

مقاله مروری

آزمون رفتاری زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای ابزاری برای ارزیابی عملکردهای شناختی در مدل‌های حیوانی

سعیده برادران^{۱،۴}، الهام علایی^۲، المیرا بیرامی^{۱*}، حمید غلامی پوریدیع^۴، حسین عزیزی^۳، محمد سیاح^۴

۱. گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۴. گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور، تهران، ایران

پذیرش: ۱۰ تیر ۱۴۰۴

دریافت: ۵ اردیبهشت ۱۴۰۴

چکیده

بررسی نقص در حوزه توجه و بازداری پاسخ و نقش آن‌ها در اختلالات روانپزشکی نیازمند تکنیک‌های آزمایشگاهی دقیق می‌باشد. یکی از روش‌های رایج برای اندازه‌گیری فرآیندهای توجه بصری، استفاده از تکنیک زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای است که برای مطالعه توجه و تکانشگری در جوندگان استفاده می‌شود. این آزمون برای ارزیابی جنبه‌های مختلف کنترل توجه، از جمله توجه پایدار، انتخابی و تقسیم‌شده در پی درمان‌های دارویی و همچنین اثرات تخریب عصبی به کار می‌رود. بعلاوه، به سیستم‌های عصبی درگیر در توجه و کاربرد آن در اختلالات رفتاری-روانشناختی می‌پردازد. در این آزمون، آزمودنی‌ها باید محرک‌های نوری تصادفی را که در یکی از پنج محفظه در تعداد زیادی آزمایش ارائه می‌شوند تشخیص دهند. برای این کار، حیوانات ۳۰ دقیقه به مدت ۳۰ تا ۴۰ روز آموزش می‌بینند تا یاد بگیرند عکس العمل درست در مدت زمان معین برای دریافت پاداش داشته باشند. اگر حیوانات پاسخ ندهند یا محفظه اشتباه را انتخاب کنند و یا در زمان نامناسب پاسخ دهند، یک دوره کوتاه تاریکی در کل محفظه دستگاه (تایم اوت) به عنوان تنبیه ارائه می‌شود و هیچ پاداشی ارائه نمی‌گردد. نتایج حاصل از این آزمون، نقش سیستم‌های عصبی خاص در کنترل توجه و تکانشگری و همچنین ارتباط آنها با بیماری‌هایی مانند نقص توجه- بیش‌فعالی (attention-deficit/hyperactivity [ADHD]) یا اختلالات تخریب عصبی را روشن می‌سازد. این مقاله مروری به بررسی تاریخچه آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای به‌عنوان ابزاری استاندارد در پژوهش‌های پیش‌بالینی و آزمایشگاهی، سنجش پارامترهای مختلف عصبی-رفتاری ارزیابی‌شده توسط آن و همچنین نحوه طراحی و مراحل آزمایش می‌پردازد.

واژه‌های کلیدی: آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای، تکانشگری، توجه

مقدمه

۱-۱- تاریخچه

اختلال توجه و عدم بازداری پاسخ^۱، به‌عنوان نقایص شناختی کلیدی هستند که به طور گسترده در تعدادی از

بیماری‌های عصبی-روانپزشکی از جمله اسکیزوفرنی، اختلال وسواس فکری-اجباری، اختلال دوقطبی، اختلال نقص توجه-بیش‌فعالی، بیماری هانتینگتون، بیماری آلزایمر و اوتیسم شناسایی شده‌اند. با این حال کمبود درمان‌های موثر شناختی در این حوزه‌ها مانع از نتایج مثبت درمانی بیماران می‌شود [۱، ۲].

¹ Attention and response disinhibition

* نویسنده مسئول مکاتبات: elmira.beirami@khu.ac.ir (ORCID: 0000-0003-2159-8382)
azizih@modares.ac.ir (ORCID: 0000-0001-8489-0861)
sayyahm2@pasteur.ac.ir (ORCID: 0000-0003-0603-2444)

گرفته شود، فرض کردند که احتمالاً در حیوانات نیز از چندین مکانیسم متمایز تشکیل شده است [۵، ۱].

آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای توسط ترور رابینز در سال ۲۰۰۲ طراحی شد و ابتدا بر اساس ارزیابی‌های بالینی مانند آزمون عملکرد پیوسته که یک ابزار تشخیصی کمکی در انسان است، به عنوان روشی برای بررسی جنبه‌های عملکرد اجرایی مانند نقص توجه و تکانشگری^۸، رفتار بدون تفکر و عدم توجه به عواقب آن مورد استفاده قرار گرفت [۷، ۶]. آزمون عملکرد پیوسته^۹ به عنوان آزمون بالینی استاندارد عدم بازداری پاسخ و برای اندازه‌گیری تفاوت‌های فردی در توجه معرفی می‌شود، که در آن آزمودنی‌ها باید به محرک‌های هدف^{۱۰} پاسخ دهند و از پاسخ دادن به محرک‌های غیر هدف^{۱۱} جلوگیری کنند [۲].

آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای یک الگوی استاندارد برای ارزیابی توجه پایدار^{۱۲}، بازداری پاسخ، و تکانشگری در جوندگان است. این آزمون با اندازه‌گیری پارامترهایی مانند دقت، رفتارهای تکانشی، پاسخ‌های پیش از موعد و زمان واکنش، امکان مطالعه مکانیسم‌های عصبی زیربنایی اختلالات روانپزشکی و بیماری‌های تخریب‌کننده



شکل ۱- تصویر دستگاه آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای برگرفته از کاتالوگ دستگاه.

در سال ۱۹۸۳ کارلی^۲ و همکارانش به منظور بررسی اثرات تخریب مسیر نورآدرنژیک پستی^۳ در هسته لوکوس سرلئوس^۴ در موش صحرایی، "آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای"^۵ لئونارد را طراحی کردند [۳]. آزمون لئونارد در گذشته برای تحلیل تأثیرات اشکال مختلف برانگیختگی بر عملکرد انسان و حیوان مورد استفاده قرار می‌گرفت. این آزمایش برای انسان به تجهیزات کمی نیاز داشت. سوژه مقابل صفحه کامپیوتر می‌نشست و از صفحه کلید برای پاسخ دادن استفاده می‌کرد در حالیکه یک آزمایشگر قبل از شروع آزمون، دستورالعمل‌های تکلیفی را به صورت شفاهی ارائه کرده بود. تطبیق پروتکل از انسان به موش نیاز به ساخت دستگاهی متناسب با خصوصیات مورفولوژیکی و فیزیولوژیکی داشت [۴، ۳].

ترور رابینز^۶ در سال ۱۹۹۷ پس از بررسی جنبه‌های مختلف توجه به این نتیجه رسید که هیچ یک از این ارزیابی‌ها به اثرات احتمالی داروها بر نقش سیستم انتقال دهنده‌های عصبی مرکزی نپرداخته‌اند [۱]. بنابراین یک محفظه آزمایشی برای موش صحرایی با دیواره منحنی جلویی شامل نه دهانه کنار هم طراحی کرد که امکان اندازه‌گیری عملکردهای احتمالی نوک بینی^۷ را با استفاده از پرتوهای مادون قرمز فراهم می‌کرد. گلوله‌های غذایی به عنوان پاداش در یک انبار در پشت محفظه ارائه می‌شدند و دسترسی به آن‌ها از طریق یک صفحه کنترل مجهز به یک کلید الکترومکانیکی کنترل می‌شد (شکل ۱). ایده اصلی این بود که اندازه‌گیری پاسخ موش صحرایی به ارائه رویدادهای بصری کوتاه مدت، امکان‌پذیر باشد و اینکه آیا موش‌ها قادر به گزارش وقوع چنین اهدافی هستند یا خیر. پس از ابداع جعبه‌ای موسوم به "جعبه نه محفظه‌ای"، با هدف بررسی اهمیت و فواید این طراحی، رابینز و همکارانش چند سال را صرف طراحی روش‌هایی برای اندازه‌گیری جنبه‌های مختلف عملکرد در موش صحرایی کردند و از آن‌ها برای دستکاری اثرات انتقال‌دهنده‌های عصبی مرکزی استفاده شد. این تیم به فرآیندهای توجه علاقه‌مند بودند و همانطور که توجه نمی‌تواند مرتبط با یک ساختار واحد در انسان در نظر

² M. Carli

³ Dorsal noradrenergic

⁴ Locus Coeruleus

⁵ 5-Choice Serial Reaction Time Task (5-CSRTT)

⁶ Trevor W Robbins

⁷ Possible nose-poke operants

⁸ Attention deficit and impulsivity

⁹ Continuous Performance Test (CPT)

¹⁰ Target stimuli

¹¹ Non-target stimuli

¹² Sustained attention

۱-۳- تعمیم آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای در گونه‌های دیگر

گونه‌های مختلف موش، توانایی‌های متفاوتی برای انجام این آزمون دارند به طوری که نژاد Sprague-Dawley در عرض ۴ تا ۸ هفته به عملکرد موردنظر می‌رسند (حدوداً ۶۵ درصد دقت پاسخ‌دهی و بیش از ۲۰ درصد دوره‌های بدون پاسخ) و موش‌های Lister Hooded می‌توانند به سطوح بالایی از دقت (بیش از ۸۰ درصد) با دوره‌های بدون پاسخ (کمتر از ۲۰ درصد) دست یابند [۱۰]. با اینکه تا مدت‌ها بیشتر مطالعات روی موش‌های صحرایی انجام می‌شد اما پیشرفت‌های بزرگ در علم ژنتیک (مثلاً دستکاری ژن‌ها) باعث شد محققان به سمت موش‌های آزمایشگاهی کوچک گرایش پیدا کنند [۱۱] و استفاده از آن‌ها در دهه گذشته به طور تصاعدی افزایش پیدا کند، تا جایی که در برخی زمینه‌ها مطالعات روی موش‌های کوچک بیشتر از مطالعات روی موش‌های صحرایی بزرگ است. در شکل ۲ کاربرد آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای در مدل نمایشگر لمسی جوندگان [۱۲]، موش‌های کوچک [۱۴، ۱۳]، پرمات‌های غیرانسانی [۱۷-۱۵] و گورخرماهی^{۱۶} [۱۸] نمایش داده شده‌است [۴].

۲- مسیرهای عصبی درگیر در آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای

در مطالعات طراحی‌شده با این آزمون نه تنها به جنبه‌های رفتاری و شناختی پرداخته شده‌است بلکه با بررسی مسیرهای عصبی درگیر و همچنین اثرات ناقل‌های عصبی و گیرنده‌های آنان بر جنبه‌های رفتاری، بعد دیگری از ارتباط نواحی مغزی و ناقل‌های عصبی دخیل در کارکردهای شناختی آشکار گردیده است. همانطور که در شکل ۳ به اختصار نشان داده شده این آزمون می‌تواند با ارزیابی مکانیسم‌های عصبی به بررسی دقیق‌تر اختلالات شناختی بپردازد.

۱-۲- نواحی مغزی و ناقل‌های عصبی دخیل

مطالعات نشان می‌دهند [۲۰، ۱۹] نواحی قشری (قشر پیش‌پیشانی^{۱۷} و آهیانه خلفی^{۱۸}) در توجه پایدار نقش دارند.

عصبی را فراهم می‌کند و با کمی کردن اثرات بر "توجه تقسیم شده"^{۱۳} (توجه به چندین محرک به طور همزمان) و توجه پایدار (توجه به یک محرک خاص در یک دوره طولانی) مرتبط است. مرتبط‌ترین اندازه‌گیری توجه پایدار در این آزمون، دقت و میزان پاسخ درست است. افزایش دقت پاسخ‌دهی^{۱۴} و کاهش دوره‌های بدون پاسخ^{۱۵} نشان‌دهنده تخصیص توجه قوی و مستمر در کار است، در حالیکه کاهش دقت و افزایش نرخ دوره‌های عدم پاسخ نشان‌دهنده اختلال در تخصیص توجه و کمبود توجه است [۸]، پیچیدگی آزمون را می‌توان با کاهش یا افزایش شدت روشنایی و مدت زمان یا فرکانس محرک‌های بینایی هدف تغییر داد [۹، ۱]. درک مکانیسم‌های عصبی-شناختی توجه انتخابی، تکانشگری و عملکرد اجرایی نیازمند ابزارهای رفتاری دقیقی است که قابلیت ترجمه‌ی بین‌گونه‌ای (از جوندگان به انسان) را داشته باشند.

۱-۲- آزمون‌های مشابه با آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای

آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای به دلیل سنجش همزمان مؤلفه‌های شناختی و کاربرد گسترده در مدل‌سازی اختلالاتی مانند نقص توجه- بیش‌فعالی و اسکیزوفرنی جایگاه ویژه‌ای در پژوهش‌های علوم اعصاب دارد. با این حال، تکامل الگوهای رفتاری برگرفته از آزمون‌های هم‌ساختار با آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای، مسیرهای جدیدی برای مطالعه‌ی اختلالات عصبی-روانی گشوده‌است. این مدل‌ها با آزمایش زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای در ارزیابی اهداف توجه پایدار، بازداری پاسخ (تکانشگری) و پردازش چند محرک هم‌پوشانی دارند. همچنین، استفاده از چندین محرک (چند جایگاه) و نیاز به انتخاب هدف از بین گزینه‌ها از دیگر تشابهات آن‌ها می‌باشد. جدول ۱ با طبقه‌بندی این آزمون‌ها بر اساس روش‌شناسی، متغیرهای کلیدی، و پیوندهای بالینی چارچوبی مقایسه‌ای برای انتخاب ابزار بهینه در پژوهش‌های آینده ارائه می‌دهد.

¹⁶ Zebrafish

¹⁷ Prefrontal Cortex (PFC)

¹⁸ Posterior Parietal Cortex (PPC)

¹³ Divided attention

¹⁴ Choice Accuracy

¹⁵ Omission response

جدول ۱- آزمون‌های مشابه با آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای

نام آزمون	سال معرفی	هدف آزمایش	روش‌شناسی	پارامتر اندازه‌گیری	کاربرد بالینی	یافته‌های کلیدی	منبع
آزمون عملکرد پیوسته	۱۹۵۶	انسان	پاسخ به محرک‌های هدف درتوالی سریع و نادیده گرفتن محرک‌های غیرهدف	- دقت - خطاهای عدم پاسخ - تکانشگری - زمان واکنش	تشخیص آسیب‌های مغزی	بیماران دارای نقص بیش‌فعالی/نقص توجه نوسانات بیشتری در زمان واکنش و خطاهای تکانه‌ای بالاتری دارند.	[۴۳]
آنالوگ آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای لئونارد	۱۹۸۳	جوندگان	پاسخ به فلش‌های نور تصادفی در یکی از جایگاه‌ها پس از تخریب مسیر نورآدرنژیک پشتی لوکوس سرلئوس	- تمایز بینایی و توجه انتخابی با تغییر شدت نور - تغییر زمان بین آزمایش‌ها - صداها همزمان با آزمون	نقش سیستم نورآدرنالین سرلئو- قشری در توجه انتخابی و دقت تشخیص محرک‌ها در شرایط پرتنش	کاهش قابل توجه در دقت و افزایش در عدم پاسخ زمانی که محرک‌ها با نرخ‌های سریعتر و غیرقابل پیش‌بینی ارائه می‌شوند.	[۳]
آزمون رفتن/نرفتن ^{۱۹}	۱۹۸۵	انسان	باید به محرک "رفتن" پاسخ دهد و از پاسخ به محرک "نرفتن" خودداری کند.	- تکانشگری - عدم بازداری پاسخ - زمان واکنش	اعتیاد ارزیابی اثر دارو تکانشگری	ارتباط بازداری رفتاری در افراد روان‌پریش و بررسی توانایی شرکت‌کنندگان برای خودداری از پاسخ آزمایش‌ها	[۴۴]
آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای (به شکل امروزی)	۱۹۸۹ تا ۲۰۰۲	جوندگان	حیوان باید به نور ظاهرشده در یکی از جایگاه پاسخ دهد. محرک‌های غیرهدف نادیده گرفته می‌شود.	- درصد دقت - تکانشگری - زمان واکنش	حیوانات با نقص دوپامین خطاهای تکانشگری بالاتری نشان می‌دهند.	سیستم‌های مونوآمینرژیک و کولینرژیک در جنبه‌های مختلف عملکرد کنترل‌شده توسط این آزمون در سیستم‌های عصبی متمرکز بر قشر جلوی پیشانی، قشر کمربندی و جسم مخطط، نقش‌های قابل تفکیکی دارند.	[۱]

¹⁹ Go/No-Go Task



شکل ۲- مقایسه آزمون سنجش رفتاری در گونه‌های مختلف جانوری.

اگرچه نقش مسیر قشری-قشری و قشری- زیرقشری هنوز به طور دقیق شناسایی نشده است [۸]. عملکرد قشر پیش‌پیشانی خلفی جانبی برای تمرکز بر محرک‌های متوالی در پنج موقعیت مکانی در آزمون ضروری است، همچنین در جلوگیری از پاسخ به محرک‌های غیرهدف یا پاسخ‌های پیش از موعد نقش دارد. نشان داده شده است که آسیب به این ناحیه منجر به افزایش پاسخ‌های نادرست و کاهش دقت پاسخ‌دهی می‌شود [۱]. کیم^{۲۰} و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند نورون‌های مهاری پاروالبومین^{۲۱} مثبت در قشر پیش‌پیشانی میانی در طول پردازش توجه در آزمون زمان واکنش سریالی سه گزینه‌ای، افزایش شلیک را به شکل پایداری^{۲۲} نشان می‌دهند [۲۱]. همچنین، مشخص شده است که سرکوب نورون‌های هرمی قشر سینگولیت قدامی طی این آزمون با کاهش دقت و افزایش دوره‌های بدون پاسخ و تأخیر در پاسخ درست همراه است [۲۲]. در حالیکه مطالعه دیگری این سرکوب را با کاهش تکانشگری و افزایش توجه مرتبط دانسته است [۲۳] که احتمالاً به دلیل مختصات و عمق متفاوت منطقه هدف باشد [۸]. مهار نورون‌های قشر سینگولیت قدامی^{۲۴} که به قشر بینایی می‌رسند، نیز با افزایش دوره‌های بدون پاسخ و عدم تغییر هم‌زمان در نتایج رفتاری مرتبط با حرکت، انگیزه، تکانشگری یا رفتار

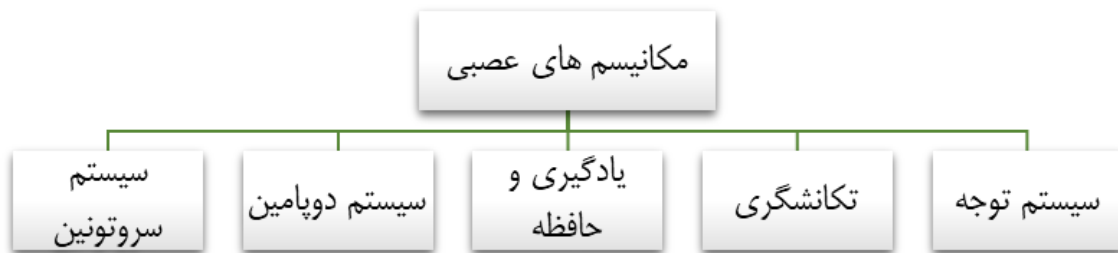
²⁰ Kim

²¹ Parvalbumin

²² Sustained firing

²³ Anterior Cingulate Cortex (ACC)

²⁴ Dalley



شکل ۳- آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای و ارزیابی مسیرهای عصبی.

بیماران اسکیزوفرنی) را شبیه سازی کرد. همچنین با افزودن چراغهای LED چشمک‌زن در ۲۰ درصد آزمایش‌ها، تاثیر محیطهای پرت کننده حواس بر کاهش دقت موش‌ها بررسی شد. این روش نسبت به روش‌های قدیمی (مثل نویز سفید) دقیق‌تر بود. تغییرات در فاصله بین آزمایشی منجر به افزایش پاسخ‌های نابهنگام شد که مشابه رفتارهای بیماران اسکیزوفرنی و اختلال کمبود توجه بیش فعالی است [۳۱].

۳-۲- پارکینسون

در سال ۲۰۱۹ گروهی از محققان با قطع دوطرفه عصب دوپامینرژیک ناحیه مخطط، رفتارهای تکانشی مشابه در پارکینسون اولیه را بررسی کردند. هدف این تحقیق کاربرد آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای برای مطالعه اثرات رفتاری پس از استفاده مزمن پرامیپکسول^{۲۷}، در مدل موش پارکینسونیسم خفیف و دو طرفه و تحلیل رفتارهای تکانشی-وسواسی بود. پرامیپکسول به عنوان آگونیست دوپامین در درمان پارکینسون استفاده می‌گردد که می‌تواند منجر به القای تکانشگری در بیماران شود. این پژوهش همچنین با استفاده از این آزمون به تحلیل اختلالات کنترل تکانشی می‌پردازد و نشان دهد که یک ضایعه دوپامینرژیک خفیف مشابه ضایعه دوپامینرژیک در بیماران مبتلا به پارکینسون اولیه، با یک صفت تکانشی شدیدتر ناشی از تجویز پرامیپکسول مرتبط است [۳۲].

۳-۳- اختلال نقص توجه-بیش فعالی

ناوارا^{۲۸} و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای می‌تواند برای افتراق

تکانشی تغییری نداشت [۲۸]. دوپامین در قشر پیش‌پیشانی خلفی جانبی برای حفظ توجه پایدار حیاتی است و در ناحیه استریاتوم شکمی، انگیزه برای پاسخ‌دهی را تنظیم می‌کند. استفاده از آنتاگونیست‌های دوپامینی نوع ۱ در قشر پیش‌پیشانی موجب کاهش توجه پایدار می‌شود [۲۹]. همچنین به نظر می‌رسد یک رابطه قطعی بین عملکرد سروتونین و کنترل پاسخ‌های زودرس (معیاری از رفتارهای تکانشی) در آزمون سنجش رفتاری پنج گزینه‌ای وجود دارد. برخی شواهد نشان می‌دهد که تحریک بیش از حد گیرنده‌های سروتونین در جایگاه‌های خاص به جای توجه، با مکانیسم‌های کنترل پاسخ تداخل دارند. با این حال، به نظر می‌رسد که کنترل مهارى ممکن است توسط سیستم سروتونرژیک در گیرنده‌های مختلف در نواحی مجزای مغز اعمال شود [۳۰، ۱].

۳- توسعه آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای در مدل‌های بیماری

۳-۱- اسکیزوفرنی

در سال ۲۰۱۷ یک نسخه اصلاح شده از آزمون برای موش‌ها طراحی شد که توانایی‌های شناختی مانند «نظارت گسترده»^{۲۵}، «حواس‌پرتی» و «تکانشگری» را مورد ارزیابی قرار می‌داد. در این مدل زمان آموزش موش‌ها از ۳۰ روز به ۸-۹ روز کاهش یافت و نیاز به محرومیت غذایی یا نگهداری موش‌ها به صورت تنها برطرف شد. با الهام از آزمون انسانی "تخصیص منابع توجه فضایی"^{۲۶} موش‌ها در شرایطی قرار گرفتند که باید به محرک‌های ناگهانی در مکان‌های مختلف پاسخ می‌دادند. این پروتکل، نقص در نظارت گسترده (مشکل

²⁵ Broad monitoring

²⁶ Spatial Attentional Resource Allocation Task (SARAT)

²⁷ Pramipexole

²⁸ Rachel Navarra

دستگاه با فاصله ۲/۵ سانتی‌متر از کف دستگاه به صورت افقی و با فاصله مساوی از یکدیگر چیده شده‌اند [۳۶]. فقط پنج محفظه برای ارائه محرک و پاسخ استفاده می‌شود (شکل ۴) که از سمت چپ محفظه‌ها به شرح زیر شروع می‌شوند: ۱، ۳، ۵، ۷ و ۹، محفظه‌های باقی مانده بسته هستند. هر محفظه مجهز به یک پرتو مادون قرمز است که به صورت عمودی از ورودی آن عبور می‌کند و یک دیود ساطع کننده نور در عقب و یک ظرف غذا در مرکز دیوار مقابل به یک دستگاه توزیع خودکار پاداش (گلوله‌های شکلات) متصل است. محرک‌های بینایی با فرکانس ثابتی ارائه می‌شوند که با فاصله بین آزمایشی^{۲۹} تعیین می‌شود و به مفهوم تأخیر بین فعال شدن کلید الکترومکانیکی در انبار پاداش و ظاهر شدن محرک بینایی در یکی از پنج مکان است. این فاصله ثابت شامل قابلیت پیش‌بینی زمانی است. آزمودنی زمان محدودی^{۳۰} دارد تا با فروکردن بینی در یک محفظه پاسخ دهد [۹]. در آزمون سنجش رفتاری به منظور ارزیابی صحیح عملکرد حیوان و جلوگیری از ترس از محیط جدید و ترویج تمایل به پاداش جویی و مرتبط کردن پاسخ‌ها به محفظه‌های روشن همراه با پاداش، پیش‌آموزی و انجام مراحل ذیل ضرورت دارد.

۵-۲- کنترل وزن و محرومیت غذایی

تنظیم رژیم غذایی حیوانات مورد آزمایش ۷ روز قبل از آزمایش شروع و در طی جلسات تمرین و آزمون اصلی ادامه دارد. محدودیت رژیم غذایی بدین گونه است که افزایش وزن روزانه حیوان، به اندازه ۸۵ درصد افزایش وزن یک حیوان با میزان غذای آزاد حاصل شود تا گرسنگی کمی ایجاد و انگیزه دریافت پاداش حفظ شود.

۵-۳- آشناسازی

به مدت ۲ روز حیوانات به منظور آشنایی با محیط داخلی دستگاه در داخل جعبه آزمون قرار می‌گیرند و گلوله‌های شکلات که قرار است در مرحله بعد به عنوان پاداش دریافت شوند در محفظه دریافت پاداش و انبار شکلات (پاداش) قرار داده می‌شوند. حیواناتی وارد مرحله بعد می‌شوند که تمامی گلوله‌های شکلات را طی ۲ روز آشناسازی مصرف کرده باشند.

دارودرمانی‌های محرک و غیرمحرک در معیارهای تکانشگری در مدل حیوانی اختلال بیش فعالی، نقص توجه مورد استفاده قرار گیرد. مهارکننده انتخابی بازجذب نوراپی نفرین، اتوموکستین، اولین داروی غیر محرک تایید شده برای اختلال نقص توجه-بیش فعالی است و جایگزین متیل فنیدات (ریتالین) به عنوان اولین خط دارویی برای درمان شده است، که در پژوهش این گروه اثرات این داروها در موش‌های صحرایی بررسی شد. نشان داده‌شد که درمان با متیل فنیدات توجه کلی را به طور متوسط بهبود بخشید اما بالاترین دوز متیل فنیدات (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌طور قابل توجهی باعث افزایش تکانشگری شد. همچنین درمان با اتوموکستین باعث کاهش قابل توجه تکانشگری شد در حالی که به طور متوسط توجه کلی را بهبود بخشید [۳۳].

۴- ارزیابی عملکردهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک

آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای نه تنها برای سنجش توجه، بلکه به عنوان ابزاری برای بررسی تعامل پیچیده بین حافظه و یادگیری در سیستم عصبی نیز استفاده می‌شود. به عنوان مثال، حیوانات با آسیب به عقده‌های قاعده‌ای در یادگیری اولیه آزمون نقص نشان می‌دهند که نقش این ناحیه را در فرآیند حافظه تایید می‌کند. در نسخه‌های پیشرفته‌تر این آزمون، تأخیری (معمولاً ۰ تا ۳۰ ثانیه) بین خاموشی نور و اجازه پاسخ‌دهی قرار داده می‌شود. حیوان باید موقعیت نور را در طول این تأخیر در حافظه فعال حفظ کند. نقص در این مرحله، مثلاً افزایش خطاها با افزایش تأخیر، نشان‌دهنده اختلال در حافظه فعال است [۳۴، ۳۵]. این آزمون به عنوان یک ابزار پیش‌بالینی برای مطالعه اختلالاتی از قبیل تکانشگری [۶] و همچنین اعتیاد [۳۶] نیز تطبیق داده شده است.

۵- ساختار آزمون زمان واکنش سریالی پنج

گزینه‌ای

۵-۱- از آموزش تا سنجش پارامترها

در طول آموزش و آزمایش، آزمودنی در یک محفظه تهویه خودکار با ابعاد ۳۰ × ۲۵ × ۲۵ سانتی‌متر قرار می‌گیرد. دیوار جلویی به شکل منحنی است و دارای ۹ محفظه (یا هدف خالی) با ابعاد ۲/۵ × ۲/۵ سانتی‌متر است که در صفحه منحنی جلوی

²⁹ Inter-Trial Interval (ITI)

³⁰ Limited Hold

۵-۵- آزمون اصلی

در طی ۲ یا ۳ روز آزمون اصلی گرفته می‌شود و در نهایت سنجش پیچیدگی پاسخ‌ها بر اساس معیارهای ذکر شده در فاز پاسخ‌دهی تحلیل می‌شود.

۵-۶- فاز پاسخ‌دهی

در این مرحله پس از آن که تمام حرکات حیوان بر طبق پروتکل تعریف شده در دستگاه با جزئیات بررسی شد، در نهایت پاسخ حیوان به روشنایی محفظه به یکی از صورت‌های زیر تعریف می‌گردد:

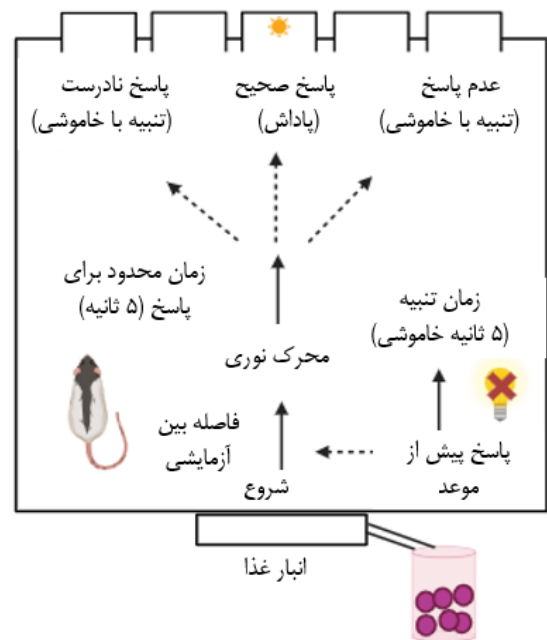
- پاسخ صحیح^{۳۱}: فرو بردن بینی در محفظه روشن در زمان مناسب و بلافاصله دریافت پاداش که در ظرف پاداش تحویل داده می‌شود. این پاسخ‌ها شاخصی از میزان توجه در حیوانات می‌باشد. به هر دلیل که میزان توجه در حیوان کاهش یابد، درصد پاسخ‌های صحیح نیز کاهش خواهد داشت.

- پاسخ نادرست^{۳۲}: عدم تشخیص محفظه درست پس از سیگنال نوری و فرو کردن بینی در محفظه اشتباه که منجر به عدم دریافت پاداش و همچنین مجازات همراه با خاموش شدن چراغ دستگاه به اندازه پنج ثانیه (زمان خاموشی)^{۳۳} می‌گردد. این پاسخ نیز شاخصی از میزان توجه در حیوانات است.

- پاسخ پیش از موعد^{۳۴}: فرو کردن بینی در محفظه در فاصله زمانی وقفه بین فصل‌های آزمون، یعنی حیوان قبل از روشن شدن چراغ محفظه پوزه را در آن فرو ببرد که به عنوان معیار تکانشگری لحاظ می‌گردد.

- عدم پاسخ: اگر حیوان هیچ پاسخی ندهد، نه تنها پاداشی دریافت نخواهد کرد بلکه با خاموش شدن لامپ دستگاه به اندازه پنج ثانیه تنبیه می‌شود. افزایش این پاسخ‌ها می‌تواند نشانه‌ای از کاهش توجه، کاهش توانایی حرکتی و یا کاهش تمایل حیوانات برای دریافت پاداش باشد.

- پاسخ وسواسی^{۳۵}: در صورت تشخیص درست محفظه روشن و دریافت پاداش، حیوان مجدد به سمت آن محفظه می‌رود و بینی را در محفظه فرو می‌برد. تکرار این کار به عنوان پاسخ وسواس گونه تلقی^{۳۶} می‌گردد و در نتیجه پنج ثانیه خاموشی و عدم دریافت پاداش اتفاق خواهد افتاد.



شکل ۴- طرح آزمایشی آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای برای موش صحرایی (طراحی شده با BioRender.com).

۵-۴- مراحل یادگیری

موش‌های صحرایی در طی ۳۰ تا ۴۰ روز یاد می‌گیرند که با روشن شدن چراغ پوزه خود را در آن محفظه وارد کنند و پس از آن، پاداش غذایی (گلوله شکلات) دریافت کنند. مدت زمان هر جلسه آزمون تمرینی ۳۰ دقیقه است. مراحل آموزش این آزمون، شامل هفت مرحله است که به تدریج سخت‌تر می‌شود، به طوری که در مرحله اول تمرین، زمان روشن شدن هر محفظه حدود ۳۰ ثانیه تعیین می‌شود. مدت زمان محرک به تدریج در طی جلسات از ۳۰ ثانیه تا ۱ ثانیه کاهش می‌یابد تا عملکرد پایه پایدار توسط حیوانات به دست آید. در این زمان که حیوان نوک بینی را در محفظه روشن فرو می‌برد پاداش دریافت می‌کند. گذراندن هر مرحله به گونه‌ای است که هر حیوان پس از این که توانست حداقل به ۸۰ درصد دقت پاسخ‌دهی و حداکثر ۲۰ درصد دوره‌های بدون پاسخ در هر مرحله برسد، می‌تواند به مرحله بعدی راه یابد. از داده‌های ۴ روز آخر تمرین برای ارائه یک شاخص پایه عملکرد استفاده می‌شود.

³¹ Correct Response

³² Incorrect Response

³³ Timeout

³⁴ Premature response

³⁵ Preservative responses

³⁶ Compulsive disorder

جدول ۲- متغیرهای مورد بررسی در آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای و روش محاسبه آن‌ها

روش اندازه‌گیری	فاکتور مورد بررسی
$100 * \text{تعداد پاسخ صحیح}$	درصد دقت پاسخ‌دهی
$\text{تعداد پاسخ صحیح} + \text{تعداد پاسخ اشتباه}$	زمان پاسخ‌دهی صحیح
با اندازه‌گیری مدت زمان بین ارائه محرک و بروز یک پاسخ صحیح (ثانیه) بدست می‌آید.	تعداد پاسخ‌های پیش از موعد
با ارزیابی تعداد فرو کردن بینی در محفظه در دوره‌های زمان بین آزمایشی محاسبه می‌گردد.	تعداد پاسخ‌های وسواس‌گونه
به تکرار فرو کردن بینی در محفظه روشن بعد از انجام یک پاسخ صحیح و قبل از برداشت پاداش اشاره دارد.	تعداد دوره‌های بدون پاسخ
به دوره‌هایی گفته می‌شود که حیوان بدون عکس العمل خاصی است.	زمان برداشت پاداش
به مدت زمان بین فروکردن بینی در محفظه روشن تا برداشت پاداش (ثانیه) اشاره دارد.	

۶- متغیرهای مورد بررسی در آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای و روش محاسبه آن‌ها

متغیرهای متعددی که در پایان هر آزمایش مورد بررسی قرار می‌گیرند می‌توانند منعکس کننده ارتباط آن پاسخ با اختلال رفتاری-شناختی تعریف شده باشند. روش اندازه‌گیری هر متغیر در جدول ۲ نشان داده شده است. اگر دقت تشخیص به صورت افراطی غیر طبیعی باشد، باید لامپ‌های محفظه بررسی گردد که نور بسیار ضعیف یا بسیار شدید از آن ساطع نشده باشد. بعلاوه، باید عملکرد محرک نوری و پرتو آن را جداگانه بررسی کرد تا اگر خرابی در بخشی از دستگاه وجود دارد رفع گردد. البته باید توجه داشت که اگر دوره‌های بدون پاسخ به صورت افراطی تکرار گردد، ممکن است در اجزای دستگاه مثل لامپ، رابط‌ها و یا در توزیع گلوله‌های غذایی پاداش ایرادی وجود داشته باشد [۱۰]. تمامی این مقادیر در پایان هر جلسه محاسبه می‌شود. سپس نتایج حاصل از چهار روز آخر دوره آموزش (مرحله ۷) به عنوان مقادیر پایه محاسبه می‌شود. در ادامه آزمون رفتاری، اگر محرک در فاصله‌های زمانی ثابت ارائه شود، مکانیسم‌های مربوط به توجه پایدار و اگر فاصله‌های بین آزمایشی متغیر باشد، توجه انتخابی (توانایی حفظ توجه و تمرکز به یک محرک خاص در یک مجموعه رفتاری یا شناختی در مقابل چندین محرک مداخله‌گر فعال می‌شود. فاصله زمانی از بروز محرک تا پاسخ صحیح را زمان پاسخ‌دهی صحیح^{۳۷} و فاصله پاسخ صحیح تا برداشتن غذا را زمان برداشت پاداش^{۳۸} می‌گویند. فاصله زمانی بین دیدن

محرک و دادن پاسخ صحیح، بیان گر قدرت تصمیم‌گیری^{۳۹} در حیوانات می‌باشد. اختلال در قدرت تصمیم‌گیری باعث افزایش زمان پاسخ‌دهی در آزمون‌های مختلف انسانی و حیوانی می‌شود. تأخیر در برداشت پاداش شاخصی از میزان انگیزه^{۴۰} حیوان برای دریافت پاداش است زیرا اساس انجام بهینه این آزمون گرسنه بودن و تمایل حیوانات برای دریافت پاداش است.

۷- نقاط ضعف و قوت آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای

این آزمون به دلیل طراحی دقیق و کنترل شده، نتایج بسیار دقیقی در ارزیابی عملکرد شناختی و رفتاری ارائه می‌دهد و توانایی ارزیابی چندین جنبه از عملکرد شناختی و رفتاری را به طور همزمان دارد. همچنین می‌توان این آزمون را با الگوهای مختلف و در شرایط مختلف اجرا کرد که می‌تواند زمینه ساز انعطاف‌پذیری برای تحقیقات و ارزیابی‌های پیش‌بالینی باشد. در جدول ۳ مزایا و معایب این آزمون به صورت خلاصه مطرح شده است. با توجه به کاستی‌های آزمون، می‌توان با ارائه راهکارهایی در راستای بهبود عملکرد دستگاه و رفع آن‌ها کوشید. به عنوان مثال، زمان طولانی یادگیری ممکن است منجر به عملکرد خودکار یا عادت در پاسخ‌ها شود. با استفاده از ایجاد چالش در روز آزمون به عنوان مثال تغییر مدت زمان فاصله بین آزمایشی می‌توان از کاهش عادی شدن پاسخ یا پاسخ خودکار حیوانات [۳۷] جلوگیری کرد و اثر آموزش طولانی مدت را بهبود بخشید [۶]. با کنترل وضعیت تغذیه قبل از آزمون و استفاده از پروتکل‌های استاندارد شده برای به

³⁹ Decision Making⁴⁰ Motivation³⁷ Correct Latency³⁸ Reward Latency

جدول ۳- کاستی‌ها و نقاط قوت آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای

مزایا		معایب	
پایداری عملکرد در طول زمان چونندگان قادر به حفظ سطح پایدار عملکرد برای هفته‌ها یا حتی ماه‌ها هستند به طوری که می‌توان اثرات مداخلات مزمن (مثلاً داروها) را بر عملکرد آزمون بررسی کرد.	ارزیابی همزمان عملکردهای شناختی امکان بررسی چندین عملکرد شناختی مانند توجه پایدار، بازداری پاسخ (تکانشگری)، و سرعت پردازش را به طور همزمان فراهم می‌کند.	نیاز به محدودیت غذایی ایجاد انگیزه در چونندگان برای آزمون مستلزم محدودیت غذایی ملایم است و ممکن است بر سطح استرس حیوانات تأثیر بگذارد و پاسخ‌های رفتاری را تحت تأثیر قرار دهد (به ویژه در جلسات طولانی)	زمان طولانی آموزش می‌تواند منجر به خودکارسازی پاسخ‌ها شود، به طوری که تغییرات ناشی از مداخلات خاص (مثلاً داروها) در شرایط استاندارد کمتر آشکار گردد.
جمع‌آوری داده‌های چندبعدی ثبت همزمان معیارهای رفتاری مختلف (بدون پاسخ، پاسخ‌های پیش از موعد، زمان واکنش) منجر به کنترل عوامل مخدوش‌کننده (مانند خستگی یا کاهش انگیزه) می‌گردد.	انعطاف‌پذیری در طراحی چالش با افزودن چالش‌های روز آزمون (مانند تغییر مدت محرک یا معرفی عوامل استرس‌زا)، می‌توان حساسیت آزمون را افزایش داد.	تفاوت‌های نژادی در چونندگان: موش‌های Sprague-Dawley در مقابل Long-Evans یا موش‌های C57BL/6 در مقابل DBA/2 سطوح مختلف دقت و تکانشگری نشان می‌دهند.	تفاوت‌های بین آزمایشگاهی: تفاوت در طراحی تجهیزات (مثلاً استفاده از دستگاه ۵ محفظه در مقابل ۹ محفظه‌ای)، نوع محرک‌ها (لامپ رشته‌ای و یا LED)، پروتکل‌های آموزشی

نتیجه‌گیری

از حدود ۴۰ سال پیش مدل آزمون زمان واکنش سریالی پنج‌گزینه‌ای به عنوان یک ابزار دقیق و قابل اعتماد برای ارزیابی عملکردهای شناختی حیوانات، به ویژه توجه، کنترل تکانه و سرعت واکنش، اهمیت ویژه‌ای پیدا کرده‌است. این روش با فراهم کردن امکان سنجش چندپارامتری، به محققان اجازه می‌دهد تا تغییرات رفتاری ناشی از اختلالات تخریب عصبی، روان‌پزشکی و آسیب‌های مغزی را به طور جامع بررسی کنند. استفاده از این آزمون در مدل‌های بیماری، به ویژه در مطالعه مسیرهای عصبی مرتبط با قشر پیش‌پیشانی و سیستم‌های دوپامینرژیک و کولینرژیک، می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی و سلولی بیماری‌های شناختی کمک کند و راه را برای توسعه درمان‌های هدفمند هموار سازد. تطبیق طراحی آزمایش به محققان اجازه می‌دهد تا سیستم‌های عصبی دربرگیرنده جنبه‌های مختلف کنترل شناختی از جمله "توجه پایدار"، تکانشگری، اجبار و حتی تصمیم‌گیری را بررسی

حداقل رساندن تنش، ایراد بحث محدودیت غذایی رفع می‌گردد [۳۸]. محققان باید با استانداردسازی روش‌ها و گزارش دقیق جزئیات تجربی تفاوت داده‌های بین آزمایشگاهی را به حداقل برسانند [۳۹، ۴۰]. از دیگر چالش‌های آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای می‌تواند استفاده از پاداش (گلوله شکلات) غیراستاندارد باشد. پاداش باید متناسب با نوع حیوان و ساختار انبار غذا باشد. پاداش غذایی شیرین (پلت‌های غذایی شیرین با ترکیبات مشخص) به عنوان محرک اصلی در آزمون برای حیوانات استفاده می‌شود تا انگیزه پاسخ‌دهی را حفظ کند که پاداش استاندارد در بسیاری از مطالعات شناختی و رفتاری است [۱۰]. در برخی مطالعات با تغییر نوع پاداش به الکل به بررسی اختلالات مصرف الکل به عنوان یک بیماری روان برای پیگیری تأثیرات مصرف الکل بر رفتار شناختی و انگیزشی در موش‌های کوچک استفاده شده است [۴۱].

ویژه الگوریتم‌های یادگیری ماشین، امکان تحلیل داده‌های حجیم و پیچیده رفتاری و زمانی را فراهم می‌آورد؛ این الگوریتم‌ها با شناسایی الگوهای پنهان در داده‌ها، خطاها و تغییرات رفتاری، دقت پیش‌بینی وضعیت شناختی را افزایش می‌دهند و می‌توانند به طراحی آزمون‌های تطبیقی پویا کمک کنند که بر اساس عملکرد حیوان، پارامترهای آزمون را به صورت خودکار تنظیم می‌کنند. این قابلیت‌ها موجب افزایش حساسیت، کارایی و قابلیت اطمینان آزمون می‌شوند. بنابراین، ترکیب آزمون زمان واکنش سریالی پنج گزینه‌ای با فناوری‌های هوشمند، امکان پیشرفت چشمگیر در مطالعات شناختی و توسعه درمان‌های هدفمند را فراهم می‌آورد و به درک بهتر فرآیندهای عصبی و رفتاری مرتبط با توجه و تکانشگری کمک می‌کند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه هیچگونه حمایت مالی را دریافت نکرده است.

ملاحظات مالی

این پژوهش بخشی از طرح شماره ۲۳۹۸ انستیتو پاستور ایران و رساله دکتری فیزیولوژی خانم سعیده برادران از دانشگاه خوارزمی می‌باشد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مطالعه اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

نقش نویسندگان

س.ب: طراحی و جمع‌آوری داده‌ها، نگارش مقاله و طراحی شکل‌ها؛ ا.ع: آموزش تکنیک و ارائه نظرات اصلاحی در مقاله؛ ا.ب: ویرایش مقاله و ارائه نظرات اصلاحی؛ ح.ع: نظارت، طراحی و ویرایش مقاله؛ م.س: نظارت بر انجام مطالعه، نظارت، طراحی و ویرایش مقاله.

کنند. بسته به اهداف آزمایش و فرضیه‌های مورد بررسی، می‌توان دستکاری‌های مختلفی را در طول جلسات پس از آموزش به منظور تغییر خواسته‌های مورد نظر اجرا کرد. به عنوان مثال با کاهش مدت زمان محرک، دقت حیوان کاهش می‌یابد و برعکس با افزایش مدت محرک دقت پاسخ‌دهی افزایش پیدا می‌کند. با تغییر شدت روشنایی محرک نوری نیز می‌توان درجات متفاوتی از عملکرد توجه در حیوان را سنجید. فاصله بین آزمایشی ثابت ۵ ثانیه پس از اولین فرو بردن بینی در محفظه انبار غذا ارائه می‌شود و تغییر متغیر فاصله بین آزمایشی این قابلیت پیش بینی را حذف می‌کند. در فاصله‌های بین آزمایشی طولانی حیوانات باید مدت بیشتری برای محرک بعدی منتظر بمانند (مثلاً نور یا صدا که شروع آزمایش را نشان می‌دهد) و این امر مستلزم کنترل بازدارنده بیشتر و توانایی سرکوب اقدامات تکانشی است، فاصله‌های بین آزمایشی طولانی‌تر با نرخ‌های بالاتر پاسخ‌های زودتر از موعد مرتبط هستند [۴۲]، که ممکن است منعکس کننده موارد زیر باشد: انتظارهای طولانی‌تر انگیزه عمل را افزایش می‌دهد و یا حیوانات ممکن است زمان محرک را به اشتباه حدس بزنند یا پیش‌بینی کنند. همچنین حفظ تمرکز در فواصل طولانی مدت سخت‌تر می‌شود. با توجه به عملکرد موفق این آزمون در سنجش رفتاری، به عنوان ابزاری استاندارد در تحقیقات پایه و کاربردی علوم اعصاب، پژوهش‌های داروشناختی شناخته شده است. این آزمون که ابتدا برای بررسی عملکرد اجرایی در انسان توسعه یافت، امکان مطالعه مکانیسم‌های عصبی-شناختی مرتبط با اختلالات روانپزشکی و بیماری تخریب کننده اعصاب را فراهم می‌کند و می‌تواند به عنوان پلی بین مطالعات حیوانی و انسانی، نقش مهمی در پیشرفت تحقیقات علوم اعصاب و بهبود سلامت شناختی ایفا می‌کند. چشم‌انداز توسعه این آزمون شامل طراحی پروتکل‌های دقیق‌تر و حساس‌تر برای شناسایی اختلالات شناختی پیچیده مانند اختلال کمبود توجه-بیش فعالی، اسکیزوفرنی و بیماری‌های عصبی است که می‌تواند به بهبود تشخیص زودهنگام و ارزیابی اثربخشی درمان‌ها کمک کند. در این مسیر، ادغام هوش مصنوعی به

فهرست منابع

- [1] Robbins TW, The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology* 163(2002) 362-380.
- [2] Cope ZA, Young JW, The Five-Choice Continuous Performance Task (5C-CPT): A Cross-Species Relevant Paradigm for Assessment of Vigilance and Response Inhibition in Rodents. *Curr Protoc Neurosci* 78(2017) 9 56 51-59 56 18.
- [3] Carli M, Robbins TW, Evenden JL, Everitt BJ, Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task in rats; implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behav Brain Res* 9(1983) 361-380.
- [4] Fizez J, Cassel JC, Kelche C, Meunier H, A review of the 5-Choice Serial Reaction Time (5-CSRT) task in different vertebrate models. *Neurosci Biobehav Rev* 71(2016) 135-153.
- [5] Brown VJ, Robbins TW, Deficits in response space following unilateral striatal dopamine depletion in the rat. *J Neurosci* 9(1989) 983-989.
- [6] Asinof SK, Paine TA, The 5-choice serial reaction time task: a task of attention and impulse control for rodents. *J Vis Exp* (2014) e51574.
- [7] Broos N, Schmaal L, Wiskerke J, Kostelijk L, Lam T, Stoop N, Weierink L, Ham J, de Geus EJ, Schoffelemeier AN, van den Brink W, Veltman DJ, de Vries TJ, Pattij T, Goudriaan AE, The relationship between impulsive choice and impulsive action: a cross-species translational study. *PLoS One* 7(2012) e36781.
- [8] Fang Q, Frohlich F, Dissection of neuronal circuits underlying sustained attention with the five-choice serial reaction time task. *Neurosci Biobehav Rev* 152(2023) 105306.
- [9] Alaei E, Moazen P, Pattij T, Semnani S, Azizi H, Prenatal exposure to morphine impairs attention and impulsivity in adult rats. *Psychopharmacology (Berl)* 238(2021) 2729-2741.
- [10] Bari A, Dalley JW, Robbins TW, The application of the 5-choice serial reaction time task for the assessment of visual attentional processes and impulse control in rats. *Nat Protoc* 3(2008) 759-767.
- [11] Lein ES, Hawrylycz MJ, Ao N, Ayres M, Bensinger A, Bernard A, Boe AF, Boguski MS, Brockway KS, Byrnes EJ, Chen L, Chen L, Chen TM, Chin MC, Chong J, Crook BE, Czaplinska A, Dang CN, Datta S, Dee NR, Desaki AL, Desta T, Diep E, Dolbeare TA, Donelan MJ, Dong HW, Dougherty JG, Duncan BJ, Ebbert AJ, Eichele G, Estlin LK, Faber C, Facer BA, Fields R, Fischer SR, Fliss TP, Frensley C, Gates SN, Glattfelder KJ, Halverson KR, Hart MR, Hohmann JG, Howell MP, Jeung DP, Johnson RA, Karr PT, Kawal R, Kidney JM, Knapik RH, Kuan CL, Lake JH, Laramie AR, Larsen KD, Lau C, Lemon TA, Liang AJ, Liu Y, Luong LT, Michaels J, Morgan JJ, Morgan RJ, Mortrud MT, Mosqueda NF, Ng LL, Ng R, Orta GJ, Overly CC, Pak TH, Parry SE, Pathak SD, Pearson OC, Puchalski RB, Riley ZL, Rockett HR, Rowland SA, Royall JJ, Ruiz MJ, Sarno NR, Schaffnit K, Shapovalova NV, Sivisay T, Slaughterbeck CR, Smith SC, Smith KA, Smith BI, Sotdt AJ, Stewart NN, Stumpf KR, Sunkin SM, Sutram M, Tam A, Teemer CD, Thaller C, Thompson CL, Varnam LR, Visel A, Whitlock RM, Wohnoutka PE, Wolkey CK, Wong VY, Wood M, Yaylaoglu MB, Young RC, Youngstrom BL, Yuan XF, Zhang B, Zwingman TA, Jones AR, Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. *Nature* 445(2007) 168-176.
- [12] Bussey TJ, Padain TL, Skillings EA, Winters BD, Morton AJ, Saksida LM, The touchscreen cognitive testing method for rodents: how to get the best out of your rat. *Learn Mem* 15(2008) 516-523.
- [13] de Bruin NM, Fransen F, Duytschaever H, Grantham C, Megens AA, Attentional performance of (C57BL/6Jx129Sv)F2 mice in the five-choice serial reaction time task. *Physiol Behav* 89(2006) 692-703.
- [14] Fletcher PJ, Tampakeras M, Sinyard J, Higgins GA, Opposing effects of 5-HT(2A) and 5-HT(2C) receptor antagonists in the rat and mouse on premature responding in the five-choice serial reaction time test. *Psychopharmacology (Berl)* 195(2007) 223-234.
- [15] Sahakian BJ, Owen AM, Morant NJ, Eagger SA, Boddington S, Crayton L, Crookford HA, Crooks M, Hill K, Levy R, Further analysis of the cognitive effects of tetrahydroaminoacridine (THA) in Alzheimer's disease: assessment of attentional and mnemonic function using CANTAB. *Psychopharmacology (Berl)* 110(1993) 395-401.
- [16] Schneider JS, Williams C, Ault M, Guilarte TR, Effects of chronic manganese exposure on attention and working memory in non-human primates. *Neurotoxicology* 48(2015) 217-222.
- [17] Mirza NR, Stoleran IP, Nicotine enhances sustained attention in the rat under specific task conditions. *Psychopharmacology (Berl)* 138(1998) 266-274.
- [18] Parker MO, Ife D, Ma J, Pancholi M, Smeraldi F, Straw C, Brennan CH, Development and automation of a test of impulse control in zebrafish. *Front Syst Neurosci* 7(2013) 65.
- [19] Carlén M, What constitutes the prefrontal cortex? *Science* 358(2017) 478-482.
- [20] Le Merre P, Åhrlund-Richter S, Carlén M, The mouse prefrontal cortex: Unity in diversity. *Neuron* 109(2021) 1925-1944.
- [21] Kim H, Åhrlund-Richter S, Wang X, Deisseroth K, Carlén M, Prefrontal Parvalbumin Neurons in Control of Attention. *Cell* 164(2016) 208-218.
- [22] Koike H, Demars MP, Short JA, Nabel EM, Akbarian S, Baxter MG, Morishita H, Chemogenetic Inactivation of Dorsal Anterior Cingulate Cortex Neurons Disrupts Attentional Behavior in Mouse. *Neuropsychopharmacology* 41(2016) 1014-1023.
- [23] van der Veen B, Kapaniaiah SKT, Kilonzo K, Steele-Perkins P, Jendryka MM, Schulz S, Tasic B, Yao Z, Zeng H, Akam T, Nicholson JR, Liss B, Nissen W, Pekcec A, Kätzel D, Control of impulsivity by G(i)-protein signalling in layer-5 pyramidal neurons of the anterior cingulate cortex. *Commun Biol* 4(2021) 662.
- [24] Falk EN, Norman KJ, Garkun Y, Demars MP, Im S, Taccheri G, Short J, Caro K, McCraney SE, Cho C, Smith MR, Lin HM, Koike H, Bateh J, Maccario P, Waltrip L, Janis M, Morishita H, Nicotinic regulation of local and long-range input balance drives top-down attentional circuit maturation. *Sci Adv* 7(2021).
- [25] de Kloet SF, Bruinsma B, Terra H, Heistek TS, Passchier EMJ, van den Berg AR, Luchicchi A, Min R, Pattij T, Mansvelder HD, Bi-directional regulation of cognitive

- control by distinct prefrontal cortical output neurons to thalamus and striatum. *Nat Commun* 12(2021) 1994.
- [26] Yin F, Guo H, Cui J, Shi Y, Su R, Xie Q, Chang J, Wang Y, Lai J, The basolateral amygdala regulation of complex cognitive behaviours in the five-choice serial reaction time task. *Psychopharmacology (Berl)* 236(2019) 3135-3146.
- [27] Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW, Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev* 28(2004) 771-784.
- [28] Boekhoudt L, Voets ES, Flores-Dourojeanni JP, Luijendijk MC, Vanderschuren LJ, Adan RA, Chemogenetic Activation of Midbrain Dopamine Neurons Affects Attention, but not Impulsivity, in the Five-Choice Serial Reaction Time Task in Rats. *Neuropsychopharmacology* 42(2017) 1315-1325.
- [29] Granon S, Passetti F, Thomas KL, Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW, Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 20(2000) 1208-1215.
- [30] Dalley JW, Theobald DE, Eagle DM, Passetti F, Robbins TW, Deficits in impulse control associated with tonically-elevated serotonergic function in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 26(2002) 716-728.
- [31] Huang H, Guadagna S, Mereu M, Ciampoli M, Pruzzo G, Ballard T, Papaleo F, A schizophrenia relevant 5-Choice Serial Reaction Time Task for mice assessing broad monitoring, distractibility and impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 234(2017) 2047-2062.
- [32] Jiménez-Urbietta H, Gago B, Quiroga-Varela A, Rodríguez-Chinchilla T, Merino-Galán L, Oregi A, Belloso-Iguategui A, Delgado-Alvarado M, Navalpotro-Gómez I, Marin C, Fernagut PO, Rodríguez-Oroz MC, Pramipexole-induced impulsivity in mild parkinsonian rats: a model of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 75(2019) 126-135.
- [33] Navarra R, Graf R, Huang Y, Logue S, Comery T, Hughes Z, Day M, Effects of atomoxetine and methylphenidate on attention and impulsivity in the 5-choice serial reaction time test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(2008) 34-41.
- [34] Chudasama Y, Robbins TW, Dopaminergic modulation of visual attention and working memory in the rodent prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 29(2004) 1628-1636.
- [35] Packard MG, Knowlton BJ, Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci* 25(2002) 563-593.
- [36] Elham Alaei HA, Exposure to morphine during embryonic period impairs learning in attention task in rats. *Iran J Physiol Pharmacol* 7(2023) 150-158.
- [37] Mitai N, Markou A, Comparative effects of different test day challenges on performance in the 5-choice serial reaction time task. *Behav Neurosci* 125(2011) 764-774.
- [38] Grottick AJ, Higgins GA, Assessing a vigilance decrement in aged rats: effects of pre-feeding, task manipulation, and psychostimulants. *Psychopharmacology (Berl)* 164(2002) 33-41.
- [39] Asinof SK, Paine TA, Inhibition of GABA synthesis in the prefrontal cortex increases locomotor activity but does not affect attention in the 5-choice serial reaction time task. *Neuropharmacology* 65(2013) 39-47.
- [40] Amitai N, Markou A, Disruption of performance in the five-choice serial reaction time task induced by administration of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists: relevance to cognitive dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 68(2010) 5-16.
- [41] Starski P, Maulucci D, Mead H, Hopf F, Adaptation of the 5-choice serial reaction time task to measure engagement and motivation for alcohol in mice. *Front Behav Neurosci* 16(2022) 968359.
- [42] Higgins GA, Breyse N, Rodent model of attention: the 5-choice serial reaction time task. *Curr Protoc Pharmacol* Chapter 5(2008) Unit5 49.
- [43] Beck LH, Bransome ED, Jr., Mirsky AF, Rosvold HE, Sarason I, A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 20(1956) 343-350.
- [44] Newman JP, Widom CS, Nathan S, Passive avoidance in syndromes of disinhibition: psychopathy and extraversion. *J Pers Soc Psychol* 48(1985) 1316-1327.

Review paper

Five choice serial reaction time task for assessing cognitive functions in animal models

Saeideh Baradaran^{1,4}, Elham Alae², Elmira Beirami^{1*}, Hamid Gholami PourBadie⁴, Hossein Azizi^{3*}, Mohammad Sayyah^{4*}

1. Department of Animal Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

2. Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

4. Department of Physiology and Pharmacology Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Received: 25 April 2025

Accepted: 1 July 2025

Abstract

Investigating deficits in attention and response inhibition, and their role in psychiatric disorders, requires precise laboratory techniques. The 5-Choice Serial Reaction Time (5-CSRT) task is a common method for measuring visual attention processes in rodents and is frequently used to study impulsivity and attentiveness in these animals. This test evaluates the effects of pharmacological treatments and neurodegenerative damage on various aspects of attentional control, including sustained, selective, and divided attention. It also explores the involvement of neural systems linked to attention and their relevance to behavioral-psychological disorders. Collected data can determine whether other factors—such as sedatives, motivational deficits, or motor impairments—contribute to functional changes. The adaptability of this test can be enhanced through pharmacological, molecular, and genetic techniques. In this paradigm, subjects must detect random visual stimuli presented in one of five locations in a chamber over numerous trials. Animals undergo daily 30-minute training sessions for 30–40 days to learn appropriately timed responses for reward acquisition. Incorrect responses—such as failing to respond, selecting the wrong location, or responding at inappropriate times—result in a brief time-out period of darkness (as punishment) with no reward provided. Results from this task clarify the role of specific neural systems in regulating attention and impulsivity, as well as their association with disorders such as ADHD and neurodegenerative diseases. This review examines the historical development of the 5-CSRTT as a robust tool in clinical and laboratory research, the neurobehavioral parameters it assesses, and its experimental design and procedural stages.

Keywords: Five-Choice Serial Reaction Time Test, Impulsivity, Attention

Please cite this article as follows:

Baradaran s, Alae E, Beirami E, Gholami PourBadie H, Azizi H, Sayyah M, 5 choice serial reaction time task for assessing cognitive functions in animal models. *Iran J Physiol Pharmacol* 9 (2025) 17-30.

*Corresponding authors: elmira.beirami@khu.ac.ir (ORCID: 0000-0003-2159-8382)
 azizih@modares.ac.ir (ORCID: 0000-0001-8489-0861)
 sayyahm2@pasteur.ac.ir (ORCID: 0000-0003-0603-2444)