

温控医用腔内灌注泵数学模型及实验研究

李小霞, 严荣国, 葛斌, 杨池, 陈倩
上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093

【摘要】目的: 温控医用灌注泵是一种能够提供温的冲洗液的医疗器械, 主要用于腹部手术创伤处的冲洗。介绍一款温控医用腔内灌注泵, 并采用 PID (Proportional Integral Derivative) 控制器将灌注泵出水温度控制在某一合理范围内。**方法:** 为了达到以上目的, 我们对设计好的温控医用灌注泵的传递函数数学模型及其实验进行研究。首先介绍了温控医用灌注泵的工作原理, 其次通过实验确定系统的阶跃响应, 并在 Matlab 中绘制温控医用灌注泵的阶跃响应曲线, 确定灌注泵在不同流速情况下的传递函数数学模型。然后运用 Ziegler-Nichols 公式计算出特定数学模型所对应的 PID 控制参数。最后运用 Matlab 软件中的 Simulink 工具箱对该数学模型和 PID 控制器的控制参数进行仿真, 并将控制参数运用到实际系统中。**结果:** 仿真结果显示, 输出曲线能够在较短的时间内达到设定的输出值; 实验结果显示, 在不同流速时, 系统的输出液温度能够在 3 min 内达到需求的范围, 最终使得灌注泵输出液体的温度恒定在 $36.0^{\circ}\text{C} \pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 以内。**结论:** 仿真及实验证明, 该系统设计合理, 得到的数学模型能够准确描述系统的特性, 数学模型准确可靠, 实验方法合理可行。

【关键词】 灌注泵; 温控器; 阶跃响应; PID 控制器; 传递函数

【DOI 编码】 doi:10.3969/j.issn.1005-202X.2015.01.024

【中图分类号】 TP13

【文献标识码】 A

【文章编号】 1005-202X(2015)01-105-06

Experimental Research of the Mathematical Model in a Thermostatic Medical Infusion Pump

LI Xiao-xia, YAN Rong-guo, GE Bin, YANG Chi, CHEN Qian

School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: Objective The thermostatic medical infusion pump is a kind of medical device that can be used to provide warm solution for wound cleaning and flushing during abdominal surgery. To introduce a new kind of thermostatic infusion pump and use the proportional integral derivative (PID) controller to keep the temperature at the outlet of the pump at a certain temperature. **Methods** In order to achieve above goals, some research on the designed thermostatic medical infusion pump was done. Firstly, the working principle of the system was introduced. Then the step response of the system was determined by experiments, and the step response curve was plotted to determine the mathematical transfer function models under different flow rate by using Matlab software. And then the controlling parameters were derived by the Ziegler-Nichols formula. Finally, the mathematical models and the parameters of the PID controller were simulated using the Simulink toolbox of MATLAB and the parameters were also applied to the real controlling system. **Results** Results of simulation show that the temperature can reach the set value in a shorter time; also results of experiments show that the temperature at the outlet can reach a certain temperature within 3 minutes, and finally keep it at $36.0^{\circ}\text{C} \pm 1.5^{\circ}\text{C}$. **Conclusion** Results of simulation and experiments both show that the design is reasonable and the mathematical model was accurate and reliable.

Key words: infusion pump; temperature controller; step response; PID controller; transfer function

【收稿日期】 2014-08-06

【基金项目】 国家自然科学基金(30200390);上海市科学技术委员会项目(10441901400)

【作者简介】 李小霞, 硕士在读。现就读于上海理工大学医疗器械与食品学院生物医学工程专业, 主修方向为医疗电子仪器及嵌入式。

【通讯作者】 严荣国, E-mail: ghxyrg@163.com。

前言

腹部手术时, 常常会产生一些渗血、渗液等污染物, 影响患者术后恢复, 甚至造成腹腔感染。因此, 腹部手术中和关闭腹腔前会常规性地用生理盐水清洁患者腹腔, 以达到清洁腹腔、去除异物及减少腹腔感染的目的。有研究发现, 使用常温生理盐水冲洗可能会引起患者体温过低, 引起寒战, 患者也常有腹胀、恶

心等症状,严重时还可能诱发心律失常^[4]。因此,临床中越来越多的医生选择用恒温生理盐水清洁患者的腹腔。

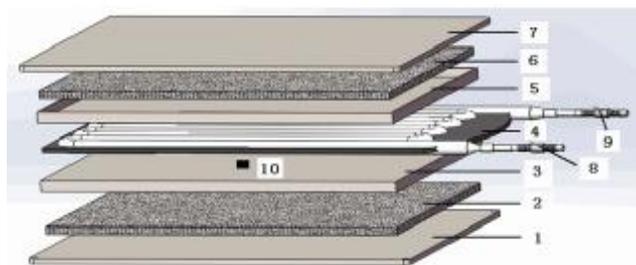
温控医用灌注泵就是这样一款能够提供恒温冲洗液的医疗仪器。该灌注泵将带有精确恒温调节的恒温加热单元和常规灌注泵结合,对冲洗液即刻加温。我们设计的灌注泵有两种工作模式:待机模式和冲洗模式。在待机模式下,冲洗液静止在加热仓内保持恒温 $36.0^{\circ}\text{C}\pm 1.5^{\circ}\text{C}$;在冲洗模式下,借助蠕动泵的泵送效能,将常温的冲洗液由进液口压入加热仓,冲洗液加热仓内边流动,边加热,到达出液口时温度恰好达到 $36.0^{\circ}\text{C}\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 。

1 温控医用灌注泵原理

温控医用灌注泵由机械和电气控制两部分组成。

1.1 机械结构设计

温控医用灌注泵的核心部分为加热器,其主要由加热板、保温层、外壳和蛇形水袋四个部分组成(图1)。上下加热板、上下保温层、上下外壳对称分布在蛇形水袋的两侧;上下加热板与蛇形水袋之间的间距足以让水袋充盈,并且加热板的加热温度受单片机的控制;保温层用于减少热量的散失;外壳主要用于固定。此外,还有三个温度传感器放置在进液口8、出液口9和加热板10上,分别用于指示冲洗液进入加热仓时的温度(与环境温度相同)、冲洗液流出加热仓的温度($36.0^{\circ}\text{C}\pm 1.5^{\circ}\text{C}$)和加热板的温度。



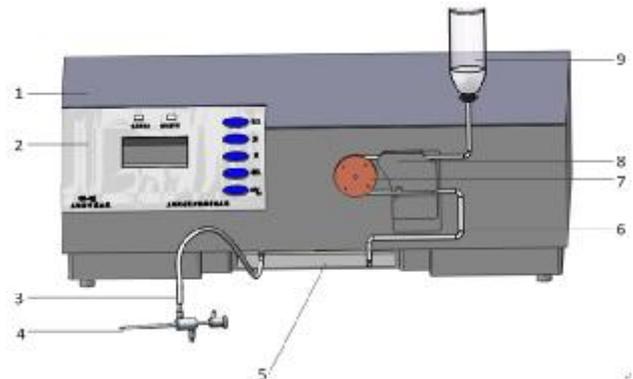
1:下外壳, 2:下保温层 3:下加热板, 4:蛇形水袋, 5:上加热板, 6:上保温层, 7:上外壳, 8:进液口温度传感器, 9:出液口温度传感器, 10:加热板温度传感器

图1 系统机械结构组成图

Fig.1 Mechanical Composition of the System

由于上下加热板是由同一信号进行控制,在逻辑上不会出现一个加热板通电而另一个加热板断电。因此,在我们的设计中只需一个温度传感器就能指示加热板的温度。

图2所示是该温控医用灌注泵样机效果图,其主要呈现了温控医用灌注泵使用过程中各器件的连接状况。如图连接好各部分之后,通过2交互面贴设定相关参数,如灌注液的流速、灌注液的压力阈值等,然后根据是否需要加热打开或关闭面板上的加热按键。此后,医用灌注泵便按照设定的参数进行工作了。



1:机体外壳, 2:交互面贴, 3:加热器出液导管, 4:灌注针, 5:加热器, 6:加热器进液导管, 7:蠕动泵泵头, 8:灌注导管固定架, 9:灌注液供给袋。

图2 温控灌注泵样机效果图

Fig.2 The Overall Figure of the Thermostatic Infusion Pump Prototype

1.2 控制系统设计重新写

温控医用灌注泵的系统由单片机、PID控制器、固态继电器、蠕动泵、直流电源等组成(图3)。

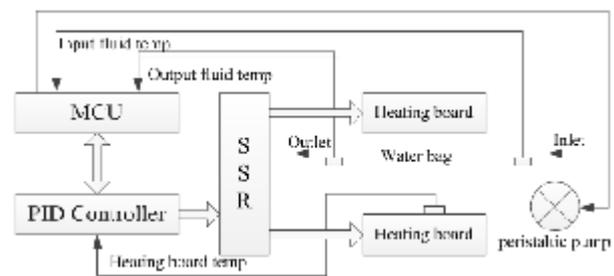


图3 系统电气控制原理图

Fig.3 Electrical Control Schematics of the System

其各部件性能参数如表1所示。

表1 各部件的性能参数

Tab.1 The Performance Parameter of Each Component

| Component | Parameter |
|--------------------------|---|
| MCU | Atmega32L |
| PID Controller | MY506 Temperature controller of Taisong |
| SSR | SSR-25DA |
| Peristaltic pump | Microstep 23HS3002 |
| Peristaltic pump(driver) | Microstep MX-2H304D |
| DC Power Source | 1500 W, 50 V |

为保证出液口温度恒定,需要设法保持上下加热板的温度恒定,这样才能让冲洗液在加热仓内边流动、边加热,到达出液口时刚好达到 $36.0^{\circ}\text{C}\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 。其原理是:单片机采集加热仓进液口、出液口冲洗液的温度,通过一定的算法,调节PID控制器的参数,通过固态继电器调节加热板的加热和不加热的时间,这样就能保证加热板温度基本恒定,冲洗液流出加热仓后温度恒定在 36.0°C 左右。考虑到医用电气安全性,电

源采用 50 V 开关直流电源。考虑到腹腔内手术的特点,冲洗液有两种流速可以调节:分别是 200 mL/min (小流速,适用于小手术)和 400 mL/min (大流速,适用于较大的手术)。

2 方法

为保持上下两块加热板的温度恒定,温控医用灌注泵采用了 PID 温度控制技术。要比较好地控制加热板的温度,需要知道被控系统的传递函数数学模型。在设计好机械结构和控制系统后,我们采用实验的方法获得被控系统的阶跃响应曲线,再从该曲线上获得系统传递函数相关参数,最后用 MATLAB 软件中的 Simulink 工具箱验证传递函数数学模型的正确性^[6]。

2.1 PID 简介

PID 控制是一种线性控制方法,它根据给定值 $r(t)$ 与实际输出值 $y(t)$ 构成控制偏差 $e(t)$,即 $e(t) = r(t) - y(t)$ 。对偏差进行比例、积分和微分运算,将这 3 种运算的结果相加,就得到 PID 控制器的控制输出 $u(t)$ ^[8]。由于其算法简单、鲁棒性和正确性,被广泛地应用到工程实践中^[5,6,9-11]。在我们的应用中,设定值为加热板要保持的温度值,而实际输出值为加热板上的温度传感器感应到的温度值,它们的偏差就是 $e(t)$ 。

其基本数学模型如下表示:

$$y(t) = K_p [e(t) + \frac{1}{T_i} \int_0^t e(t) dt + T_d \frac{de(t)}{dt}] \quad (1)$$

$$y(t) = K_p e(t) + K_i \int_0^t e(t) dt + K_d \frac{de(t)}{dt} \quad (2)$$

其中, $e(t)$ 为实际值与给定值的差; K_p 为比例系数; T_i 为积分系数; T_d 为微分系数。式(2)是式(1)的等价形式,它能够很好的表现 PID 控制器是由比例、积分、微分三部分构成的特点。其中 K_p 为比例系数; K_i 为积分系数, $K_i = K_p / T_i$; K_d 为微分系数, $K_d = K_p \cdot T_d$ 。适当调节 K_p 可以减少系统的稳态误差,提供系统的稳态精度;适当调节 K_i 可以改善系统的稳态性能;适当调节 K_d 可以产生有效的早期修正信号,增加系统的阻尼程度,可改善系统的稳态性^[6,12]。因此,只要合理调整 PID 控制器 3 个模块的控制参数,就可以使得系统有一个比较好的输出,进而得到需要的系统控制效果。

2.2 阶跃响应曲线

根据对系统特性的分析,并结合现有工程实践中对电阻炉及类似系统的模型研究,选择用一阶惯性加纯滞后的系统模型作为温控医用灌注泵系统的模型表示^[8,13-14],其系统传递函数如下:

$$G(s) = \frac{K}{1+Ts} e^{-\tau s} \quad (3)$$

式中: K 为对象的静态增益; T 为对象的时间常数; τ 为对象的纯滞后时间, s 是拉普拉斯变换算子^[8]。其参数的辨识方法通常采用阶跃响应法^[13]。阶跃响应曲线的示意图如图 4 所示。

利用 Cohn-Coon 公式可以计算出各参数^[13]:

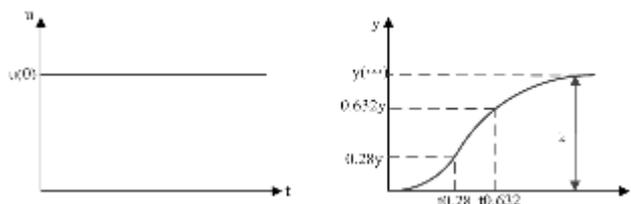


图 4 一阶惯性加纯滞后系统的阶跃响应曲线

Fig.4 The Step Response Curve of a First-order Inertia System with a Time Delay

$$K = \frac{\Delta \text{out}}{\Delta \text{in}} = \frac{y(\infty) - y(0)}{u(0)} \quad (4)$$

$$T = 1.5(t_{0.632} - t_{0.28}) \quad (5)$$

$$\tau = 1.5(t_{0.28} - \frac{t_{0.632}}{3}) \quad (6)$$

其中: K, T, τ 的意义与系统函数中 K, T, τ 的意义是一致的; $t_{0.28}$ 和 $t_{0.632}$ 分别为曲线在 $0.28y, 0.632y$ 时刻的时间。

根据阶跃响应曲线的涵义,阶跃响应曲线实验方法如下:

(1) 给定一阶跃信号,方法是:断开温控仪闭环系统,给固态继电器输入一定占空比的方波(周期为 4 s),以便在加热板上获得该占空比的脉冲电源,其直流信号就是一阶跃信号;

(2) 每间隔 1 s,记录一次加热板的温度;

(3) 根据记录的数据,画阶跃响应曲线图;

(4) 使用 Cohn-Coon 公式得出传递函数;

(5) 使用 Ziegler-Nichols 经验公式求取传统 PID 的控制参数 K_p, K_i, K_d ^[12]。

(6) 使用 Simulink 对得到的控制参数及传递函数进行仿真实验验证。

3 实验结果

由于该温控医用灌注泵提供两种流速,下面我们将按这两种流速分别进行分析。

首先,将实验获得的数据用相关软件进行处理,得到系统的阶跃响应曲线,如图 5 所示。

通过对阶跃响应曲线进行观察,并结合 Cohn-Coon 公式,对得到的曲线及原始实验数据进行分析得到系统在 $t=0$ 时刻的输出初始值 $y(0)$ 、系统输出稳定值 $y(\infty)$,并根据稳定值 $y(\infty)$ 求出 $0.28y$ 和 $0.632y$,然后通过计算得到与 $0.28y$ 和 $0.632y$ 相对应的时间值 $t_{0.28}$ 和 $t_{0.632}$ 。通过测量和计算得到的数值以表格的形式给出,如表 2 所示。

最后将表格 2 中的 $y(0), y(\infty), u(0), t_{0.28}$ 和 $t_{0.632}$ 分别代入公式(4)~(6)得到传递函数的特征参数 K, T, τ ,如表 3 所示,进而得到系统的在流速为 200 mL/min 和 400 mL/min 时的数学模型^[6]。

$$G(s) = \frac{2.61}{1+83.1s} e^{-16.4s} \quad (7)$$

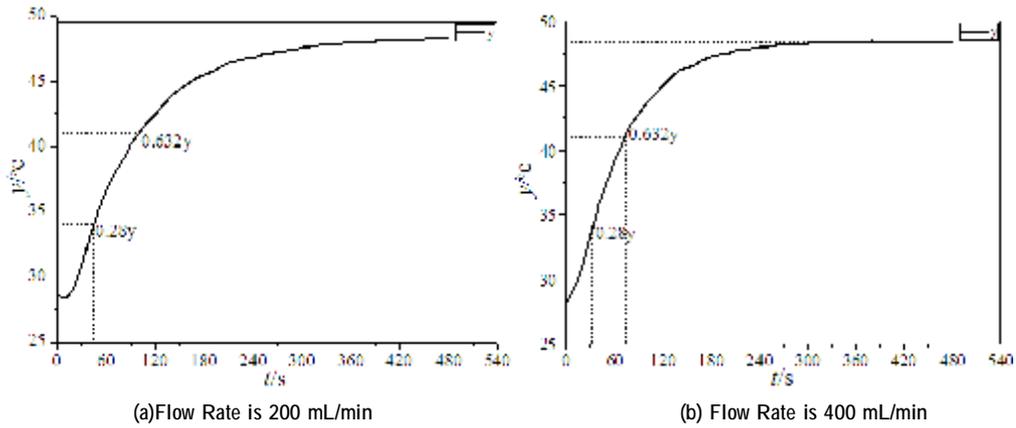


图 5 温控灌注泵系统阶跃响应曲线

Fig.5 The Step Response of Thermostatic Infusion Pump

$$G(s) = \frac{2.02}{1+62.1s} e^{-11.1s} \quad (8)$$

表 2 阶跃响应曲线相关参数

Tab.2 The Calculated Parameters of the Step Response Curves

| Parameters | Flow Rate/ (mL/min) | |
|----------------------------|---------------------|--------|
| | 200 | 400 |
| Pulse power duty ratio/(%) | 15 | 20 |
| $y(\infty)$ / (°C) | 48.2 | 48.4 |
| $y(0)$ / (°C) | 28.6 | 28.2 |
| $u(0)$ / (v) | 50·15% | 50·20% |
| $t_{0.28}$ / (s) | 44.1 | 31.8 |
| $0.28y$ / (°C) | 34 | 34 |
| $t_{0.632}$ / (s) | 99.5 | 73.2 |
| $0.632y$ / (°C) | 41 | 41 |

表 3 传递函数特征参数

Tab.3 The Derived Characteristic Parameters of the Transfer Functions

| Functions | Flow Rate/ (mL/min) | |
|-----------|---------------------|------|
| | 200 | 400 |
| K | 2.61 | 2.02 |
| T | 83.1 | 62.1 |
| τ | 16.4 | 11.1 |

4 系统仿真

我们已经得到了系统在不同流速下的温控医用灌注泵系统无 PID 控制时的传递函数。为了验证传递函数的正确性，可以采用 Matlab 软件中的 Simulink 工具包对整个被控系统进行模拟仿真，若在一定可接受的时间范围内系统稳定到设定的温度，则说明该系统传递函数是正确的；否则，说明系统函数存在一定问题，需要进一步修正。下图为在 Matlab 软件中用 Simulink 工具箱设计的系统仿真模型图，其中 Step 为阶跃脉冲，Integrator 为积分环节，Derivative 为微分环节，Transfer Fcn 为不同流速下的系统开环传递函数（见式（7）和式（8）），Transport Delay 为传输延时，Gain, Gain1, Gain2 分别为 PID 的比例系数 K_p ，积分系数 K_i 和微分系数 K_d 。

Ziegler-Nichols 作为求取 PID 控制参数的经典方法之一，现在仍被广泛使用。本文中，我们将 Ziegler-Nichols 公式应用于由 Cohn-Coon 公式得到的不同流速下系统的传递函数（7）和（8），求出不同流速下系统的 PID 控制器的基本控制参数 K_p, K_i, K_d 。其求取方法如下：

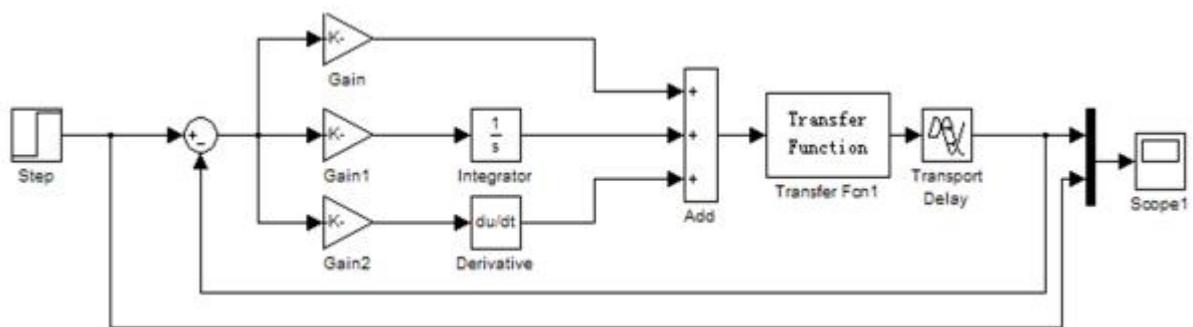


图 6 温控灌注泵仿真模型

Fig.6 Simulink Simulation Model of Thermostatic Infusion Pump

$$K_p = \frac{1.2 \cdot T}{K \cdot \tau}, K_i = \frac{K_p}{2\tau}, K_d = \frac{K_p \cdot \tau}{2} \quad (9)$$

K_p 是比例系数, K_i 是积分系数, K_d 是微分系数。根据公式(9)计算出的不同流速下 PID 控制参数见表 4。

表 4 温控医用灌注泵的 PID 控制参数

Tab.4 The Parameters of the PID Controller of Thermostatic Infusion Pump

| PID controlling parameter | Flow Rate/ (mL/min) | |
|---------------------------|---------------------|-------|
| | 200 | 400 |
| K_p | 0.23 | 0.33 |
| K_i | 0.007 | 0.015 |
| K_d | 1.89 | 1.83 |

图 7 是用 Matlab 软件中 Simulink 工具包对不同流速下应用了 PID 控制器的系统控制模型进行仿真的结果。

由图 7(a)可以看出在 200 mL/min 的流速下,当到达某一时间后,系统的输出稳定在 48.2°C。由此可以判断 200 mL/min 时由实验法得到的系统加热模型函数是准确可用的。同样,由图 7(b)可以看出当到达某一时间后,系统的输出稳定在 48.2°C。由此可以判断 400 mL/min 时由实验法得到的系统加热模型函数是准确可用的。

观察图 5 和图 7 会发现由实验数据画出来的波形与通过对加入 PID 控制器之后的系统仿真得到的输出波形有差异,是因为用飞升曲线法得到系统函数的过程中,用于实验的系统是一个开环系统,并没有将 PID 控制器引入系统。然而在具体的实际仿真过程中,我们是按照图 6 所示的仿真模型进行仿真的。在图 6 所示系统中引入了 PID 控制模块,该模块的引入使得整个实验系统构成了闭环系统,最终使得系统的仿真结果不再呈现一阶系统的特征,而表现出二阶系统的特性。

我们将不同流速下温控灌注泵出液口的温度记录下来,如图 8 所示。

由图 8 可以看出,灌注液经过 2 min 多时间的快

速加热(图 8 中的 A 段)后,通过 PID 调节的作用最终能够保持在 36.0°C±1.5°C 的范围内(流速为 200 mL/min 时,稳定在 36.0°C 左右;流速为 400 mL/min 时,稳定在 36.5°C 左右),而且当出水温度稳定之后,波动很小。这进一步说明我们得到的系统函数的数学模型能够准确的反应系统的特性。

通过观察图 6 和图 8 会发现根据实验数据画出来的波形与最终 PID 控制系统的输出波形有所不同,其原因与之前波形出现差异的原因相类似:由飞升曲线法求系统传递函数的实验过程中使用的系统是没有 PID 控制器的开环系统,而温控医用灌注泵实际工作过程中将 PID 控制器引入控制系统,最终导致系统表现出来的属性不再是一阶系统,而具有二阶系统的特点。而图 7 与图 8 的区别在于仿真过程中针对的是加入了 PID 控制器的加热板模块,而实测部分是针对该灌注泵的输出液的温度。在实际操作过程中进入加热腔内的灌注液温度的升高需要一定的调节时间,这段时间造成了仿真曲线与实际测量曲线在升温时间上的差别;同时,由于在系统控制方法的处理上除了以 PID 控制器为主要控制算法之外还添加了一个外部的温度调节算法,这两个算法的结合使得灌注泵输出液的温度能够产生较小的超调,这造成了仿真曲线与实测曲线超调量的差别。

5 结论

本文首先通过实验方法得到了温控灌注泵流速为 200 mL/min 和 400 mL/min 的系统输出,然后对实验数据进行处理,得到其阶跃响应曲线,并根据 Cohn-Coon 公式得到系统的增益,周期和延迟时间,最终通过实验法得到了系统数学传递函数。最后使用 MATLAB 提供的 Simulink 软件对系统函数进行了仿真验证,由仿真输出图 8 可以看出,系统输出能够在一定时间范围内达到稳定,并最终稳定在设定值,由此可以判断,由实验法得到的系统函数能够很好的描述该系统在不同情况下的输入输出之间的特征关系,

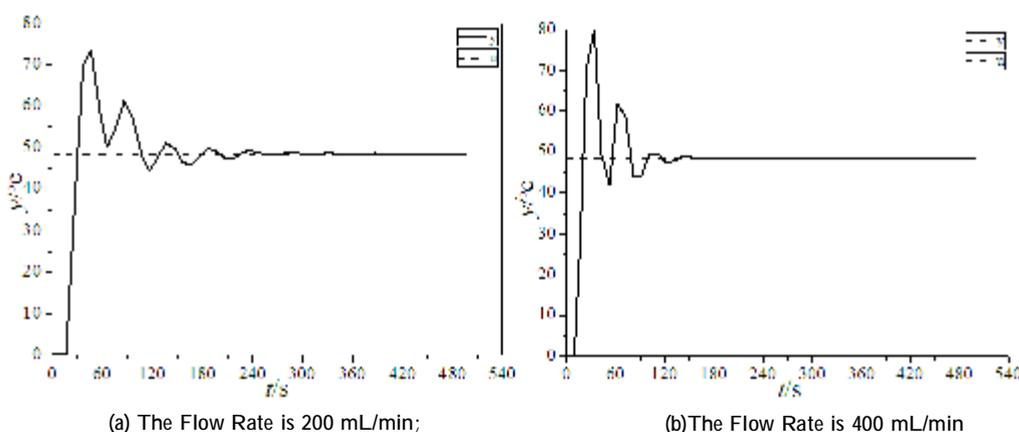


图 7 系统仿真结果

Fig.7 Results of System Simulation

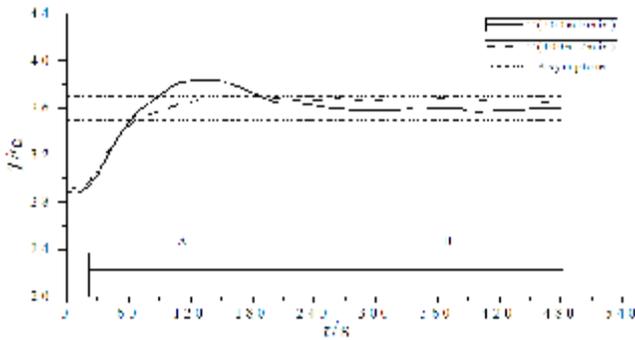


图8 温控医用灌注泵出液口的温度

Fig.8 Temperature at the Outlet of the Thermostatic Infusion pump

得到的系统传递函数是准确可用的,温控医用灌注泵出液口温度基本恒定在 $36.0^{\circ}\text{C}\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 。该课题为温控医用灌注泵温度控制的研究提供了一种方法,也为以后恒温医用灌注泵温度控制算法的进一步研究做了准备。

【参考文献】

- [1] 尹维宁,李莉.加温腹腔冲洗液对腹部手术病人的影响[J].护理研究,2011,25(6): 1449-1450.
Yin WN, Li L. Influence of heating abdominal cavity rinse solution for patients accepting abdominal operation[J]. Chinese Nursing Research, 2011, 25(6): 1449-1450.
- [2] 张彩霞,陈静,张晓慧,等.输液恒温加热器在临床中的应用[J].现代中西医结合杂志,2000,9(8): 739-740.
Zhang CX, Chen J, Zhang XH, et al. Application of thermostatic infusion heater in clinical [J]. Modern Medicine and Western Medicine, 2000, 9(8): 739-740.
- [3] 郝晓蕊,尚国爱,李润军.持续恒温腹腔冲洗对急性重症胰腺炎术后患者肠痉挛的影响[J].护理学杂志,2010,25(8): 33-34.
He XR, Shang GA, Li RJ. Effect continuous thermostatic irrigation on post-operative enterospasm for patients with acute sever pancreatitis[J]. Journal of Nursing Science, 2010, 25(8): 33-34.
- [4] 谢斌,杨猛,欧怡.38℃恒温液体对围手术期患者的影响研究[J].内蒙古中医药,2011,6(12): 6-7.
Xie B, Yang M, Ou Y. Effects of thermostatic liquid for 38℃ on the preoperative patients [J]. Inner Mongolia Traditional Chinese Medicine, 2011, 6(12): 6-7.
- [5] Mohan BM, Arpita S. The Simplest Fuzzy PID controllers: Mathematical models and stability analysis[J]. Soft Computing, 2006,10: 961-975.
- [6] Ang KH, Chong G. PID control system analysis, design and technology[J]. Control Systems Technology, 2005, 13(4): 559-569.
- [7] 黄友锐,曲国立. PID 控制器参数整定与实现 [M]. 北京: 科学出版社, 2010: 8-9.
Huang YR, Qu GL. PID controllers: Tuning and realization [M]. Beijing: Science Press, 2010: 8-9.
- [8] Fernando G, Martins. Tuning PID controllers using the ITAE criterion [J]. International Journal of Engineering Education, 2005, 21 (3): 1673-1680.
- [9] Bashier E, Tayeb M. Optimally tuned PID-controllers for disturbance rejection[J]. Journal of Engineering, 2012,5(3): 163-173.
- [10] 王伟,张晶涛,柴天佑. PID 参数先进整定方法综述 [J]. 自动化学报,2000,26(3): 347-355.
Wang W, Zhang JT, Chai TY. Summary of advanced PID parameter tuning methods[J]. Acta Automatica Sinica, 2000, 26(3): 347-355.
- [11] 陈晓东.元素分析仪温控系统设计与仿真 [D]. 长春: 吉林大学, 2006: 17.
Chen XD. Design and simulation of the elemental analyzer temperature control system[D]. Changchun: Jilin University, 2005: 17.
- [12] 何芝强. PID 控制器参数整定及其应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2005: 10-16.
He ZQ. Parameters tuning of PID controller and its application [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2005: 10-16.
- [13] 刘鹏.电阻炉 PID 控制方法的比较与分析 [D]. 大连: 大连理工大学, 2011: 14-16.
Liu P. The comparison and analysis of PID control methods for resistance furnace[D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2011: 14-16.
- [14] Cvejn J. Sub-optimal PID controller settings for FOPDT systems with long dead time[J]. Journal of Process Control, 2009, 19: 1486-1495.