心室興奮モデルでのコンピュータ・シミュレーション —異所的中枢性不整脈の発生機序に関する一考察—

加藤久視*¹ 鈴木一成*¹ 岡島光治*¹ 小栗宏次*²
岩田 彰*²

1 mm 立方のブロック 16,281 個よりなる矩形の 2 次元心室興奮モデル (縦 81 mm×横 201 mm×厚さ 1 mm) の左右端を連ねて円筒状にして、擬似 3 次元心室興奮モデルを作成した。興奮は放射状に伝播し、興奮の状態はブロックの模式的活動電位の高さにより規定されるとした。なお、相対不応期では伝播速度の低下や不応期の長さの短縮等を伴いながら不完全に再興奮する (早期応答) とした。

異所的中枢性不整脈の発生機序を解明するため、モデルのほぼ中央の高さに異常部分を設定し、シミュレーション計算を行った。

その結果、異常部分とその周辺の正常部分の間をまたいだ形でマイクロリエントリーが出現し、その興奮がモデル全体に広がるのを認めた。すなわち、異常部分が見かけ上の異所的中枢となりうる事を確認した。また、ここでは一過性の一方向性ブロックが存在しており、その存在のためには早期応答が重要な役割を果たしている事、刺激の間隔が、ある程度短い事、異常部分において初期刺激と異所性刺激の興奮波の広がる方向が交わる必要である事も確認できた。

(心電図 16: No. 2, 136~145, 1996)

Key Words ● 異所的中枢
● コンピュータ・シミュレーション
● リエントリー

* 1 藤田保健衛生大学医用電子
(〒 470-11 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98)
* 2 名古屋工業大学電気情報工学

I. はじめに

現在の生理学によれば、ある異常部分から興奮が起こり、そこを中心にして心室全体に興奮が広がっていくもの (異所的中枢性不整脈) の発生機序として、自動能の亢進^{1)~3)} や triggered activity^{4)~6)} 等が考えられている。しかし、その詳しい発生機序については、まだ十分に解明されていない。

今回、我々はコンピュータ内に擬似 3 次元心室興

*A computer simulation in excitation of a myocardial model.
—An explanation for genesis of arrhythmia from ectopic focus—
Hisashi Kato, Kazunari Suzuki, Mitsuharu Okajima, Koji Oguri, Akira Iwata*

1994 年 12 月 19 日 原稿受領 / 1995 年 11 月 17 日 掲載承認

奮モデルを作成し、これを用いて異所的中枢性不整脈を発生させるシミュレーション計算を行って、その発生機序のひとつとしてミクロリエントリーの存在を確認したので報告する。

II. 方 法

1. モデル

既報⁷⁾の方式にならい、縦81 mm×横201 mm×厚さ1 mm、1 mm 立方のブロック16,281個からなる大きさの2次元心室興奮モデル（1 mmの厚さはあるが、実質的には2次元モデル）の左右端を連ねて円筒状にする事により、擬似3次元化して心室を表現した（円筒モデル、図1）。

2. 興奮伝播のシミュレーション

伝播方式については、あるブロックに刺激が付加され興奮が起こった場合、そのブロックからこれを囲む8個の隣接するブロックへあらかじめ規定した伝播速度を基本として、その距離と条件に応じて興奮が放射状に伝播するものとした。

また、各々のブロックへの刺激の付加、あるいは興奮の到達によりそれが興奮する状態は、そのブロックの模式的活動電位の高さにより規定されるものとした。

3. 条件の設定

今回の心室興奮モデルでは1つのブロックが1 mm 立方の大きさであるため、1ブロックは約5～10万個の心筋細胞に相当している事になるが、その模式的活動電位の波形は、それらの平均的なものとして単一のものを考えた。

そこで、この心室興奮モデルでは各々のブロックの模式的活動電位波形が、+30 mV～-90 mVの間を経過するとした。具体的には、-90 mV から+30 mVへ急激に立ち上がる第0相の後に、活動電位が少し低下する短時間の第1相が続き、ついである長さの区間にわたり平坦である第2相（シミュレーション上ではプラトー相と規定）を終えた後、直線的に電位が低下していく区間、すなわち第3相（シミュレーション上では再分極相と規定）を経過する

図1 擬似3次元心室興奮モデル

心室全体を円筒状と仮定し、縦81 mm×横201 mm×厚さ1 mmで、1 mm 立方のブロック16,281個からなる平面モデルの左右端を連ねて円筒状にしたもの（円筒モデル）。

とした。

そして、興奮伝播速度（これにより、0相の長さを規定）、プラトー相の長さ、再分極相の長さの3つの条件を与える事により、模式的な活動電位波形をつくり、各々のブロックを代表する活動電位波形を表現した。

4. 早期応答

心筋細胞において、ある心筋細胞が興奮消退以前にあるときに、その心筋細胞へ興奮が伝わった場合、i) 絶対不応期では再興奮しない、ii) 相対不応期では、伝播速度の低下（0相の長さの延長）や不応期の長さの短縮等を伴いながら不完全に再興奮すること（以後、後者を早期応答と呼ぶ）が知られている⁸⁾。そこで、本シミュレーション・モデルでは過去の動物実験の結果を参考に、以下の式のもとに活動電位波形を連続的に変化させる事により生理学的実験結果に近い活動電位波形を設定した（図2）。

図2 早期応答の際の活動電位波形

上図：動物実験において，相対不応期に期外刺激をあたえた場合に起こる不完全な再興奮（早期応答）の活動電位波形。

下図：シミュレーションで用いた模式的活動電位波形とその早期応答波形。刺激時期に応じて多段階に早期応答をするよう設定。

$$Pv_{\text{new}} = Pv_{\text{old}} \left[\frac{-\alpha_1(30 + Volt)}{60} + \beta_1 \right]$$

$$Plt_{\text{new}} = Plt_{\text{old}} \left[\frac{-\alpha_2(30 + Volt)}{60} + \beta_2 \right]$$

$$Rp_{\text{new}} = Rp_{\text{old}} \left[\frac{-\alpha_3(30 + Volt)}{60} + \beta_3 \right]$$

$$Vmax_{\text{new}} = Vmax_{\text{old}} \left[\frac{-\alpha_4(30 + Volt)}{60} + \beta_4 \right]$$

但し， $-90 \leq Volt \leq -30$

Volt : 刺激入力時膜電位

Pv : 伝播速度

Plt : プラトー相時間

Rp : 再分極相時間

Vmax : 活動電位波形最大膜電位

α_i, β_i : 定数 (但し， $\alpha_i + \beta_i = 1$)

各定数は $\beta_1 = 0.2, \beta_2 = 0.2, \beta_3 = 0.65, \beta_4 = 0.65$ とした。

なお，この心室興奮モデルでは，0相，1相，プラトー相，および再分極相のうち活動電位が -30 mVより高い場合を絶対不応期と設定した。また，再分極相において活動電位が -30 mV以下の場合を相対不応期と設定し，この時期のみ早期応答が起こるとした。

再分極相以降の活動電位が -90 mV で平坦を保つ時期は静止期と設定し、この時期に起こる活動電位波形は、初期設定通りのものになるとした。

なお、あるブロックが興奮した場合、最大活動電位が 0 mV を越えたもののみが、周囲のブロックに興奮を伝える事が出来るとした。したがって、早期応答が起こった場合、その時点が絶対不応期に近い時は最大活動電位が 0 mV を越えないために、周囲のブロックへの興奮伝播は起こらない。

さらに、早期応答を起こしているブロックを、早期応答を起こしている間表示する早期応答マップを作成し、どのブロックが早期応答を起こしているのかわかりやすいようにした。

なお、マップの表示は早期応答時の最大膜電位が後述する伝播の閾値を超える場合を黒、超えない場合は灰色で表示した。

5. 興奮伝播の表示

各ブロックの興奮状態は白黒の濃淡をつける事により表示した。すなわち、各ブロックは膜電位が高いほど濃く、下がるにしたがって色が薄くなる事とし、静止期は白色で表した。よって、興奮は黒色の部分（0相、1相およびプラトー相にあたる）と、白色の部分（静止期にあたる）あるいは灰色の部分（再分極相にあたる）との境界において、黒色の部分から白色あるいは灰色の部分に向かって進むと考えてよい。

6. コンピュータ環境

このシミュレーションでは、日本電気社製パーソナルコンピュータ PC-9801 シリーズ（80386+数値演算プロセッサ）を用い、プログラムはC言語を用いた。心筋モデルの各ブロックの位置指定と、その各々に与えられた条件の記憶、その中での興奮伝播シミュレーション、および、それらの画像出力を、このコンピュータ環境下に行った。

7. モデルの設定条件

Josephson ら⁹⁾が報告している、ある1か所の異常部分を中心にして、異所的興奮が連続して発生する、すなわち、心室頻拍が起こるという実験例を参

図3 異常部分を設定した円筒モデル

モデルの中央や下の高さに1種類の異常ブロックの塊を直方体状にひとつ設定（網掛け部分）。8か所の●印の点に初期刺激を1回のみ与え、初期刺激後250～500 msecの区間で★印の1か所に異所性刺激を1回のみ与えた。平面モデルとして図示してあるが、コンピュータの中では、右縁と左縁を接続させた円筒形としている。

考に、モデルの中央や下の高さに異常ブロックの集合を塊状にひとつ設定した（異常部分、図3）。そこ以外のところは、正常ブロックで占められるとした（正常部分）。

興奮発生の方法として、正常時の興奮伝播を模して、モデルの下縁8か所（図3の●の位置。心尖部に相当）に初期刺激を1回のみ与え（この時点をも0 msecとする。基本刺激ではあるが1回のみしか刺激を与えないので初期刺激とした）、その興奮波の前面がほぼ横一列に並んで下から上へ向かって広がった後、この刺激の興奮回復過程である、初期刺激後250～500 msecの区間にモデルの中のある点1か所（図3の★の位置）に異所性刺激を1回のみ与えた。今回はこの刺激時期は10 msec刻みで変化させた。

そして、過去の生理学的実験結果等を参考に^{10)～13)}正常ブロックとしての設定条件1種類（伝播速度30 cm/sec、プラトー相130 msec、再分極相60 msec）、異常ブロックの設定条件1種類（伝播速度5 cm/sec、プラトー相250 msec、再分極相130 msec）

図4 異所性刺激時期とその後の興奮持続時間

横軸が異所性刺激時期、縦軸が興奮持続時間を示す。

初期刺激後、250～500 msec の区間において 10 msec 刻みで異所性刺激の時期を変化させシミュレーションを行った。その結果 300～440 msec の区間において興奮の持続(1000～4500 msec)が認められたが、それ以外の区間では認められなかった。

を定めた。

III. 結 果

前述のように初期刺激後 250～500 msec の区間に異所性刺激を与えたが、そのうち初期刺激後 300～440 msec の区間に異所性刺激を与えたものにおいて興奮の持続が起こった(図4)。

特に初期刺激後 300 msec の時点で異所性刺激を与えたものについては、刺激後、異常部分とその周辺の正常部分を中心にして、モデル全体への興奮波の伝播が 16 回起こり、4 千数百 msec 興奮が続いた非持続性心室頻拍をシミュレーションできた。

すなわち、正常部分から伝わった興奮が異常部分内をまわり、それが興奮のさめた正常部分に再び伝わり(リエントリー)、以後そこを中心としてモデル全体に興奮波が広がっていく事(異所的中枢としての働きを示す。)による心室頻拍に相当したものを認めた。

この経過を幾分詳しく述べると、まずはじめに、異所性刺激によって起こった興奮波は放射状に周囲に広がり、異常部分については、その上縁および下

縁のブロックを興奮させて広がっていった(図5)。

その後、初期刺激後 600 msec の時点になると、それ以前、異所性刺激による興奮波が広がっていったとき絶対不応期にあり興奮しなかったか、もしくは、ごく早い時期に早期応答を起こした異常部分の一部(図5の異常部分の左下の部分)に、異常部分内をまわってきた興奮波が伝わった。そして、そこを中心としてもう興奮のさめている正常部分に向かって下向きの半円を描いて興奮波が広がっていった。

初期刺激後 800 msec の時点では同様の事(異常部分内をまわってきた興奮が正常部分へ広がる事)が図中の異常部分の右上の部分でも起こった。この現象の起こった位置が異常部分の上下で異なっているのは、異所性刺激の位置が異常部分の中央より少し上にずれていたためと考えられる。以後、同様に異常部分とその周辺の正常部分の間をまたいだ形でリエントリーが起こり、これを中心にも多方面に興奮波が広がっていった。

また、初期刺激後 500 msec の時点では、異常部分の下縁付近では多段階の早期応答を起こしたブロックが横(すなわち、異常部分と正常部分の境界線に

図5 異常部分を設定した場合の円筒モデル興奮伝播シミュレーション

初期刺激の 300 msec 後に異所性刺激を与えた場合のシミュレーション結果における初期刺激後 300 msec～1000 msec の区間のもの。時間経過は、A、B、C・・・Hの順で 100 msec 間隔で進む。各ブロックの興奮状態を表示したシミュレーション結果。

Aの時点では初期刺激による興奮波(図の中に1で示す)が、刺激部分である下縁から上へ向かって進み、上縁に達しようとしている。なお、異常部分へは四方から興奮が侵入しつつある。

B・Cの時点では、異所性刺激による興奮が各方向に放射状に広がるとともに、異常部分の上縁と下縁に沿って右に向かい広がっていった。(図中の2)。

その後、Eの時点になると、異常部分の左下の部分で、異常部分の中を伝わっていた興奮波が塊の外側へ伝わり、そこを中心として正常部分の興奮のさめた部分に向かって下向きに半円を描いて興奮波が広がっていった(図中の3)。

Fの時点では異常部分の右上の部位からも興奮波が同様に広がりはじめた(図中の4)。

Gの時点になると、異常部分の下端のほぼ中央からも、興奮波が同様に広がり始めて、下に広がっていった(図中の5)。

以後、約 4000 msec にわたって同様に異常部分を中心に多方面に興奮波が広がっていった。

沿う形)に十数ブロック並んでいるのが認められた(図6Bほぼ中央の○印)。

この現象については、次節の考案にて詳しく述べる。

IV. 考 案

Josephson らが報告している実験例を参考にシミュレーションを行った。その結果、このモデルで

図6 初期刺激後 500 msec の時点のシミュレーション結果と早期応答マップ

上段：図5 Cと同図

下段：図5 Cの時点の早期応答マップで、早期応答を起こしているブロックのみを表示。

○で囲んだ部分で、早期応答をおこしたブロックが横に並んでいるのが認められた。

は、異常部分とその周辺の正常部分で構成されたとところを中心として、多方面に興奮波が広がっていくのが確認できた。

しかし、ここで問題となるのは、異常部分がどうして異所的中枢となり得たかである。通常、異所的中枢となるには前述のように自動能の亢進や triggered activity の存在が必要とされてきた。ところが、今回のモデルにはそのような条件設定がしてないためにこれらの事によって起こったとはいえない。

そこで、○で囲った早期応答を起こした異常ブロックが横に並んでいる部分でのシミュレーション結果を詳しく調べた結果、この部分では、以下に述べるような機序で、マイクロリエントリーが起こっていた(図7)と考えられた。

すなわち、ある興奮波(Kとする。このシミュレーションでは初期刺激に相当)が異常部分を通過後、その興奮波(K)の広がる向きとほぼ直交する向きで次の興奮波(K'とする。異所性刺激に相当)が広がっていくと考える。その際、最初の興奮波(K)からの

回復途中の早い時期、つまり相対不応期の早期に興奮波(K')が到達した異常ブロック(Uとする)は、まわりに自分の興奮刺激を伝える事の出来ない早期応答を起こす。

興奮波(K')が進んで行くに従い、異常ブロックは興奮回復してくるために、まわりに興奮刺激を伝える事が出来る早期応答を起こせるまで回復してくる(この異常ブロックをuとする)。

そのころ、まわりに興奮刺激を伝える事の出来ない早期応答を起こした異常ブロック(U)は、早期応答により不応期の短縮を起こしているために、すばやく興奮からさめる。一方、隣にある興奮刺激を伝える事が出来る早期応答を起こしたブロック(u)やそのすぐ内側のブロック(u')は、不応期の短縮が少ないためにまだ興奮を伝えられる電位のままの状態である。

そのため、早期応答の興奮のさめた異常ブロック(U)にまわりに興奮刺激を伝える事が出来る早期応答を起こした異常ブロック(u, u')から興奮刺激が伝わり、それ(U)が再び興奮する。

そのころ、再び興奮したブロックのすぐ外側にある正常ブロックは、元々異常ブロックより不応期の長さが短いために、すでに興奮からさめている。そのために再び興奮した異常ブロック(U)からの興奮刺激が伝わる結果、その異常ブロックを興奮波の中心として正常部分に興奮波が広がっていく。

すなわち、早期に刺激を受けた異常ブロックが一過性の一方向性ブロックとなり、そこに異常部分内をまわってきた興奮が伝わった時にリエントリーの出口となって、正常部分に伝わり、次々とリエントリーが起こったと考える。

また、このマイクロリエントリーは条件さえ合えばこの心室興奮シミュレーションモデルのように、その発生は2~3 mm 四方の大きさがあれば起こり得る事と、この現象が起こる場所が毎回少しずつ異なる事のために、その存在がこれまでの生理学的実験では見つけられていないと説明できよう。

以上の事より、ある異常部分を中心として心室頻

- 完全に興奮したブロック
- 絶対不応期のブロック
- 相対不応期のブロック
- 静止期のブロック
- まわりに興奮を伝えられない早期応答を起こしたブロック
- ◐ まわりに興奮を伝えられる早期応答を起こしたブロック

図7 異常部分とその周辺の正常部分におけるミクロリエントリーの発生機序説明の模式図

早期応答と興奮の回り込みの関係をあらわした模式図。右側上段に示す様に図5Cに示したモデルの一部を拡大して、異常部分と正常部分とが上下に半分ずつ存在する部位の模式図(左側)。

A, B, C・・・Hの時間経過で興奮の広がりを示す(シミュレーション結果としては、初期刺激後約475～675 msecの間に相当する)。各々のブロックの興奮、興奮の消退経過および早期応答の状態は、右側の中、下段に示す濃淡による色分けおよび○印で示す。

A：初期刺激による最初の興奮波がモデルの下から上へ伝わったすぐ後に、異所性刺激による2番目の興奮波(K')が、正常部分を左から右へ広がっていく。この時点では、異常部分は、初期刺激でもたらされた興奮により、絶対不応期にあり、興奮は伝わらない。

BおよびC：異所性刺激による興奮波が、異常部分の長さの中央あたりまで進んだ時、異常部分のうち、初期刺激による最初の興奮波による興奮がさめる途中の、相対不応期になったばかりの時点にある異常ブロック<(e, 2), (f, 2)>は、まわりに興奮を伝える事の出来ない早期応答を起こす。しかし、異所性刺激による興奮波が進んで行くにしたがい、初期刺激による最初の興奮波による興奮がさめてくるために異常ブロックはまわりに興奮を伝える事が出来る早期応答を起こす<(g, 2), (h, 2)>。

DおよびE：異所性刺激による興奮波で起きた早期応答が進んでいく<(i, 2), (j, 2), (k, 2), (1, 2)>と同時に、まわりに興奮を伝える事の出来る早期応答を起こしたブロック<(g, 2), (h, 2)>より、上の異常ブロック<(g, 1), (h, 1)>へ興奮が伝えられる。

F：そのころ、まわりに興奮を伝える事の出来ない早期応答を起こした異常ブロック<(e, 2), (f, 2)>は、早期応答による不応期の短縮を起こしているために早期に興奮からさめる。その結果、興奮を伝える事の出来る早期応答を起こしたブロック(g, 1)から、まわりのブロック<(f, 1), (f, 2)>へ興奮が伝えられる。

G：Fの経過により再び興奮したブロック(f, 2)は、その興奮を周囲へ伝える。

H：異常部分のすぐ外にある正常ブロックは、異常ブロックより不応期の長さが短いために、その頃にはすでに相対不応期または静止期に入っている。そのため、再び興奮した異常ブロック(f, 2)からの興奮が伝わる結果、その異常ブロックを興奮波の中心として正常部分に興奮波が広がっていく。

拍が持続する場合、異常部分とその周辺の正常部分の間をまたいだ形で起こったマイクロエンタリーが異所的中枢として働き、そこよりモデル全体へ興奮が広がったと考える。そして、そこでは上述のように、多段階の早期応答を起こしたブロックが横（上述をくり返すが、異常部分と正常部分の境界線に沿う形）に並ぶ現象が起こった結果、見かけ上、一過性の一方向ブロックが起こりリエントリー性不整脈が持続したと考えられる。

また、これらの事が起こるには、初期刺激による異常部分の興奮が絶対不応期から相対不応期へ移り変わる時期に第2の興奮すなわち異所性刺激による興奮波が伝わる事が必要で、そのためには初期刺激と異所性刺激との間隔がある程度短い事（今回の条件では300～440 msec）が必要であると考えられる。また、この際最初の興奮波の広がる方向と異所性刺激の興奮波の広がる方向が交わるようになることが多段階の早期応答を起こすブロックを作ることになるため、それが不応期のばらつきを起こす際に重要であると考えられる。

V. 結 語

1. 異所的中枢性不整脈の発生機序のひとつとして、異常部分のマイクロエンタリーの存在を認め、これが見かけ上の異所的中枢となりうる事を確認した。

2. マイクロエンタリーを起こした部分では、早期応答による一過性の一方向性ブロックが起こっていたと考えられる。

3. この現象が起こるためには、早期応答が起こることが必要なため、初期刺激と異所性刺激の間隔がある程度短い事が必要であった。

4. 初期刺激の興奮波の広がる方向に交わるように異所性刺激の興奮波が広がる事が不応期のばらつきを起こす際に重要であると考えられる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、アルゴリズム作成、デー

タの打ち出し等に全面的に、ご協力頂きました、名古屋工業大学の寺澤英明工学士、安田直弘工学士他の皆様に深く感謝いたします。

〔文 献〕

- 1) Horowitz LN, Spear JF, Moore EN : Subendocardial origin of ventricular arrhythmias in 24-hour-old experimental myocardial infarction. *Circulation* 53 : 56, 1976
- 2) Friedman PL, Stewart JR, Fenoglio JJ Jr, Wit AL : Survival of subendocardial Purkinje fibers after extensive myocardial infarction in dogs : In vitro and in vivo correlations. *Circ Res* 33 : 597, 1973
- 3) Lazzara R, El-Sherif N, Scherlag B : Electrophysiological properties of canine Purkinje cells in one-day-old myocardial infarction. *Circ Res* 43 : 722, 1973
- 4) Lazzara R, El-Sherif N, Hope RR, Scherlag BJ : Ventricular arrhythmias and electrophysiological consequences of myocardial ischemia and infarction. *Circ Res* 42 : 740, 1978
- 5) El-Sherif N, Mehra R, Gough WB, Zeiler RH : Ventricular activation patterns of spontaneous and induced ventricular rhythms in canine one-day-old myocardial infarction. Evidence for focal and reentrant mechanisms. *Circ Res* 51 : 152, 1982
- 6) El-Sherif N, Gough WB, Zeiler RH, Mehra R : Triggered ventricular rhythms in one-day-old myocardial infarction in the dog. *Circ Res* 52 : 566, 1983
- 7) 洞庭賢一, 太田景子, 山名知子, 川口卓也, 鈴木茂孝, 岡島光治, 小栗（神谷）宏次, 岩田 彰, 鈴木宣夫 : 心筋興奮マイクロエンタリーとマイクロエンタリーのコンピュータシミュレーション. *医用電子と生体工学* 28 (特別号) : 130, 1990
- 8) Rosen MR, Wit AL, Hoffman BF : Electrophysiology and Pharmacology of cardiac arrhythmias. I. Cellular electrophysiology of the mammalian heart. *Am. Heart J.* 88 : 380, 1974
- 9) Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Spielman SR, Michelson EL, Greenspan AM : Recurrent sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 59 : 459, 1979
- 10) 西園康文, 西 勝英 : 急性虚血時における心筋の電気生理的变化について. *心電図*, 4 : 255, 1984
- 11) Downar E, Janse MJ, Durrer D : The effect of acute

- coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circulation* 56 : 217, 1977
- 12) Lazzara R, El-Sherif N, Scherlag BJ. Disorders of cellular electrophysiology produced by ischemia of the canine His bundle. *Circ Res* 36 : 444, 1978
- 13) 小川 聡, 佐藤吉弘, 古野 泉, 楊 志成, 佐伯公子, 中村芳郎: 実験的梗塞心の心室頻拍におけるリエントリー路の形成: 心電図 9 : 181, 1989