

UMA CONTRIBUIÇÃO ACERCA DE ESTUDOS SOBRE TERATOLOGIA COMPORTAMENTAL

SILVANA CHIAVEGATTO
MARIA MARTHA BERNARDI

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - USP
Departamento de Patologia - Av. Corifeu de Azevedo Marques, 2720 - Cep:05340
São Paulo - SP.

RESUMO

O presente trabalho comenta alguns aspectos dos estudos de teratologia comportamental, tais como a vulnerabilidade de organismos em desenvolvimento, a influência de variáveis maternas, ambientais e do próprio teste nos resultados obtidos. Destaca-se a importância dos modelos longitudinais para a detecção de efeitos tardios de agentes tóxicos e a sensibilidade dos testes comportamentais para a avaliação dos efeitos sutis.

UNITERMOS: Teratologia comportamental, efeitos tóxicos, modelo de pesquisa longitudinal, conseqüências sutis, perinatal.

ABSTRACT

Some aspects on the study of behavioural teratology such as the vulnerability of developing organisms, the maternal, the environmental and the testing procedure influences are presently commented. It also emphasizes the importance of longitudinal research design to detect delayed and long-term effects of chemical substances. In addition, it shows the value of behavioral testing to assess the impact of low level chemicals on organism development.

KEY WORDS: Behavioral teratology, toxic effects, longitudinal research design, subtle consequences, perinatal.

Análises comportamentais são instrumentos valiosos para a detecção de alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) produzidas por substâncias neurotóxicas. Muitas evidências sugerem que o comportamento é um indicador precoce da ocorrência de danos sutis no SNC, quando exposto a drogas e substâncias químicas ambientais. Em geral, alterações comportamentais são perceptíveis em níveis de doses menores que aquelas associadas a sinais visíveis de neurotoxicidade (Spyker, 1975a; Cuomo, 1987). Além disso, testes comportamentais podem fornecer informações importantes, não só acerca da natureza de um processo tóxico, de seus efeitos cumulativos através do tempo, mas também sobre a reversibilidade dos prejuízos ao organismo e o grau de dano produzido. Dessa forma, modificações quer de um comportamento isoladamente, quer de um conjunto deles relacionados funcionalmente, seriam os indicadores precoces dos danos potenciais ao organismo e em consequência, ao próprio ambiente. Nesse sentido, mesmo que a morbidade e a mortalidade não tenham sido afetadas pela exposição a um agente tóxico, déficits em processos intelectuais, na função sensorial, no controle motor (especialmente quanto aos aspectos de coordenação e desempenho) e respostas emocionais, são relevantes na integração de um organismo com seu meio ambiente.

Na atualidade, já existe um consenso de que o período de desenvolvimento de um organismo é o mais susceptível aos efeitos adversos produzidos pela exposição a agentes químicos. As características diferenciais que contribuem para esse fato, incluem diferenças em enzimas metabólicas (Jondorf *et al.*, 1958), em processos de excreção (Bernstein, 1972), no grau de desenvolvimento de sistemas de proteção ao feto, como a barreira hemato-encefálica (Nyhan, 1961), na ligação às proteínas plasmáticas e teciduais (Thalhammer, 1971), na proporção e distribuição de vários tecidos (Boyd e Krijnen, 1969) e nas concentrações teciduais das substâncias químicas (Nyhan, 1961). Nesse particular, torna-se importante lembrar, que um organismo desenvolve-se, em geral, tanto pré-quanto pós-natalmente até atingir a puberdade. Assim, referências a organismos em desenvolvimento abrangem todos os estágios imaturos.

A barreira placentária foi por muito tempo considerada com um elemento protetor do feto. Embora, o organismo materno seja capaz de alterar uma substância química ou, pelo menos, reduzir sua concentração, atualmente já se tem como certo que as funções protetoras da placenta são limitadas. Esse conceito advém da constatação de que,

substâncias as mais variadas, atravessam-na tanto por difusão passiva como através de transporte ativo. Conseqüentemente, muitas drogas ou substâncias químicas administradas às mães são encontradas também no feto. Nesses últimos, os efeitos tóxicos são agravados pelas características do próprio organismo imaturo, uma vez que sua capacidade de metabolizar e detoxificar substâncias nocivas é diferente de um adulto. De fato, o feto e o recém-nascido, não apresentam os mecanismos de biotransformação e excreção de uma série de drogas e agentes químicos ambientais completamente desenvolvidos (Hagerman e Villec, 1960; Moya e Smith, 1965).

Talvez não existam evidências mais drásticas para a vulnerabilidade de organismos em gestação, do que as milhares de malformações congênitas e severos déficits funcionais resultantes da exposição pré-natal a certas drogas, radiação, resíduos industriais e outros agentes químicos de nosso meio ambiente (Hicks *et al.*, 1959; Lenz, 1962; Murakami, 1970; Rugh e Wohlfromm, 1966). É importante lembrar que, quase sem exceção, as mães não foram afetadas. Ganha, pois, importância o estudo da administração de drogas durante a gestação, pela capacidade de atravessar a placenta e assim, de interferir com o desenvolvimento fetal (Felício *et al.*, 1988).

Atualmente, nos Estados Unidos, são exigidos testes de novas drogas em animais experimentais prenhes, desde que nos anos 60, a tragédia da talidomida revelou pela primeira vez que uma droga dada com intenções benéficas para a mãe, pode ter conseqüências desastrosas para o feto humano. Esses testes teratológicos têm por finalidade revelar o potencial de uma substância, quando dada à mãe, em causar morte, anormalidades estruturais, retardo de crescimento ou prejuízo funcional na prole. Entretanto, é improvável que a exposição pré-natal de um organismo a agentes químicos em níveis rotineiramente encontrados no meio ambiente resulte em defeitos clinicamente evidentes ao nascer. O problema é que, na ausência de danos aparentes, ainda podem existir injúrias subclínicas que poderão se expressar claramente com a idade.

Etmologicamente, a teratologia refere-se ao estudo de monstros. Nesse sentido, por um longo período de tempo, seu campo de investigação restringiu-se apenas às alterações morfológicas, em particular àquelas que envolviam o sistema esquelético (Coyle *et al.*, 1976). Na última década tornou-se evidente que outros sistemas do organismo apresentam teratogênese podendo afetar o comportamento. Conseqüentemente, o termo teratologia passou a ser tomado com um sentido mais amplo, abrangendo anormalidades morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e comportamentais que surgem durante o desenvolvimento pré-natal. A avaliação das conseqüências funcionais sutis produzidas por um agente tóxico qualquer, tem sido denominada de teratologia comportamental. Assim, teratógenos por ter afinidades específicas por certos núcleos ou áreas cerebrais do feto em desenvolvimento, produziriam alterações no mesmo, as quais se manifestariam através do comportamento. Essas alterações ou desvios do desenvolvimento podem ser de natureza neuroanatômica ou neuroquímica. Entretanto, desde que o comportamento representa uma resposta integrada do organismo, um

prejuízo no funcionamento de sistemas, outros que o nervoso, podem também se refletir como mudanças comportamentais (Spyker, 1975b).

Assim, nos é permitido definir a teratologia como a ciência que se preocupa com o estudo de efeitos adversos do meio ambiente (isto é, tudo do lado de fora do organismo) em sistemas em desenvolvimento. Uma definição mais abrangente é que teratologia é a ciência que lida com as causas, mecanismos e manifestações de desvios do desenvolvimento, de natureza quer estrutural, quer funcional (Wilson, 1973).

O comportamento é tão susceptível à influência teratogênica quanto outros sistemas em desenvolvimento. Entretanto, ao contrário de defeitos estruturais ao nascer, anormalidades comportamentais sutis não são tão evidentes e podem se revelar somente por testes especiais durante a vida pós-natal. Especialmente em baixos níveis, os teratógenos podem causar mudanças comportamentais na ausência de imperfeições funcionais ou estruturais grosseiras (Armitage, 1952; Hoffeld e Webster, 1965; Spyker *et al.*, 1972; Clark e del Giudice, 1970; Young, 1967). Embora persistam muitas questões a serem respondidas com relação às consequências comportamentais dos teratógenos, parece que os fatores que determinam o tipo e extensão da anormalidade estrutural, também influenciam o tipo e extensão da anormalidade comportamental. Esses fatores são: uma predisposição genética herdada, aliada a um teratógeno particular administrado em uma certa dose, durante um específico estágio do desenvolvimento* resultando em uma anormalidade observada. E finalmente, desde que o organismo materno provê o ambiente para o organismo em desenvolvimento, a interação mãe/feto-prole, também é um fator a ser considerado (Kalter, 1968; Wilson e Warkany, 1965).

Os resultados dos testes comportamentais, são também influenciados por um grande número de fatores. As influências mais importantes incluem os ambientes de moradia e testes, que reprimem e dirigem o comportamento do organismo (Marler e Hamilton III, 1966), as consequências das respostas que os organismos executam durante os testes (Skinner, 1969), o significado e evolução histórica dos comportamentos escolhidos para a observação (Eibl-Eibesfeldt, 1970). Todos esses fatores devem ser considerados quando da avaliação do significado dos resultados dos testes comportamentais.

Os problemas relacionados com a avaliação dos efeitos teratogênicos de drogas sobre o comportamento, surgem em função da natureza química, do acesso das mesmas ao embrião ou feto, da via de administração, do estado de desenvolvimento fetal, da suscetibilidade da espécie e da variação individual (Kornetsky, 1970). Segundo Nasello *et al.* (1974) é razoável pensar que drogas que afetam o SNC possam produzir mais facilmente alterações congênitas no comportamento da prole. Assim, por exemplo, observou-se que a administração de barbitúricos (Clemens e Gladue, 1979), diazepam

*Em muitos testes de teratologia comportamental, para simular a situação da vida real, os níveis de dose empregados são bem inferiores aos limites teratogênicos "per se", (isto é, doses suficientes para interferir com específicos eventos do desenvolvimento sem destruir todo o embrião) e o organismo é exposto durante todos os estágios do desenvolvimento (isto é, a mãe é tratada durante toda a gestação).

(Simmons *et al.*, 1984), haloperidol (Hull *et al.*, 1984) ou ainda bromopride (Felício *et al.*, 1989) às ratas, produzem modificações no comportamento sexual dos filhotes. A esse respeito, tem sido apontado que o período de desenvolvimento fetal mais suscetível à ação teratogênica de drogas, inicia-se no momento da implantação do ovo e continua durante a organogênese, principalmente no início desse período quando a célula embrionária perde sua total potência (David, 1971).

Deste modo, uma droga dada à mãe durante a gestação e/ou durante a lactação pode provocar alterações irreversíveis que, embora não apareçam de imediato ou à simples inspeção, estão determinadas por variações genéticas e/ou bioquímicas as quais se manifestarão posteriormente.

Assim, deficiências no processo de desenvolvimento podem não se tornar evidentes por anos. Por exemplo, uma lesão morfológica ou bioquímica pode estar latente e somente manifestar-se tardiamente na vida como uma desordem comportamental, deficiência mental ou um prejuízo funcional aparente (Nair e Dubois, 1968; Spyker e Chang, 1974). Esses efeitos tardios devem ser avaliados através de protocolos apropriados, que requerem modelos de pesquisa longitudinais. Os indivíduos são acompanhados desde o nascimento até a maturidade, exigindo monitoramento genético e ambiental satisfatórios e testes periódicos das funções biológicas e comportamentais. A esse respeito, desde que as alterações tardias podem manifestar-se em diferentes períodos da vida, torna-se importante executar essas análises em cada estágio da vida do animal. Modelos animais com período de vida relativamente curto, como é o caso do camundongo que vive, aproximadamente dois anos, permitem uma visão dos efeitos de teratogênicos no desenvolvimento desde a concepção até a morte do animal.

A avaliação deve ser feita durante os estágios iniciais de vida dos animais, por exemplo no camundongo, do nascimento até a puberdade (3 a 4 semanas) e até jovem adulto (2 a 6 meses). Se nenhum desvio for detectado durante o período maturacional, alguns filhotes devem ser mantidos para testes longitudinais e as funções biológicas e comportamentais, avaliadas periodicamente para determinar se efeitos tardios podem surgir das exposições pré- ou pós-natais iniciais à substância química em questão (Spyker, 1975b).

Outro problema a se levar em conta nos estudos de teratologia comportamental é a escolha do teste. Assim, um determinado comportamento pode ser afetado e outro não.

Dessa forma, recomenda-se a aplicação de testes comportamentais de natureza diferente nos vários estágios de maturação do animal para aumentar a probabilidade de se detectar efeitos adversos tardios.

Muitos protocolos para essas avaliações tem sido recentemente propostos. Além de análises pré-natais através de métodos cirúrgicos (cesareanas e estudo do embrião e do feto em diferentes estágios do desenvolvimento), frequentemente são utilizadas avaliações pós-natais para inferir o potencial teratogênico de um determinado agente. Comumente

são estudadas as características físicas e morfológicas, sinais maturacionais, o crescimento, reflexos específicos, níveis de atividade, o aprendizado e/ou memória, a emocionalidade e parâmetros da esfera sexual em animais de laboratório (Buelke-Sam e Kimmel, 1979; Spyker, 1975b; Alder, 1983).

Assim, no primeiro período que vai do nascimento até o desmame, são verificados os dias de aparecimento de vários sinais físicos como o nascimento de pelos e penugem, deslocamento das orelhas, abertura dos olhos e canal auditivo, etc. Dentre os reflexos pode-se verificar o reflexo de endireitamento, de agarrar, de geotaxia negativa que são recomendados nas várias baterias de testes. Para a avaliação do desenvolvimento sensorial, observa-se a resposta a um ruído súbito, a discriminação auditiva, olfatória e visual além da sensibilidade às vibrações. Com relação ao desenvolvimento neuromuscular, são propostos os testes de escalada de rampas, a capacidade de se manter em uma roda de atividade e outros. Os testes cognitivos em geral são simples e consistem em experimentos de aversão olfatória ou gustativa.

No segundo período, que vai do desmame até a idade adulta, é indicada uma grande multiplicidade de testes. Assim, a atividade espontânea avaliada através do campo-aberto, caixas de atividade, estabilímetros e labirintos é constante em quase todas as baterias de testes para avaliação da função motora. Alterações no aprendizado e memória podem ser medidas através de modelos de condicionamento operante e instrumental. Além disso, testes de comportamento social e emocional podem ser incluídos nesse segundo período. É importante lembrar, que testes para avaliação de comportamentos reprodutivos devem ser executados na idade adulta (Alder, 1983; Norton, 1989).

Esses estudos além de extremamente trabalhosos, exigem um grande dispêndio, quer financeiro, quer de tempo, além de habilidade do próprio pesquisador para testar cada função biológica e comportamental.

Por outro lado, a execução de muitos testes pode ser um procedimento estressante para o animal muito jovem, tendo como consequências, respostas alteradas. Este fator induz à limitação da bateria de testes para poucas e importantes observações (Alder, 1983).

Uma das mais úteis aplicações do modelo de pesquisa longitudinal é de prever, isto é, dar pistas do que procurar e monitorar em populações humanas expostas, com a finalidade de se reconhecer precocemente os déficits, no momento em que ainda sejam reversíveis.

No entanto, os resultados desses estudos longitudinais podem ser influenciados por diversas variáveis estranhas ao efeito teratogênico de um determinado agente, fato que pode obscurecer ou mesmo potencializar uma dada resposta. Dentre essas variáveis, deve-se considerar as influências pós-natais induzidas pela mãe. Em mamíferos, qualquer tratamento materno experimental produzindo efeitos pré-natais (isto é, efeitos químicos

no feto diretamente via transferência placentária ou indiretamente por interferir com a função placentária), deve também ser considerado capaz de afetar a prole pós natalmente.

Efeitos dos resíduos químicos maternos (pós-natal), podem ser mediados diretamente via leite da mãe durante a amamentação, ou indiretamente através da negligência materna aos filhotes e outros fatores de experiências anteriores (por exemplo, comportamentos maternos aberrantes de recolhimento dos filhotes, limpeza e atividade). Com a finalidade de separar as influências pré-natais das pós-natais na subsequente maturação e desenvolvimento, deve-se utilizar o procedimento de troca de mães logo após o nascimento. A troca deve ser feita dentro do mesmo grupo (troca de filhotes entre mães similarmente tratadas) e também de forma cruzada (troca de prole oriunda de mãe tratada com mães controles e vice-versa). Adicionalmente, filhotes tanto experimentais, quanto controles devem ser criados e amamentados pela mãe biológica (que os gerou) para controlar a variável da troca de mães "per se" (Spyker, 1975a; Spyker e Spyker, 1977).

Nesse sentido, a própria troca de mães, ou seja, o "cross-fostering", pode introduzir variáveis de difícil identificação e interferir com os resultados obtidos. Desta forma, Chiavegatto e Bernardi (1991) mostraram que ratos expostos pré natalmente a um anti-histamínico H1, a difenidramina, apresentaram redução no ganho de peso somente quando se procedia a troca de mães (tanto tratadas como não tratadas com o fármaco durante a gestação); os filhotes de mães tratadas, que permaneceram com suas mães biológicas ganharam peso de forma semelhante ao respectivo grupo controle. Propôs-se ser esse efeito mediado através de interferências na interação mãe-filhote cuja natureza não foi identificada.

Em resumo, a exposição a algumas substâncias durante o desenvolvimento pode causar efeitos nocivos sutis ou consequências tardias que certamente não são detectadas pelos testes de rotina utilizados para a avaliação de efeitos teratogênicos. É portanto necessária, a revisão contínua desses testes bem como dos protocolos para execução dos mesmos, com a finalidade de proteger a saúde pública e assegurar uma eficiente utilização dos recursos científicos vigentes.

Finalmente, devido à natureza das alterações comportamentais, à vulnerabilidade dos organismos, à observação de que a população, em geral, está exposta a baixas concentrações de substâncias químicas e às implicações desses fatos com a teratologia comportamental, acredita-se que a avaliação comportamental a longo prazo dos organismos expostos durante o desenvolvimento é essencial para a correta avaliação do impacto de baixos níveis de agentes químicos sobre a saúde humana (Spyker, 1975b).

Referências

- Alder, S. (1983). Behavioral teratology. In: Zbinden, G. (Ed.). **Application of behavioral pharmacology in toxicology**. Raven Press: New York, 57-66.
- Armitage, S.G. (1952). Effects of barbiturates on behavior of rat offspring as measured in learning and reasoning situations. **J. Comp. Physiol. Psychol.**, **45**:146-152.
- Bernstein, J. (1972). Postnatal development of the kidney. **Am. J. Pathol.**, **66**:16a.
- Boyd, E.M. e Krijnen, C. J. (1969). Tolerated doses of phenacetin in relation to body weight and organ weights. **Jpn. J. Pharmacol.**, **19**:386-393.
- Buelke-Sam, J. e Kimmel, C.A. (1979). Development and standardization of screening methods for behavioral teratology. **Teratology**, **20**:17-30.
- Chiavegatto, S. e Bernardi, M. M. (1991). Prenatal versus postnatal effects on offspring weight gain of rats exposed to diphenhydramine: a critical evaluation of fostering procedures in rats. **Comp. Biochem. Physiol.**, **99A** (1/2):219-221.
- Clark, W.G. e del Giudice, J. Principles of psychopharmacology; a textbook for physicians, medical students, and behavioral scientists. 814p.
- Clemens, L.G. e Gladue, B.A (1979). Neuroendocrine control of adult sexual behavior. **Rev. Neurosci.**, **4**: 73-103.
- Coyle, I.; Wayner, M.J. e Singer, G. (1976). Behavioral teratogenesis: a critical evaluation. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **4**:191-200.
- Cuomo, V. (1987). Perinatal neurotoxicology of psychotropic drugs. **Trends Pharmacol. Sci.**, **8**:346-350.
- David, J.C. (1971). Teratology. **Annu. Rev. Pharmacol.**, **11**:409-424.
- Eibl-Eibesfeldt, I. (1970). **Ethology, the biology of behavior**. Holt, Rinehart & Winston: New York. 530p.
- Felício, L.F.; Palermo-Neto, J. e Nasello, A.G. (1988). Sobre o uso prolongado e perinatal de drogas. **Cl. e Cult.**, **40**:329-33.
- Felício, L.F.; Palermo-Neto, J. e Nasello, A.G. (1989). Perinatal bromopride treatment: effects on sexual behavior of male and female rats. **Behav. Neural Biol.**, **52**:145-51.
- Hagerman, D. e Vilee, C.A. (1960). Transport functions of the placenta. **Physiol. Rev.**, **40**:313-20.
- Hicks, S.P.; D'Amato, C.J. e Lowe, M.J. (1959). The development of the mammalian nervous system. **J. Comp. Neurol.**, **113**:435-69
- Hoffeld, D.R e Webster, R.L. (1965). Effect of injection of tranquilizing drugs during pregnancy on offspring. **Nature**, **205**: 1070-2.
- Hull, E.M.; Nishita, J.K. e Bitran, D. (1984). Perinatal dopamine-related drugs demasculinize rats. **Science**, **224**:1011-3.
- Jondorf, W.R; Maickel, R.P e Brodie, B.B. (1958). Inability of newborn mice and guinea pigs to metabolize drugs. **Biochem. Pharmacol.**, **1**:352-4.
- Kalter, H. (1968). **Teratology of the central nervous system; induced and spontaneous malformations of laboratory, agricultural, and domestic mammals**. University of Chicago Press: Chicago. 483p.

- Kornetsky, C. (1970). Psychoactive drugs in the immature organism. *Psychopharmacologia*, **17**:105-36.
- Lenz, W. (1962). Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, **1**: 45-6.
- Marler, P. e Hamilton III, W.J. (1966). **Mechanisms of animal behavior**. John Wiley: New York. 771p.
- Moya, F. e Smith, B.E. (1965). Uptake, distribution and placental transport of drugs and anesthetics. *Anesthesiology*, **26**:465-76.
- Murakami, U. (1970). Embryo-fetotoxic effect of some organic mercury compounds. **Annu. Rep. Res.. Environ. Med.**, **18**:33-43.
- Nair, V. e Dubois, K.P. (1968). Prenatal and early postnatal exposure to environmental toxicants. *Chic. Med. Sch. Q.*, **27**:75-89.
- Nasello, A.G.; Astrada, C.A. e Ramirez, O.A. (1974). Effects of the acquisition of conditioned avoidance responses and seizure threshold in the offspring of amphetamine treated gravid rats. *Psychopharmacologia*, **40**:25-31.
- Norton, S. (1989). Methods for behavioral toxicology. In: Hayes, A.W. (ed). **Principles and methods of toxicology, second edition**. Raven Press: New York, 553-571.
- Nyhan, W. L. (1961). Toxicity of drugs in the neonatal period. *J. Pediatr.*, **59**: 1-20.
- Rugh, R. e Wohlfromm, M. (1966). Previous reproductive history and the susceptibility to X-ray-induced congenital anomalies. *Nature*, **210**:969-70.
- Simmons, R.D; Kellogg, G.K. e Miller, R.K. Prenatal diazepam exposure in rats: long-lasting, receptor-mediated effects on hypothalamic norepinephrine-containing neurons. *Brain Res.*, **293**:73-83, 1984.
- Skinner, B.F. (1969). **Contingencies of reinforcement: a theoretical analysis**. Appleton-Century-Crofts: New York.
- Spyker, D.A. e Spyker, J.M. (1977). Response model analysis for cross-fostering studies: prenatal versus postnatal effects on offspring exposed to methylmercury dicyandiamide. *Toxicol, Appl. Pharmacol.*, **40**:511-27.
- Spyker, J.M.(1975a). Behavioral teratology and toxicology. In: Weiss, B.; Laties, V.G. (Eds), **Behavioral toxicology**. Plenum Press: New York, 311-44.
- Spyker, J.M. (1975b). Assessing the impact of low level chemicals on development: behavioral and latent effects. *Fed. Proc.*, **34**:1835-44.
- Spyker, J.M. e Chang, L.W. (1974). Delayed effects of prenatal exposure to methylmercury: brain ultrastructure and behavior. *Teratology*, **9**:A-37.
- Spyker, J.M.; Sparber, S.B. e Goldberg, A.M. (1972). Subtle consequences of methylmercury exposure: behavioral deviations in offspring of treated mothers. *Science*, **177**:621-3.
- Thalhammer, O. **Prenatal infeccions**. Georg Thieme - Verlag: Stuttgart. 84p.
- Wilson, J.G. e Warkany, J. (1965). **Teratology: principles and techniques**. University of Chicago Press, Chicago. 279p.
- Wilson, J.G. (1973). Mechanism of teratogenesis. *Am. J. Psychiatry*, **136**:129-32.
- Young, R.D. (1967). Developmental psychopharmacology: a beginning. *Psychol. Bull.*, **67**: 73-86.