dos trayectorias de rayo. De esta manera, es posible que la extensión lateral (es decir, transversalmente al sentido longitudinal de las dos trayectorias de rayo) del módulo de corrección sea lo más reducida posible.

Además, la segunda trayectoria de rayo parcial puede presentar una sección que es paralela a las dos trayectorias de rayo. Esto simplifica la fabricación del módulo de corrección, ya que una sección de este tipo de la segunda trayectoria de rayo parcial se puede lograr mediante plegados de trayectoria de rayo únicamente rectangulares.

5 En el endoscopio según la invención, la trayectoria de rayo parcial en la que se guía la luz del infrarrojo cercano puede presentar un bloque de extensión rectilínea con un primer índice de refracción, y la trayectoria de rayo parcial en la que se guía la luz del espectro visible puede presentar un medio (por ejemplo, aire) con un segundo índice de refracción, siendo el primer índice de refracción para la luz del infrarrojo cercano mayor que el segundo índice de refracción para la luz del espectro visible.

10 El medio puede estar realizado por ejemplo en forma de gas y el bloque de extensión rectilínea puede estar realizado por ejemplo como cuerpo sólido (por ejemplo, de vidrio o materia sintética). Además, también es posible que el medio esté realizado como cuerpo sólido (por ejemplo, de vidrio o materia sintética).

15 Especialmente, la primera trayectoria de rayo parcial puede ser rectilínea y la segunda trayectoria de rayo parcial puede tener forma de U.

En el endoscopio según la invención, la unidad divisora y la unidad de superposición pueden estar realizadas respectivamente como cubos divisores.

20 Además, la segunda trayectoria de rayo parcial puede presentar dos prismas de desviación.

Especialmente, cada prisma de desviación puede estar en contacto mecánico con respectivamente un cubo divisor.

25 La segunda trayectoria de rayo parcial puede presentar un bloque rectilíneo entre los dos prismas de desviación. El bloque rectilíneo puede estar en contacto mecánico con los dos prismas de desviación.

30 Además, adicionalmente o alternativamente, la primera trayectoria de rayo parcial puede presentar un bloque de extensión rectilínea que está dispuesto entre los dos cubos divisores. Especialmente, el bloque puede estar en contacto mecánico con ambos cubos divisores.

El endoscopio según la invención puede estar realizado como endoscopio médico o técnico. Además, el endoscopio según la invención puede estar herméticamente estanco o ser apto para la autoclave.

35 El vástago de endoscopio puede estar realizado como vástago de endoscopio rígido, como vástago de endoscopio con un extremo distal acodable o como vástago de endoscopio flexible.

40 En la conexión de cámara se puede disponer una cámara con la se puede grabar el objeto reproducido por medio de la óptica de reproducción. La cámara puede estar realizada de tal forma que pueda grabar tanto una imagen con luz del espectro visible como una imagen con luz del infrarrojo cercano (simultáneamente y/o sucesivamente en el tiempo).

45 Especialmente, se proporciona un sistema formado por el endoscopio según la invención y una cámara conectada a este.

50 Por luz del espectro visible se entiende aquí especialmente luz con una longitud de onda del intervalo de 380 a 750 nm y especialmente de 400 a 700 nm. Por luz del infrarrojo cercano se entiende aquí especialmente luz con una longitud de onda del intervalo de 700 nm a 3 μ m, de 780 nm a 3 μ m, de 700 a 1.500 nm y especialmente de 780 a 1.500 nm. En todo caso, los intervalos de longitud de onda para luz del espectro visible y para luz del infrarrojo cercano no se solapan.

El plano focal de la óptica de reproducción puede encontrarse dentro de la pieza principal o detrás de la pieza principal y, por tanto, fuera de la pieza principal.

55 La primera trayectoria de rayo finaliza preferentemente en la unidad divisora del módulo de corrección. La segunda trayectoria de rayo comienza preferentemente en la unidad de superposición del módulo de corrección. Las dos trayectorias de rayo parciales discurren preferentemente respectivamente desde la unidad divisora hasta la unidad de superposición.

60 El endoscopio según la invención puede presentar además elementos conocidos por el experto, que son necesarios para el funcionamiento del endoscopio según la invención.

65 Se entiende que las características que se han mencionado anteriormente y las que aún se describirán a continuación pueden emplearse no sólo en las combinaciones indicadas, sino también en otras combinaciones o individualmente, sin abandonar el marco de la presente invención.

A continuación, la invención se describe en detalle a modo de ejemplo con la ayuda de los dibujos adjuntos que exponen también características esenciales para la invención. Muestran:

la figura 1 una vista esquemática de una forma de realización del endoscopio según la invención,

la figura 2 una vista ampliada del módulo de corrección de la óptica de reproducción, y

la figura 3 una variante del módulo de corrección según la figura 2.

En la forma de realización representada en la figura 1, el endoscopio 1 según la invención presenta una pieza principal 2 y un vástago de endoscopio 3 unido a la pieza principal 2.

Además, el endoscopio 1 presenta una óptica de reproducción 4 que reproduce a un plano focal 7 de la óptica de reproducción 4 un objeto 6 situado delante del extremo distal 5, opuesto a la pieza principal 2, del vástago de endoscopio 3. Como está representado esquemáticamente en la figura 1, al extremo proximal 8, opuesto al vástago de endoscopio 3, de la pieza principal 2 puede estar fijada (por ejemplo, de forma separable) una cámara 9 que presenta una óptica de cámara 10 y un sensor de grabación 11 postconecado a esta. La óptica de reproducción 4 preferentemente está concebida de tal forma que el plano focal 7 coincide con la posición del sensor de grabación 11, de manera que se puede realizar una grabación nítida del objeto 6.

La óptica de cámara 10 puede estar realizada como acoplador separador que se puede fijar, por ejemplo de forma separable, al extremo proximal 8 de la pieza principal 2. Al extremo, opuesto a la pieza principal 2, del acoplador puede fijarse entonces, a su vez preferentemente de forma separable, un módulo de cámara con un sensor de grabación 11 correspondiente. El acoplador puede prestar por ejemplo una función de enfoque.

También es posible modificar el endoscopio 2 según la invención de tal forma que el acoplador esté unido fijamente a la pieza principal 2. Además, el acoplador también puede estar integrado en la pieza principal 2.

Como está representado esquemáticamente en la figura 1, la óptica de reproducción 4 presenta en el sentido desde el extremo distal 5 hacia el extremo proximal 8 un objetivo 12, un primer módulo óptico 13, tres sistemas inversores 14 dispuestos unos detrás de otros, un segundo módulo óptico 15, un módulo de corrección 16 así como un ocular 17. Por medio del objetivo 12 se graba el objeto 6 y a través del primer módulo óptico 13 se acopla al primer sistema inversor 14 que de la misma manera que los otros dos sistemas inversores 14 transmite respectivamente una imagen presente en el lado de entrada, de tal manera que en el lado de salida está presente de forma girada 180°. Los tres sistemas inversores 14 que están realizados respectivamente preferentemente como sistema de lentes de vara forman por tanto un sistema de guiado con el que la imagen del objeto 6 gravado se guía a la pieza principal 2 en la que por medio del segundo módulo óptico 15 se suministra al módulo de corrección 16 y, entonces, se reproduce a través de ocular 17 de tal forma que puede ser grabado por medio de la cámara 9. La óptica de reproducción 4 sin el módulo de corrección 16 puede estar realizada por ejemplo tal como se describe en la solicitud de patente alemana nº 102005032515A1. Los dos módulos ópticos 13 y 15 son opcionales y, dado el caso, también se pueden suprimir.

Como aún se describirá en detalle a continuación, el módulo de corrección 16 sirve para compensar el error longitudinal cromático en la zona del plano focal 7 entre luz del espectro visible y luz del infrarrojo cercano, ya que los endoscopios se están usando cada vez más para grabar además de una imagen en el intervalo de longitud de onda visible también una imagen en el infrarrojo cercano. Así, por ejemplo, es posible enriquecer sustancias fluorescentes en tejidos cancerosos y estimularlas para fluorescer con 835 nm. Sin embargo, debido a que las ópticas de reproducción convencionales generalmente están corregidas sólo para el espectro visible, el plano focal para luz del infrarrojo cercano no se encuentra en el plano focal 7, sino detrás de este (en la figura 1, a la derecha del mismo). La concepción de la óptica de reproducción 4 de tal forma que esté corregida también para luz del infrarrojo cercano haría que se requieran más elementos ópticos, de manera que la fabricación resultaría más compleja y más cara. Además, precisamente en la zona del vástago de endoscopio 3 generalmente hay muy poco espacio para la óptica, de manera que, dado el caso, esto eventualmente conduciría de manera desventajosa a un mayor diámetro de vástago.

Por lo tanto en el endoscopio 1 según la invención, dentro de la pieza principal está dispuesto el módulo de corrección 16 que corrige este error longitudinal cromático en la zona del plano focal 7.

Para ello, el módulo de corrección 16, tal como se puede ver en la vista de detalle ampliada en la figura 2, presenta un divisor de rayo 18, un primer prisma de desviación 19, un trayecto de vidrio 20, un segundo prisma de desviación 21 así como un reunificador de rayo 22. La luz procedente del segundo módulo óptico 15 corre en una primera trayectoria de rayo 23 hasta el divisor de rayo 18 que refleja luz del infrarrojo cercano hacia el primer prisma de desviación 19 y que transmite luz del espectro visible. La luz del infrarrojo cercano es desviada por el primer prisma de desviación 19, pasa por el trayecto de vidrio 20 y, después, es desviada por el segundo prisma de desviación 21 hacia el reunificador de rayo 22. El reunificador de rayo 22 refleja la luz del infrarrojo cercano y transmite la luz del espectro visible que corre desde el divisor de rayo 18 a lo largo de una primera trayectoria de rayo parcial 25 hasta

el reunificador de rayo 22, de manera que el reunificador de rayo 22 superpone la luz del espectro visible y la luz del infrarrojo cercano y guía la luz superpuesta a lo largo de una segunda trayectoria de rayo 24 hacia el ocular 17.

5 Por lo tanto, el módulo de corrección 16 presenta diferentes trayectorias de rayo parciales 25, 26, designándose la trayectoria de rayo parcial para la luz del espectro visible como primera trayectoria de rayo parcial 25 y designándose la trayectoria de rayo parcial para la luz del infrarrojo cercano como segunda trayectoria de rayo parcial 26. El módulo de corrección 16 está concebido de tal forma que las longitudes de camino óptico en las dos trayectorias de rayo parciales 25 y 26 están elegidas de manera distinta. La diferencia en las longitudes de camino óptico está elegida de tal forma que se compensa (preferentemente completamente) el error longitudinal cromático en la zona del plano focal 7. Esto se consigue de tal forma que se eligen materiales diferentes para las dos trayectorias de rayo parciales 25 y 26. Por ejemplo, en la primera trayectoria de rayo parcial está presente luz con un índice de refracción n_0 de 1 para luz del espectro visible. El divisor de rayo 18 y el reunificador de rayo 22 presentan respectivamente un índice de refracción n_1 que es superior al índice de refracción n_0 . Por tanto, se puede usar por ejemplo el material N-BK10 para el divisor de rayo 18 y el reunificador de rayo 22, lo que presenta un índice de refracción de 1,49782 para la longitud de onda de 588 nm y de 1,49127 para una longitud de onda de 852 nm.

15 Para los dos prismas de desviación 19 y 21 así como para el trayecto de vidrio 20 se elige un material con un índice de refracción n_2 que para luz del infrarrojo cercano es superior al índice de refracción n_0 de la primera trayectoria de rayo parcial 25 para luz del espectro visible. Como material se puede elegir por ejemplo S-LAH 79 con un índice de refracción de 1,97630 para una longitud de onda de 852 nm.

20 A través de la elección de la longitud de la segunda trayectoria de rayo parcial (es decir, el camino para la luz del infrarrojo cercano en el primer prisma de desviación 19, en el trayecto de vidrio 20 y en el segundo prisma de desviación 21) teniendo en consideración los índices de refracción n_0 , n_1 , n_2 correspondientes, se puede producir entonces la compensación deseada del error longitudinal cromático. De esta manera, se puede variar sustancialmente la longitud del trayecto de vidrio 20 para lograr la corrección deseada necesaria.

25 Dado que la primera y la segunda trayectoria de rayo 23, 24 son coaxiales, se consigue minimizar la necesidad de espacio del módulo de corrección 16 transversalmente al sentido longitudinal de las dos trayectorias de rayo 23 y 24. Para luz del espectro visible, la primera trayectoria de rayo 23, la primera trayectoria de rayo parcial 25 así como la segunda trayectoria de rayo 24 son una trayectoria de rayo principal de extensión rectilínea y sólo la luz del infrarrojo cercano se desacopla de dicha trayectoria de rayo principal, se guía a través de la segunda trayectoria de rayo parcial 26 y después se vuelve a acoplar a la trayectoria de rayo principal. De esta manera, el módulo de corrección 16 se puede concebir fácilmente de tal forma que se consiga la compensación deseada del error longitudinal cromático en la zona del plano focal 7 y al mismo tiempo se consigue minimizar las dimensiones espaciales necesarias (en especial transversalmente con respecto al sentido longitudinal) de las trayectorias de rayo 23, 24. Dado que el módulo de corrección 16 está dispuesto dentro de la pieza principal 2 del endoscopio, existe espacio suficiente para el módulo de corrección 16.

30 Por la realización con el divisor de rayo 18 y el reunificador de rayo 22 así como con los dos prismas de desviación 19 y 21 y el trayecto de vidrio 20, los distintos elementos pueden estar pegados unos a otros. Existe, por tanto, una estructura de vidrio sustancialmente en forma de U que causa la corrección deseada del error longitudinal cromático.

35 En la figura 3 está representada una variante del módulo de corrección 16. En este caso, el divisor de rayo 18 está concebido de tal forma que refleja luz del espectro visible y transmite luz del infrarrojo cercano. Además, el reunificador de rayo 22 está concebido de tal forma que transmite luz del infrarrojo cercano y refleja luz del espectro visible.

40 También aquí, se consigue la ventaja de que las dos trayectorias de rayo 23 y 24 están dispuestas coaxialmente. También aquí existe a su vez una estructura de vidrio en forma de U.

45 Evidentemente, la trayectoria de rayo para la luz del espectro visible no tiene que correr a través de aire. También se puede elegir un material de vidrio adecuado. Lo esencial es que el índice de refracción de dicho material de vidrio para luz del espectro visible sea menor que el índice de refracción del trayecto de vidrio 20 para luz del infrarrojo cercano.

50 El módulo de corrección 16 está realizado como módulo de corrección afocal y presenta no presenta ninguna superficie límite realizada de forma curvada (especialmente ninguna lente).

55 Evidentemente, los elementos del módulo de corrección 16 no tienen que estar formadas por vidrio. También es posible cualquier otro material. Por ejemplo, se puede usar materia sintética.

REIVINDICACIONES

1. Endoscopio con una pieza principal (2), con un vástago de endoscopio (3) unido a la pieza principal (2) y con una óptica de reproducción (4) dispuesta dentro del vástago de endoscopio (3) y de la pieza principal (2), que reproduce a un plano focal (7) de la óptica de reproducción (10) un objeto (6) situado delante del extremo (5), opuesto a la pieza principal (2), del vástago de endoscopio (3), en el cual la pieza principal (2) presenta en el extremo (8) opuesto al vástago de endoscopio (3) una conexión de cámara en la que se puede disponer una cámara, y en el cual la óptica de reproducción (4) presenta un módulo de corrección (16), por el que se guía la luz para la reproducción del objeto (6) y que comprende una unidad divisora (18) y una unidad de superposición (22), y en el cual la luz se suministra al módulo de corrección (16) a través de una primera trayectoria de rayo (23) que por medio de la unidad divisora (18) se divide en una primera y una segunda trayectoria de rayo parcial (25, 26), y en el cual la unidad divisora (18) guía luz del espectro visible a una de las dos trayectorias de rayo parciales (25, 26) y guía luz del infrarrojo cercano a la otra de las dos trayectorias de rayo parciales (25, 26), y la unidad de superposición (22) superpone la luz de las dos trayectorias de rayo parciales (25, 26) y la guía a una segunda trayectoria de rayo (24) que es coaxial a la primera trayectoria de rayo (23), y en el cual las longitudes de camino óptico de las dos trayectorias de rayo parciales (25, 26) para la luz del espectro visible y para la luz del infrarrojo cercano están elegidas de manera tan distinta que queda compensado el error longitudinal cromático en la zona del plano focal (7) entre la luz del espectro visible y la luz del infrarrojo cercano, **caracterizado por que** el módulo de corrección (16) está dispuesto dentro de la pieza principal (2) y está libre de elementos ópticos de reproducción.
2. Endoscopio según la reivindicación 1, en el que el módulo de corrección (16) está realizado como módulo de corrección (16) afocal.
3. Endoscopio según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera trayectoria de rayo parcial (25) es coaxial a las dos trayectorias de rayo (23, 24).
4. Endoscopio según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la segunda trayectoria de rayo (26) presenta una sección (20) que es paralela a las dos trayectorias de rayo (23, 24).
5. Endoscopio según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la trayectoria de rayo parcial (25, 26) en la que se guía la luz del infrarrojo cercano presenta un bloque (20) de extensión rectilínea con un primer índice de refracción, y la trayectoria de rayo parcial (25, 26) en la que se guía la luz del espectro visible presenta un medio con un segundo índice de refracción, siendo el primer índice de refracción para luz del infrarrojo cercano mayor que el segundo índice de refracción para luz del espectro visible.
6. Endoscopio según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera trayectoria de rayo parcial (25) es rectilínea y la segunda trayectoria de rayo parcial (26) tiene forma de U.
7. Endoscopio según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad divisora (18) y la unidad de superposición (22) están realizadas respectivamente como cubos divisores.
8. Endoscopio según la reivindicación 7, en el que la primera trayectoria de rayo parcial (25) presenta un bloque de extensión rectilínea que está dispuesto entre los dos cubos divisores y que está en contacto mecánico con ambos cubos divisores.
9. Endoscopio según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la segunda trayectoria de rayo parcial (26) presenta dos prismas de desviación (19, 21).
10. Endoscopio según las reivindicaciones 7 y 9, en el que cada prisma de desviación (19, 21) está en contacto mecánico con respectivamente un cubo divisor.
11. Endoscopio según la reivindicación 9 o 10, en el que la segunda trayectoria de rayo parcial (26) presenta un bloque (20) de extensión rectilínea que está dispuesto entre los dos prismas de desviación (19, 21) estando en contacto mecánico con estos.

Fig. 1

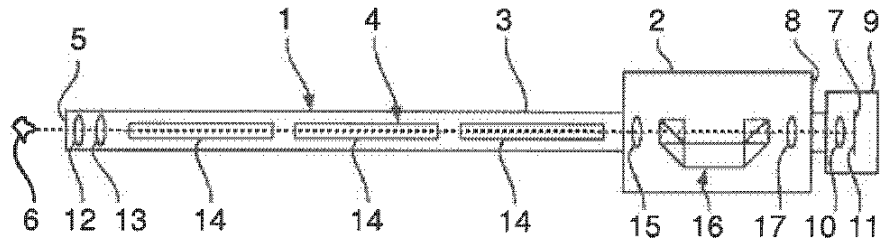


Fig. 2

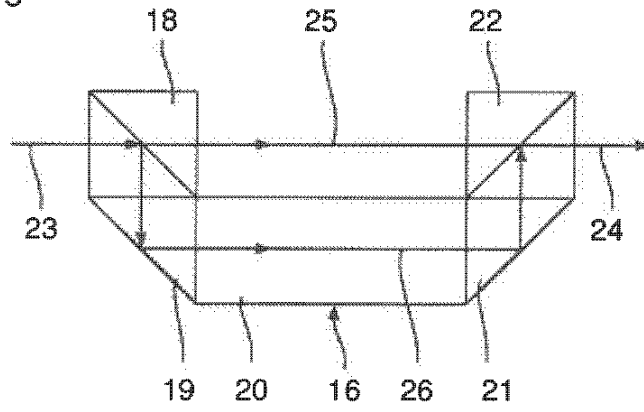


Fig. 3

