

## Neurocirurgia funcional

## Functional neurosurgery

Raul Marino Jr<sup>(1)</sup>

Marino Jr. R. Neurocirurgia funcional. Rev Med (São Paulo). 2004 jul.-dez.;83(3-4):62-8.

**RESUMO:** É realizada exposição dos objetivos principais da Neurocirurgia Funcional. O campo de ação, limites e filosofia de trabalho desta nova especialidade são revistos à luz da neurofisiologia.

**DESCRITORES:** Neurocirurgia/classificação. Procedimentos neurocirúrgicos/tendências. Psiquiatria.

“The drop is a small ocean...”  
Emerson RW

### INTRODUÇÃO

**A** Neurocirurgia Funcional, como especialidade, é pouco difundida mesmo nos centros maiores. A finalidade deste artigo é de definir seus âmbitos em relação aos da Neurocirurgia Convencional. Esta última pode ser denominada de Neurocirurgia Clássica e nasceu em função das importantes aquisições surgidas no século XIX no conhecimento da anatomia, fisiologia e semiologia do sistema nervoso central (SNC). Outros fatores que influenciaram sua emergência foram: a introdução da

neuropatologia, a descoberta da anestesia, o desenvolvimento da antisepsia e a introdução da radiologia. A sucessão de outros avanços técnicos, a instrumentação e a dedicação de seus pioneiros fizeram da Neurocirurgia Clássica uma das especialidades médicas que mais se desenvolveram no século XX, sobretudo nas suas três últimas décadas, culminando com o surgimento de uma de suas mais promissoras ramificações, a Neurocirurgia Funcional. Essa especialidade emergiu como resultado da necessidade de os neurocirurgiões, neurologistas,

<sup>(1)</sup> Professor titular da disciplina de Neurocirurgia do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de São Paulo e Diretor da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo.

**Endereço para correspondência:** Raul Marino Jr., Divisão de Clínica Neurológica. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 5º andar, sala 5084. CEP: 05403-010. São Paulo, SP.

neurofisiólogos, neuroanatomistas, neuropatologistas, psicólogos e psiquiatras estudarem as funções mais diferenciadas do cérebro humano, visando a encontrar tratamentos mais eficazes para grande número de alterações funcionais do SNC. Recentemente, novas especialidades foram recrutadas a este crescente grupo de investigadores: eletroencefalografistas, bioquímicos, neuroendocrinologistas e engenheiros eletrônicos e de computação.

As intervenções neurocirúrgicas funcionais muito contribuíram para o conhecimento neurológico e para o pensamento psiquiátrico sobre grande variedade de funções neurológicas como, fala, funções somatomotoras e somatossensoriais, visão, audição, modulação dos movimentos, dor, sofrimento e comportamento humano. Realizando ablações, registro e estimulação de áreas encefálicas cerebrais, durante intervenções terapêuticas destinadas ao alívio de anormalidades neurológicas funcionais, os neurocirurgiões e seus companheiros neurofisiólogos puderam melhor conhecer essas estruturas tornando a Neurocirurgia Funcional não apenas ramo produtivo da Neurocirurgia Clássica, mas também importante e indispensável instrumento de estudo e pesquisa sobre o funcionamento do encéfalo do homem. A expansão rápida da Neurocirurgia Funcional tornou-a um dos instrumentos mais filosóficos da Medicina, pois possibilitou lidar com o cérebro desperto com o ser humano geralmente consciente, dialogando com seus examinadores. O próprio doente, portanto, passou a guiar as mãos do cirurgião durante as manobras terapêuticas no seu sistema nervoso durante procedimentos destinados ao tratamento da epilepsia, movimentos anormais, dor, sofrimento e, alguns problemas psiquiátricos.

Este novo instrumento veio permitir ao neurocirurgião e à sua equipe “escutar” a linguagem do cérebro, que é também a linguagem e a música da própria vida. Seus métodos de estudo, apesar de sofisticados, são ainda grosseiros, quando comparados às delicadas funções do nosso cérebro. Porém, utilizando-os, estamos, aprendendo o que a epilepsia, a dor, os movimentos anormais e as emoções têm a nos dizer em relação a certas funções do SNC. Estamos cientes de que tudo o que hoje sabemos sobre o cérebro representa apenas uma gota no oceano, mas reconhecemos também que, muitas vezes, uma simples gota de orvalho pode refletir todo o céu.

Sabemos hoje que o estudo do cérebro é também o estudo do lugar do homem na natureza. Foi esta verdade filosófica que motivou em todos nós o estudo do cérebro humano, templo dos nossos pensamentos, a estrutura viva mais complexa, mais perfeita e certamente mais importante de nosso universo: o elo que conecta o nosso cérebro físico com o mundo no qual nossa consciência tem suas raízes.

A Neurocirurgia Funcional ainda é um ramo modesto das Neurociências, mas já forneceu contribuições muito importantes. Essas contribuições ao conhecimento do sistema nervoso e cérebro são ainda diminutas em relação à vastidão e complexidade das funções cerebrais. Entretanto, não nos esqueçamos que mais progressos ocorreram nas últimas décadas que em todos os séculos anteriores. Grande parte dos conhecimentos neurológicos atuais no que dizem respeito a variadas funções do cérebro emergiram das mesas de neurocirurgia funcional.

O termo “Cirurgia Funcional” começou a ser usado por René Lèriche<sup>1</sup> para descrever algumas de suas intervenções no sistema nervoso simpático destinado ao tratamento da dor e das alterações circulatórias. A esse autor devemos a rejeição do sentido pejorativo do termo “funcional”, que antes designava apenas fenômenos histéricos ou conversivos. Lèriche afirmou que esse vocábulo deve ser usado para designar “função” e quando uma determinada função está presente estaremos plenamente apoiados na fisiologia, normal ou patológica. Desde Lèriche<sup>2</sup>, há um consenso geral que o funcional é uma parte importante da patologia, sendo que a alteração funcional geralmente precede ou pode mesmo originar alterações anatômicas.

Um dos discípulos de Lèriche, Pierre Wertheimer<sup>3</sup>, foi o primeiro a reunir em um livro as características quase atuais da Neurocirurgia Funcional, batizando com esse nome essa divisão da Neurocirurgia. Nesse livro, publicado em 1956, Wertheimer incluiu entre os vários capítulos: a patologia e tratamento dos movimentos involuntários, a cirurgia da epilepsia, a cirurgia da dor e o tratamento das doenças mentais. Também incluiu capítulos sobre o tratamento da doença vascular do encéfalo, do edema cerebral e das alterações da pressão intracraniana. De acordo com Wertheimer<sup>3</sup>, a Neurocirurgia Funcional seria aquele capítulo da Neurocirurgia que aproveitou as novas aquisições neurofisiológicas; as intervenções funcionais consistiriam em procedimentos “moderadores” ou

“reformadores”, guiados por conhecimentos neurofisiológicos. Atitudes cirúrgicas seriam tomadas em relação a fenômenos excitatórios e inibitórios, objetivando a supressão de focos irritativos produtores de convulsões e à neutralização de outros efeitos das anormalidades via interrupção de vias motoras e sensitivas de certos núcleos para tratar epilepsia, movimentos involuntários, dor e doenças mentais. Outros autores, mais tarde, acrescentariam a estes procedimentos o tratamento neurocirúrgico de certas anormalidades neuroendócrinas do eixo hipotálamo-hipofisário<sup>4</sup> e a implantação de próteses neuro-umentativas (estimuladores cerebrais, cerebelares, espinais e periféricos)<sup>5</sup>.

Hughlings-Jackson<sup>6</sup> foi, contudo, o primeiro a chamar a atenção para a importância do uso correto do termo funcional, afirmando: “Eu sempre insisti que o termo funcional fosse usado como um adjetivo da palavra função. Quero fazer notar, parenteticamente, que expressões como, consciência é uma função do cérebro ou qualquer parte dele, são ilegítimas. A consciência encarrega-se de servir ao funcionamento do cérebro ou de algumas partes dele... Função é um termo fisiológico, relaciona-se com o armazenamento de matérias nutritivas com energia potencial com descargas neurais (ou liberação de energia por células nervosas); ela tem a ver com a regulação dessas liberações, com as resistências encontradas, e com os diferentes graus dessas resistências”. Hughlings-Jackson<sup>6</sup> prossegue: “A fisiologia tem a ver com a dinâmica do organismo, isto é, com sua função. Eu utilizo o termo “função”, em relação a doenças nervosas, num senso estrito, e nunca do modo que ele ou seu adjetivo (funcional) são utilizados quando aplicados aos sintomas de uma mulher histérica ou a alterações mínimas e transitórias de estrutura” Hughlings-Jackson<sup>6</sup> enfatiza ainda, em várias partes de seus famosos escritos, a importância do uso correto do termo funcional: ...“é desejável que o termo funcional seja usado com exatidão e que as alterações funcionais (fisiológicas) sejam distinguidas das alterações patológicas que as produzem”. Estes trabalhos foram escritos em 1887 e publicados na Revista *Brain*, v. 10, 312 de 1888. Não podemos deixar de nos admirar do caráter profético dessas palavras formadas há mais de cem anos. Sobre elas foi construída a especialidade que ora descrevemos.

O alvo e objetivo da Neurocirurgia Funcional hoje,

é a correção ou o balanceamento das funções cerebrais que foram alteradas e direcionadas a estados hiperfuncionais ou hipofuncionais. Essas intervenções envolvem circuitos ou estruturas nervosas que podem, freqüentemente, ser normais, exceto por estados transitórios de função alterada. Estes circuitos não representam necessariamente os mesmos que estão envolvidos no desarranjo primário da função. O equilíbrio pode ser restabelecido via lesões ou estimulação de centros ou vias neurais, de acordo com a origem do transtorno, seja ele de origem bioquímica, lesões de centros ou vias, etc., tentando-se compensá-lo com intervenções que estabeleceram o balanço original do sistema. A origem desse desequilíbrio pode ser vascular, tumoral, degenerativa ou infecciosa e pode requerer ou não tratamento específico. A intervenção funcional visa sobretudo à correção do desarranjo da função responsável pelas convulsões, movimentos anormais, dor, alterações mentais, anormalidades neuroendócrinas e outras.

Hughlings-Jackson<sup>6</sup> também lançou as bases teóricas das funções normais e anormais do cérebro e seus fundamentos patológicos “...há dois tipos diametralmente opostos de alterações funcionais: 1. gradações de defeitos leves até total perda de função; 2. gradações da exacerbação leve até excessiva exacerbação das funções. O primeiro, ou seja, um estado negativo da função, existe no caso de paralisia, e o segundo, estado positivo da função, em casos de epilepsia, coréia, tétano, etc. Eu nunca utilizo a expressão anormalidade a função, mas falo de graus de estudos funcionais negativos e graus de estados de hiperfunção. Os dois podem coexistir. Alguns elementos do conjunto dos arranjos motores representando uma região muscular podem perder sua função, enquanto outros elementos do mesmo conjunto podem estar em hiperfunção. Por exemplo, não raramente encontramos hemiplegia persistente associada a convulsão ocasional da região muscular paralisada. Uma vantagem do esquema de investigação baseado na tripla divisão é que, através dele, sabemos onde nosso conhecimento é deficiente. De fato dir-se-ia comumente acerca de certos casos de doenças do sistema nervoso, que deles conhecemos apenas sintomas. O esquema permite-nos separar definitivamente o que sabemos do que apenas supomos. Na coréia, sabemos que existe um segundo tipo de lesão funcional. De qualquer modo, torna-se

irresistível inferir que os movimentos dependam da instabilidade excessivamente elevada das células nervosas. Entretanto, nada sabemos sobre o local da lesão, nem sobre o processo patológico que leva. Sobre a anatomia e patologia da coréia todos nós temos apenas hipóteses”.

Hodiernamente afirmamos, baseados nas mais recentes aquisições da Neurofisiologia, que a função normal é uma interação entre as funções inibitórias e excitatórias. A perda de uma função poderá resultar na diminuição da função de estruturas mais afastadas e no aumento da função de outras.

Um sintoma positivo será então o resultado da atividade exagerada de determinada estrutura, liberada do controle inibitório que é normalmente exercido por outra estrutura que sofreu lesão. Neste caso, a função torna-se exagerada, como a que se encontra na população celular de um foco epilético em casos de hipertonia, tremor, movimentos anormais e ou dor central. Estas condições, segundo Jackson, são denominadas de estados “hiperfisiológicos”. A Neurocirurgia Funcional tem como alvo corrigir este excesso de função anormal, objetivando primeiramente restabelecer o equilíbrio alterado, já que a lesão de origem não é passível de tratamento. Como exemplo, pode-se citar a irritação labiríntica que produz o torcicolo espasmódico. Aqui trata-se de estruturas intactas, do ponto de vista anatômico, mas funcionalmente fora de controle e, para isso, deve-se interromper, estereotaxicamente, impulsos originados no núcleo ventral-intermédio do tálamo.

Em caso de epilepsia da área motora, está implícito que os neurônios dessa área mantêm-se intactos e, portanto capazes de originar as descargas epiléticas. Desse modo, a epilepsia é uma alteração funcional conseqüente a função exagerada dos mecanismos neurais desta área: a lesão pode estar em outros neurônios que atuam nos primeiros. Assim, uma cicatriz glial ou uma calcificação não constituem uma zona epileptogênica, mas podem resultar em hiperfunção de neurônios e circuitos adjacentes ou à distância. A epilepsia, como definida por Hughlings-Jackson<sup>6</sup>: “Descargas excessivas ocasionais e abruptas de partes do hemisfério cerebral (descargas paroxísticas)”, é o protótipo da alteração funcional do cérebro. O foco epilético representa um grupo de neurônios normais ou parcialmente hiper-funcionantes. No estudo de doentes epiléticos somos sempre

tentados, quando encontramos uma lesão, a confundir com o foco. É em razão desse equívoco entre lesão e foco que a excisão cirúrgica restrita da pretensa lesão epileptogênica proporciona resultados pouco satisfatórios. Os focos ativos podem situar-se na vizinhança ou à distância das áreas de lesão condição dependente de vários fatores. O estudo da filogênese do cérebro demonstrou que certas funções são resultado da superposição e integração da função e estruturas progressivamente complexas. Os estudos de ontogenia também corroboraram esses achados. Assim, num doente com tumor localizado na vizinhança da fissura rolândica, geralmente são adjacentes a área da substância cinzenta cortical destruída (responsável pelos sintomas negativos) e a área cinzenta hiperfuncionante (responsável pelas crises bravais-jacksonianas). Por outro lado, a lesão de uma porção de neocórtex temporal pode redundar em atividade incontrolável de porções mais primitivas do sistema límbico, a considerável distância da lesão.

Um sintoma negativo é o resultado da diminuição ou perda de função de uma determinada estrutura, resultando em, hemiplegia, acinesia, anestesia, hemianopsia ou paralisia facial. Sintomas positivos e negativos podem coexistir, como no caso de um meningioma originando hemiplegia e epilepsia. Quando o tumor é removido, a epilepsia pode persistir, já que o tecido cerebral circunjacente está lesado ou não-inibido, resultando em epilepsia, como sintoma funcional.

Estas considerações corroboraram o fato de que a neurocirurgia convencional tende a concentrar-se na lesão propriamente dita e não nos sintomas, negativos ou positivos. A Neurocirurgia Funcional tende a focalizar os sintomas, isto é, as funções anormais, que freqüentemente são estados positivos ou hiperfuncionantes, que ocorrem à distância em conseqüência da lesão primária.

Em conclusão, pode-se inferir que o âmbito da Neurocirurgia Funcional abrange o tratamento de todas as alterações da função cerebral, que apresentam como característica comum a hiperatividade de um centro primitivo “normal”, liberado do controle inibitório de um centro “anormal” mais elevado, que é a sede da lesão. Esta definição aplica-se, em sentido restrito, a três condições apenas: epilepsia, movimentos anormais e alterações do comportamento. Pode ser aplicada, por analogia, a outras entidades nosológicas como, dor,

hipertonia e algumas alterações neuroendócrinas.

A lista abaixo resume as principais alterações funcionais cerebrais que constituem o objeto da Neurocirurgia Funcional:

1. epilepsia;
2. movimentos anormais;
3. hipertonia;
4. dor;
5. anormalidades neuroendócrinas;
6. alterações comportamentais.

### **Epilepsia**

Já analisamos os problemas em parágrafos e publicações anteriores<sup>7,8</sup>.

### **Movimentos anormais**

Cada hipercinesia representa atividade descontrolada de uma porção primitiva do sistema motor, liberada do controle de partes desse sistema de aquisição mais recente. Esses movimentos caracterizam-se como exagero caricatural de frações da atividade motora normal. Todas as doenças degenerativas ou progressivas que envolvem os gânglios da base evidenciam na fase terminal, uma característica comum de distonia em flexão, que corresponde à atividade totalmente descontrolada dos centros motores mais primitivos, liberados das influências inibitórias estriatais e corticais que representam estados permanentes de ativação de mecanismos reflexos primitivos.

### **Hipertonia**

Este fenômeno pode ser resultado de numerosas lesões localizadas no eixo córtico-medular que, de maneira geral, envolvem vias ou centros que normalmente exercem influências inibitórias sobre os neurônios motores.

O substrato comum das hipertônias é a chamada hipertonia antigravitária, que se estabelece através de atividade alfa direta ou influência reflexa gama. As reações antigravitárias primitivas dos vertebrados, através do processo evolutivo, são progressivamente submetidas à influência do neocórtex que comanda a

atividade não reflexa. A hipertonia representa hiperfunção de um sistema motor primitivo "normal", que independe da localização ou natureza da lesão responsável.

### **Dor**

As reações à agressão estão presentes nos invertebrados mais primitivos; os aperfeiçoamentos adquiridos pelo sistema nervoso durante a evolução jamais abandonam os mecanismos arcaicos. Simplesmente inibe-os em favor de reações mais complexas e elaboradas, levadas a cabo por sistemas associativos de aquisição mais recente.

A dor é, sem dúvida, a sensação mais primitiva. O antigo sistema páleo-espinotalâmico é representado por vias não mielinizadas e polissinápticas que se distribuem difusamente pelo neuroeixo e que estão submissas ao controle inibitório das fibras mielinizadas do melhor organizado sistema néo-espinotalâmico. Além disso, as sensações nociceptivas, que originam os reflexos de fuga ou defesa, estão submissas às influências inibitórias das vias e centros responsáveis pela sensação epicrítica. A dor, encarada sob o ponto de vista neurofisiológico, é um fenômeno de desinibição. Assim, a causalgia, a *tabes dorsalis*, a anestesia dolorosa de Dejerine-Roussy e a neuralgia pós-herpética são condições em que há predomínio lesional que comprometem a atividade néo-espinotalâmicas e epicríticas, havendo descontrolo das vias páleo-espinotalâmicas, difusas, responsáveis pelas sensações mais primitivas dos fenômenos dolorosos. Estes achados levaram à formulação das teorias mais recentes sobre mecanismos da dor, como a de Melzack e Wall<sup>9</sup>, que conduziram à aplicação de estimuladores neuro-aumentativas para o tratamento desses sintomas.

### **Anormalidades neuroendócrinas**

As doenças de hipersecreção do eixo hipotálamo-hipofisário resultam da função exagerada de um grupo restrito de células hipofisárias que originam síndromes clínicas bem estabelecidas: síndrome de Cushing, acromegalia, síndrome de amenorréia-galactorréia etc. A hipofisectomia funcional é por vezes aconselhada em alguns casos de retinopatia diabética e de câncer endócrino dependente da mama e da próstata. O

cérebro e a hipófise são dois órgãos estreitamente relacionados anatômica e funcionalmente, representando os dois pólos principais do sistema neuroendócrino. O cérebro é um alvo importante da influência hormonal da hipófise, cujas secreções são a ele veiculadas diretamente através das veias hipofisárias. Essas secreções atuam em estruturas cerebrais específicas, refletindo-se sobre o desenvolvimento e as atividades do SNC. Todos os eventos fundamentais da vida humana, desde o nascimento, crescimento, atividade sexual, reprodução, lactação, homeostase e os processos de envelhecimento são mediados pela hipófise, que é também órgão fundamental do mecanismo de outras atividades cerebrais importantes como o estresse, o sono, as emoções, a afetividade, o comportamento, a motivação e a integração do homem no seu ambiente.

#### Alterações comportamentais

A administração de drogas psicoterápicas que atuam como calmantes ou estimulantes do psiquismo, representam a melhor evidência de que o comportamento humano anormal é a expressão de hipo ou hiperfunção de alguns centros cerebrais. Quer adotemos teorias animistas ou materialistas, monistas ou dualistas, o cérebro constitui o suporte ou via final comum e o instrumento indispensável à manifestação do pensamento, emoção e comportamento humano. A doença ou disfunção das partes cerebrais de mais recente aquisição no processo evolutivo, resultam em atividade descontrolada de regiões do sistema límbico que representa o substrato dos comportamentos instintivos primitivos, adquiridos previamente.

Segundo Smythies<sup>10</sup>, as neuroses representam alterações quantitativas do controle límbico das emoções e comportamento, onde modelos defeituosos de sensação e comportamento são principalmente

determinados por condicionamento defeituoso, com limiares e generalizações defeituosos. Não há qualquer alteração de ideação geradora da cadeia de emoções e nenhuma alteração da fisiologia cerebral.

Em casos de psicose há alterações qualitativas na fisiologia cerebral. Estas alterações originam-se de anormalidades quantitativas em sistemas metabólicos como os da serotonina, noradrenalina, dopamina e processos bioquímicos como a metilação, os quais podem comprometer sobremaneira os mecanismos de homeostase, havendo mesmo reversão do mecanismo emocional, passando as emoções a gerar ideações.

Em casos de depressão essas anormalidades limitam-se apenas ao sistema límbico. Em casos de esquizofrenia, há alterações mais difusas das funções cerebrais, sobretudo nos lobos temporais.

Os mecanismos da ação das assim chamadas intervenções psicocirúrgicas (cingulotomia, inominotomia de Knight, amigdalectomia, hipotálamotomia, etc.) baseiam-se na redução dos circuitos emocionais ou límbicos ativados, acarretando diminuição dessa hiperatividade e conseqüentemente em alívio dos sintomas neuropsiquiátricos. Este alívio seria devido à reintegração dos mecanismos emocionais cerebrais dentro de uma nova *Gestalt* e dentro de níveis menos complexos se quisermos usar uma linguagem psicodinâmica, ou dentro de uma "programação" diferente, em termos da moderna cibernética.

Muitas especialidades lidam com o cérebro humano, assim como muitos insetos pousam nas flores do campo... Entretanto, somente as abelhas sabem como delas extrair-lhes o mel. Apenas as abelhas melíferas sabem como fazer esse delicado trabalho e deixar as flores intactas, sem machucá-las ou fazê-las perder o seu frescor, permitindo que elas permaneçam exatamente iguais como eram antes da extração da preciosa seiva. Este é o objetivo e também a esperança da Neurocirurgia Funcional em relação ao cérebro do homem.

Marino Jr. R. Functional neurosurgery. Rev Med (São Paulo). 2004 jul.-dez.;83(3-4):62-8.

**ABSTRACT:** The main objectives of the Functional Neurosurgery is presented. The range, limits and phylosophy of this new speciality are rued based on the neurophyology.

**KEY WORDS:** Neurosurgery/classification. Neurosurgical procedures/trends. Psychiatry.

## REFERÊNCIAS

1. Lèriche R. La chirurgie de la douleur. Paris: Masson; 1949.
2. Lèriche R. La philosophie de la chirurgie. Paris: Flammarion; 1951.
3. Wertheimer P. Neurochirurgie fonctionelle. Paris: Masson; 1956.
4. Hardy J. Functional neurosurgery of neuroendocrine disorders. In: Rasmussen T, Marino Jr R, editors. Functional neurosurgery. New York: Raven Press; 1979. p.143-53.
5. Gildenberg LP. The use of pacemakers (electrical stimulation) in functional neurological disorders. In: Rasmussen T, Marino Jr. R, editors. Functional neurosurgery. New York: Raven Press; 1979. p.59-74.
6. Jackson HJ. Selected writings of John Hughlings Jackson. New York: Taylor; 1958.
7. Marino Jr. R, Riva D, Camargo CHP, Yamashita M, Ragazzo PC, Gronich G, et al. O tratamento cirúrgico das epilepsias: experiências com 61 casos operados. Rev Paul Med. 1981;97:141-8.
8. Rasmussen T, Marino Jr R. Functional neurosurgery. New York: Raven Press; 1979.
9. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms. A new theory. Science. 1965;150:971-9.
10. Smythies JR. The neurological foundation of psychiatry. New York: Academic Press; 1966.