

持续高频刺激改变短刺激产生的神经网络效应*

周文杰 封洲燕** 邱 晨 马维健

(浙江大学生物医学工程与仪器科学学院, 生物医学工程教育部重点实验室, 杭州 310027)

摘要 不同时间的电脉冲高频刺激(high frequency stimulation, HFS)对于脑神经系统具有不同的作用。其中, 数秒时长的短促 HFS 可通过“点燃”效应制作动物癫痫模型, 也可以产生长时间保持的突触可塑性变化, 而数分钟以上的长时 HFS 却可以安全地用于临床的深部脑刺激, 治疗多种脑疾病。因此推测, 持续的 HFS 可以改变短促刺激产生的效应。为了验证此推测, 在大鼠海马 CA1 区的输入轴突纤维 Schaffer 侧支上, 分别施加 5 s 和 2 min 两种时长的 100 Hz HFS, 并监测刺激结束后下游神经元群体对于单脉冲测试的响应电位, 即群峰电位(population spike, PS)。结果显示, 5 s 短 HFS 结束时紧跟后放电痫样活动, 并且, 从测试脉冲诱发的 PS 幅值和潜伏期可见, 短 HFS 诱导的兴奋性增强可以维持数十分钟。反之, 2 min 的长 HFS 结束时紧随之后的是数十秒无发放活动的静息期, 而且, PS 在数分钟内即恢复到 HFS 前的基线水平。这些结果表明, 长时 HFS 的后期刺激可以改变前期短促刺激对于下游神经网络的作用, 即消除短刺激可能产生的长时程兴奋效应。此发现对于深入了解高频刺激的作用机制、促进深部脑刺激的临床应用具有重要意义。

关键词 高频电刺激, 海马 CA1 区, 刺激时长, 神经网络, 可塑性

学科分类号 Q42, R338

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0206

外加电刺激可以干预神经网络的活动状态, 临床上已在中枢和外周神经系统采用各种电刺激的方法来治疗疾病。其中, 深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)可以治疗帕金森氏症和肌张力障碍等运动障碍疾病^[1-3], 也用于治疗癫痫等其他脑神经系统疾病^[4-5]。DBS 通常采用脉冲频率接近或者大于 100 Hz 的高频刺激(high frequency stimulation, HFS), 但是, HFS 的作用机制尚未明确^[6]。

不同参数和模式的脉冲刺激对于脑神经网络会产生不同的影响, 用途也不同^[7-8]。例如, 在刺激脉冲波形相同的情况下, 数秒时长的短促 HFS 可通过“点燃”效应用于制作动物癫痫模型^[9-10], 而 DBS 使用的数分钟至数天的长时间 HFS 却可以安全地用于治疗脑部疾病^[11]。可见, 短促 HFS 会造成“后遗症”, 而长时 HFS 主要在刺激期间产生治疗作用, 刺激后则不会造成严重的不良后果, 因此, 可逆性是 DBS 的优势之一^[12]。刺激一旦结束, 刺激作用很快就会消失。那么, 短促 HFS 与长时 HFS 结束之后神经网络的状态有何差别? 神经元的兴奋性又有何不同? 此问题尚无明确答案。本文将

利用大鼠海马 CA1 区的高频脉冲电刺激实验来研究此问题。

在神经组织的各种组成结构中, DBS 所采用的窄脉冲刺激最易于激活神经元的轴突成分^[13]。而且, 轴突上重复的短促 HFS 可以诱导轴突末梢上突触的可塑性变化, 产生突触的长时程增强(long term potentiation, LTP)等效应^[14], 这是 HFS 产生“点燃”效应的机制之一^[10]。因此, 为了比较长时 HFS 与短促 HFS 结束之后神经活动的状态, 本研究在大鼠海马 CA1 区的输入轴突纤维 Schaffer 侧支上分别施加 5 s 和 2 min 两种时长的 100 Hz 的 HFS, 并监测刺激结束后下游神经元群体对于单脉冲测试刺激的响应。通过定量分析响应信号的幅值和潜伏期, 来比较长、短两种高频电刺激的作用效应, 分析其可能机制。研究结果可以为 DBS 新刺

* 国家自然科学基金资助项目(30970753)。

** 通讯联系人。

Tel: 13515711296, E-mail: fengzhouyan@139.com

收稿日期: 2017-06-03, 接受日期: 2017-08-15

激模式的设计提供指导信息, 并且对于揭示 DBS 的作用机制具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 动物手术和电极植入

成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠 8 只, 体重 250~400 g(周龄约 10~12), 购自浙江省实验动物中心。腹腔注射乌拉坦(Urethane)1.25 g/kg 麻醉, 然后固定于大鼠脑立体定位仪上。剃除头部胡须, 沿中线切开头部皮肤, 除去部分颅骨, 用于插入刺激电极和记录电极。并在鼻骨两侧钻孔, 旋入两颗不锈钢螺钉(直径 1 mm, 长 2.5 mm)分别作为接地和参考电极, 两者间距约 5 mm, 入骨深度约 1.5~2 mm。

记录电极为美国 NeuroNexus Technologies 公司生产的 16 通道微电极阵列(型号为 Poly2), 插入至海马 CA1 区, 定位是前囟后 3.5 mm, 旁开 2.7 mm, 大脑皮层向下约 2.1~2.8 mm。刺激电极采用美国 FHC 公司生产的双极同芯铂/铱电极(型号为 CBCSG75), 插入至 CA1 区的输入通路 Schaffer 侧支, 定位是前囟后 2.3 mm, 旁开 2.0 mm, 深约 2.8 mm。放置电极时, 微调电极的深度, 直至记录到明显的锋电位信号和正确的刺激诱发的群峰电位为止^[15]。

1.2 记录信号的采集和刺激模式的设计

记录电极采集的信号先经过 3600 型放大器(A-M System Inc., 美国), 频率响应范围设为 0.3~5 000 Hz, 放大倍数为 100 倍。然后使用 Powerlab ML880 16/30 型多通道信号采集系统(AD Instruments, Pty Ltd, 澳大利亚), 以 20 kHz 的采样频率采样, 之后将记录到的数据存入硬盘, 用于离线分析。

HFS 电刺激采用脉宽为 0.1 ms 的双相电流型脉冲, 由 3800 型刺激器(A-M System Inc., 美国)产生, 并通过 3820 刺激隔离器将电流型脉冲送至刺激电极。HFS 脉冲串的时长设为 5 s 和 2 min 两种, 脉冲频率均为 100 Hz。脉冲强度设定为可以诱发出最大群峰电位幅值的 75%所对应的强度值, 约为 0.3~0.5 mA^[15]。每只大鼠实验中进行 5 s 短 HFS 和 2 min 长 HFS 各 1 次, 2 次 HFS 的先后顺序随机, 时间间隔 0.5 h 以上。

1.3 海马 CA1 区神经元群体兴奋性的评价指标

为了考察长、短两种 HFS 作用的差别, 在 HFS 之前和之后施加单脉冲刺激以诱发下游 CA1

区产生群峰电位(population spike, PS), 用于测试下游神经元群体的兴奋性。

PS 幅值的大小可以反映产生动作电位的神经元数量以及发放的同步程度; PS 的潜伏期长短可以体现轴突传播速度、突触传导效率和神经元对于刺激的响应速度等信息^[16]。PS 的幅值越大, 潜伏期越小, 表明神经元群体和网络的兴奋性越高。本文以 HFS 之前基线记录的 PS 数据为基准, 计算归一化的 PS 幅值和潜伏期(即 HFS 结束后的数值与基线数值之比), 用于考察 HFS 之后的效应。

1.4 统计数据分析

统计数据都表示为均值 \pm 标准差。采用配对 t 检验来比较长、短 HFS 之后的数据与 HFS 之前的基线记录之间差异的显著性, $P < 0.05$ 时为差异显著。 n 表示实验次数。

2 结 果

2.1 海马 CA1 区神经元群体对于输入轴突上长、短 HFS 的响应

在海马 CA1 区 Schaffer 侧支上施加 100 Hz 的 HFS, 并在胞体层记录下游的突触后神经元群体的响应(图 1a)。短促 5 s 的 HFS 起始时第一个脉冲诱发的大幅值群峰电位(PS)与基线记录时单脉冲的诱发电位相似(图 1b 和图 1c 的放大图); 随后的数个脉冲没有诱发明显的 PS; 再后的刺激脉冲仅诱发较小幅值的 PS, 直至 HFS 结束。但是, 紧随 HFS 结束后又出现大幅值的 PS(图 1c), 也就是后放电(after-discharge, AD)现象^[17-18], AD 的持续时间为 5.49 s。AD 之后, 在 HFS 结束后的 30 s 和 10 min 时的单脉冲诱发的 PS 幅值分别为 16.0 mV 和 16.4 mV, 都大于基线的 15.0 mV(图 1d)。

在同一次大鼠实验并且基线诱发 PS 波相似的情况下(图 2a), 在 Schaffer 侧支上施加 2 min 的长时 100 Hz 刺激时, 刺激前 5 s 的神经元群体响应与上述 5 s 短促 HFS 时一致, 但是, 后续刺激期间痫样 PS 波的幅值小于对应的 5 s 短 HFS 结束后产生的后放电所包含的 PS 波, 并且, 2 min 刺激的后期没有明显的 PS 波, HFS 结束之后也不出现后放电(图 2b)。紧随 HFS 结束后出现的反而是一段不包含神经元锋电位活动的静息期(图 2c), 长约 $(19.1 \pm 5.14) s (n = 8)$ 。测试脉冲诱发的 PS 电位也很小, 直到 HFS 结束后 5 min 才恢复到 HFS 前的基线水平(图 2d)。

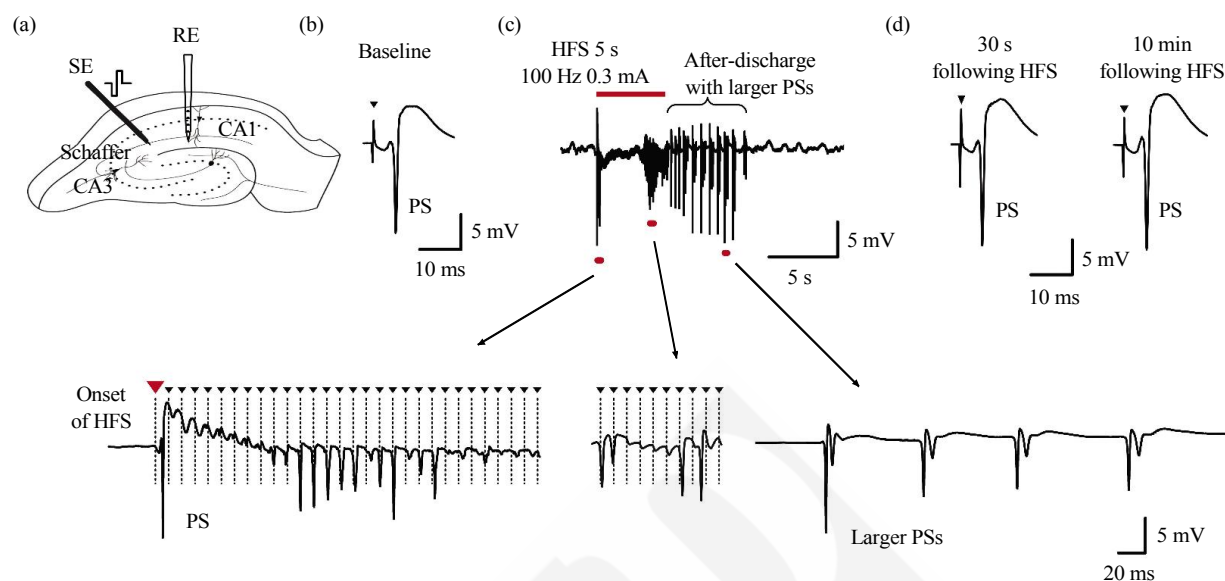


Fig. 1 Responses of neuronal populations to a 5 s short train of 100 Hz stimulation in hippocampal CA1 region

(a) Schematic diagram of the placement of stimulation electrode (SE) and recording electrode (RE). (b) PS potential evoked by a single pulse during baseline recording. (c) Response potentials during a 5 s HFS train and an after-discharge following the HFS. The red bar denotes the HFS period. Small triangles and vertical dotted lines in the expanded insets denote the removed stimulation artifacts. Refer to literature [19] for the method of artifact removal. The red triangle denotes the first pulse of HFS. (d) PS potentials evoked by single pulses at 30 s and 10 min after the HFS termination.

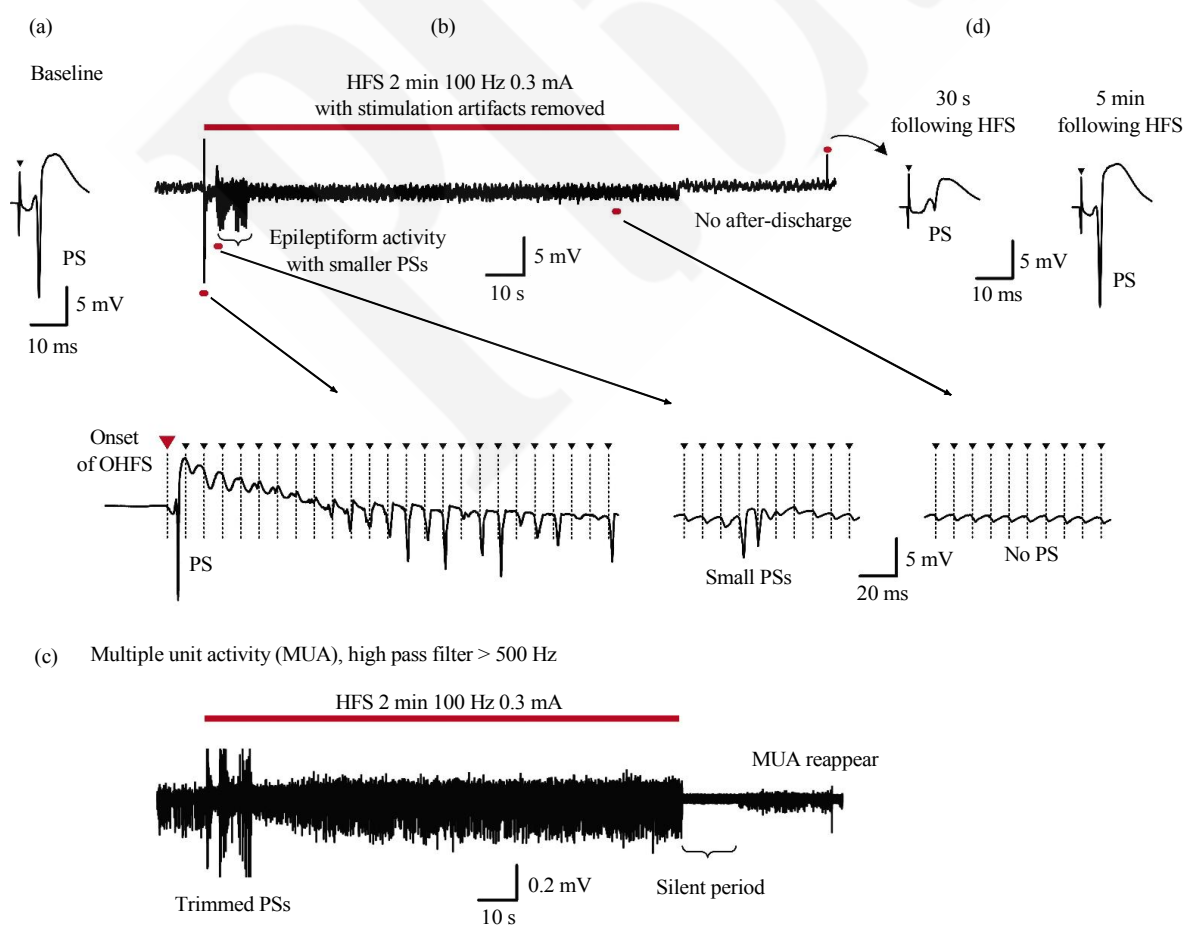


Fig. 2 Responses of neuronal populations to a 2 min long train of 100 Hz stimulation in hippocampal CA1 region

(a) Baseline PS waveform evoked by a single pulse. (b) Response potentials during a 2 min HFS train. (c) Multiple-unit activity (MUA) obtained by filtering the raw signal in (b) by a high pass filter (> 500 Hz). (d) PS potentials evoked by single pulses at 30 s and 5 min after the HFS termination.

从 2 min 的 HFS 起始点开始计算, HFS 期间存在痫样 PS 波的时长为 $(16.4 \pm 5.56) \text{ s}$ ($n = 8$), 而前述 5 s 短 HFS 自起始时刻开始计算至放电结束的时长为 $(12.9 \pm 5.10) \text{ s}$ ($n = 8$), 两者无显著差异 (配对 t -test, $P = 0.12$, $n = 8$).

上述结果表明, 相比于数秒的短促 HFS, 数分钟时长的 HFS 不会诱发更强烈的痫样活动. 而且, 延长刺激时间还可以在刺激结束之后产生一段抑制期, 不诱发后放电. 下面分析长、短两种刺激之后单刺激诱发 PS 的恢复过程, 从而考察刺激持续时间的延长对于刺激后效应的影响.

2.2 两种时长 HFS 的刺激后效应比较

在考察 HFS 结束后的效应时, 为了避免短促刺激诱发的后放电痫样活动的影响, 在两种模式的 HFS 结束之后 30 s 开始, 每隔 15 s 或 30 s 在 Schaffer 侧支上施加单脉冲刺激作为测试, 利用其 PS 诱发波的幅值和潜伏期来评估 HFS 的后效应.

如图 3a 所示, 在 5 s 短 HFS 结束之后的 20 min

内, 测试脉冲诱发的 PS 平均幅值一直保持高于基线水平 (用 HFS 前的基线 PS 计算的归一化平均值大于 1). 而且, 在 HFS 结束 5 min 之后阶段, PS 的归一化幅值显著大于 1 (配对 t 检验, $P < 0.05$, $n = 8$). 而 2 min 的长 HFS 结束初期 (4 min 内), 测试脉冲诱发的 PS 平均幅值显著低于基线水平 (配对 t 检验, $P < 0.05$, $n = 8$); 在 HFS 结束 5 min 之后, PS 幅值恢复, 与基线水平无显著差异.

此外, 如图 3b 所示, 在 5 s 短 HFS 结束 30 s 后, 测试脉冲诱发的 PS 的平均潜伏期一直显著低于基线水平 (配对 t 检验, $P < 0.01$, $n = 8$). 而 2 min 长 HFS 结束初期的 4 min 内, PS 的平均潜伏期显著高于基线水平 (配对 t 检验, $P < 0.05$, $n = 8$); 在 HFS 结束 5 min 之后恢复到基线水平. 而且, 两种时长 HFS 后测试脉冲诱发的 PS 的平均潜伏期之间存在显著差别, 5 s 短促刺激后的 PS 潜伏期一直显著低于 2 min 长刺激后的数值 (配对 t 检验, $P < 0.01$, $n = 8$).

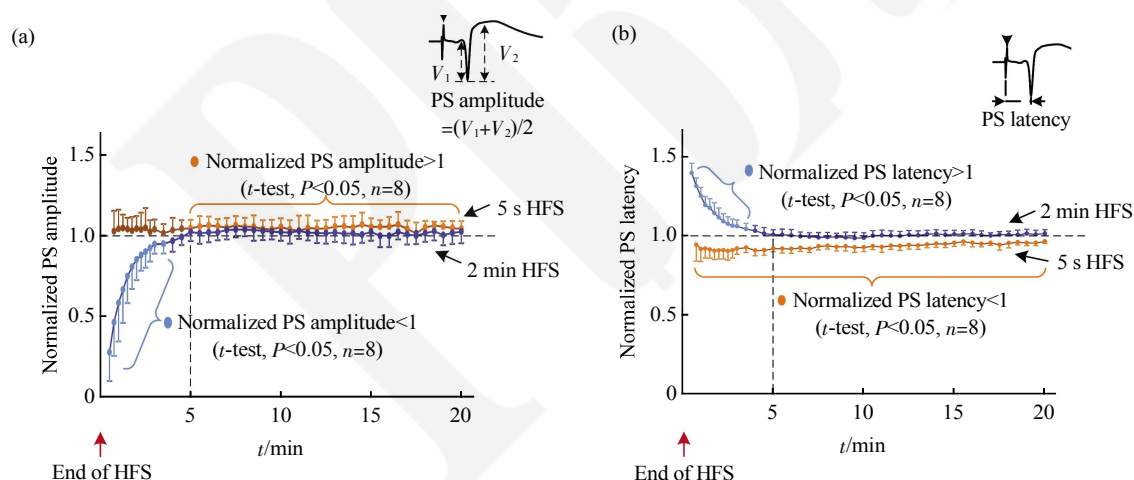


Fig. 3 Post-HFS responses evaluated by PS potentials evoked by single pulses after 5 s short and 2 min long HFS trains

(a) Normalized PS amplitudes. (b) Normalized PS latencies. The insets on the upper corners indicate the calculations of the PS amplitude and PS latency. The brackets denote the data points that have significant differences from corresponding baseline values.

上述结果表明, 5 s 短促 HFS 结束后, 下游神经元群体的兴奋性水平高于基线, 使得测试脉冲诱发的 PS 幅值增大, 而潜伏期明显缩短. 而 2 min 长 HFS 结束之后, 不会给下游神经元群体留下长时间的持续效应.

3 讨 论

本文比较了输入轴突通路上 5 s 短促 HFS 与

2 min 持续 HFS 对于大鼠海马 CA1 区神经元的作用. 结果表明, 紧随短促 HFS 结束时, 刺激的下述 CA1 区存在后放电痫样活动, 体现了神经元群体的过度兴奋状态, 并且, 在 HFS 结束后的数十分钟内, 测试脉冲诱发的 PS 幅值保持大于 HFS 前的水平, 而 PS 的潜伏期则保持小于 HFS 前的水平, 体现了短 HFS 诱导的兴奋性增强可以保持一段时间. 反之, 持续 2 min 的长 HFS 结束时, 下

游 CA1 区没有任何痫样活动, 反而出现数十秒的无锋电位的静息期。并且, 测试脉冲诱发的 PS 幅值小、潜伏期长。而 HFS 结束后 5 min 左右, 诱发电位 PS 即可以恢复至 HFS 前的基线水平, 反映了长 HFS 结束后的下游神经元兴奋性减弱仅维持较短时间。由于长 HFS 的初期与短 HFS 等同, 此研究结果表明, 长 HFS 的后续刺激可以改变其前期的作用。其中的可能机制分析如下。

第一, HFS 起始时包含 PS 的痫样活动以及紧随 5 s 短促 HFS 的后放电痫样活动可能由抑制性突触作用的受损引起。海马 CA1 区的主神经元(即锥体神经元)受到局部神经网络的 GABA 能抑制性突触的控制^[20], 仅当这种抑制性控制与输入轴突通路传来的兴奋性输入相平衡时, 锥体神经元才能维持正常活动。而 HFS 会减弱这类抑制性突触的作用^[21], 甚至可能将 GABA 能突触从抑制性转变为兴奋性^[22], 从而使得锥体神经元进入异常兴奋的状态, 导致痫样活动的产生。

第二, 海马区输入轴突通路上数秒短促的 100 Hz 左右的 HFS, 可以引起轴突末梢的兴奋性突触发生可塑性变化, 产生长时程增强效应, 提高兴奋性突触传导的作用^[23-24]。这可能是本文中 5 s 短促 HFS 结束之后, 下游 CA1 区神经元群体对于测试脉冲持续保持较高的响应水平的机制。

第三, 轴突束上的长时间持续 HFS 会引起轴突传导的阻滞^[15, 25-26], 降低 HFS 对于下游神经元的实际作用频率, 使得下游神经元的发放率远小于 100 Hz 脉冲频率, 并且还会使神经元群体处于失同步的活动状态^[27]。还有研究表明, 持续的 HFS 会引起轴突末梢突触的神经递质耗竭, 减弱突触传导^[28-30]。因此, 本文长时 HFS 中的后续刺激期间, 可能通过兴奋频率的降低、兴奋的失同步和神经递质耗竭等机制, 扭转 HFS 前期所形成的 GABA 能突触的变化和兴奋性突触的增强效应, 从而在 HFS 结束后的数分钟时间内使得被刺激区域的神经元活动迅速恢复到刺激前的状态。

总之, 持续的 HFS 可以消除前期的致病效应, 对于下游神经网络产生温和且可逆的作用。

4 结 论

本文发现, 输入轴突束上的长时间持续高频脉冲刺激, 可以改变短促刺激对于下游神经网络的作用, 消除短促刺激可能产生的长时程兴奋效应, 保证刺激作用的可逆性。此新发现对于进一步揭示高

频刺激对于轴突和突触的作用机制, 对于促进深部脑刺激在临床中的推广应用都具有重要的参考意义。

参 考 文 献

- [1] Collomb-Clerc A, Welter M L. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: a systematic neurophysiological review. *Neurophysiologie Clinique-clinical Neurophysiology*, 2015, **45**(4-5): 371-388
- [2] de Hemptinne C, Swann N C, Ostrem J L, *et al.* Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nature Neuroscience*, 2015, **18**(5): 779-786
- [3] Fernández-Pajaron G, Sesar A, Relova J L, *et al.* Bilateral pallidal deep brain stimulation in myoclonus-dystonia: our experience in three cases and their follow-up. *Acta Neurochirurgica*, 2016, **158**(10): 2023-2028
- [4] Bergey G K. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. *Experimental Neurology*, 2013, **244**(6): 87-95
- [5] Fisher R S, Velasco A L. Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 2014, **10**(5): 261-270
- [6] Udupa K, Chen R. The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development. *Progress in Neurobiology*, 2015, **133**: 27-49
- [7] Birdno M J, Kuncel A M, Dorval A D, *et al.* Stimulus features underlying reduced tremor suppression with temporally patterned deep brain stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 2012, **107**(1): 364-383
- [8] Hess C W, Vaillancourt D E, Okun M S. The temporal pattern of stimulation may be important to the mechanism of deep brain stimulation. *Experimental Neurology*, 2013, **247**(3): 296-302
- [9] Lesser R P, Kim S H, Beyderman L, *et al.* Brief bursts of pulse stimulation terminate afterdischarges caused by cortical stimulation. *Neurology*, 1999, **53**(9): 2073-2081
- [10] Lothman E W, Williamson J M. Rapid kindling with recurrent hippocampal seizures. *Epilepsy Research*, 1993, **14**(3): 209-220
- [11] Ortega-Cubero S, Clavero P, Irurzun C, *et al.* Effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on non-motor fluctuations in Parkinson's disease: two-years' follow-up. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2013, **19**(5): 543-547
- [12] Soreq L, Bergman H, Goll Y, *et al.* Deep brain stimulation induces rapidly reversible transcript changes in Parkinson's leucocytes. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*, 2012, **16**(7): 1496-1507
- [13] Ranck J B. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Research*, 1975, **98**(3): 417-440
- [14] Bliss T V, Collingridge G L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1993, **361** (6407): 31-39
- [15] Feng Z Y, Zheng X J, Yu Y, *et al.* Functional disconnection of axonal fibers generated by high frequency stimulation in the hippocampal CA1 region *in vivo*. *Brain Research*, 2013, **1509** (7): 32-42
- [16] Theoret Y, Brown A, Fleming S P, *et al.* Hippocampal field

- potential: a microcomputer aided comparison of amplitude and integral. *Brain Research Bulletin*, 1984, **12**(5): 589–595
- [17] Rajdev P, Ward M, Irazoqui P. Effect of stimulus parameters in the treatment of seizures by electrical stimulation in the kainate animal model. *International Journal of Neural Systems*, 2011, **21** (2): 151–162
- [18] Wyckhuys T, Raedt R, Vonck K, *et al.* Comparison of hippocampal Deep Brain Stimulation with high (130 Hz) and low frequency (5 Hz) on afterdischarges in kindled rats. *Epilepsy Research*, 2010, **88**(2–3): 239–246
- [19] Yu Y, Feng Z Y, Cao J Y, *et al.* Modulation of local field potentials by high-frequency stimulation of afferent axons in the hippocampal CA1 region. *Journal of Integrative Neuroscience*, 2016, **15**(1): 1–17
- [20] Andersen P, Morris R, Amaral D, *et al.* *The hippocampus book*. New York: Oxford University Press, 2007: 133–139
- [21] Bugaysen J, Bar-Gad I, Korngreen A. The impact of stimulation induced short-term synaptic plasticity on firing patterns in the globus pallidus of the rat. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2011, **5**(5): 16
- [22] Fujiwara-Tsukamoto Y, Isomura Y, Imanishi M, *et al.* Distinct types of ionic modulation of GABA actions in pyramidal cells and interneurons during electrical induction of hippocampal seizure-like network activity. *European Journal of Neuroscience*, 2007, **25**(9): 2713–2725
- [23] Malenka R C. Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD. *Cell*, 1994, **78**(4): 535–538
- [24] Martin S J, Grimwood P D, Morris R G. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 2000, **23**(1): 649–711
- [25] Jensen A L, Durand D M. High frequency stimulation can block axonal conduction. *Experimental Neurology*, 2009, **220**(1): 57–70
- [26] Rosenbaum R, Zimnik A, Zheng F, *et al.* Axonal and synaptic failure suppress the transfer of firing rate oscillations, synchrony and information during high frequency deep brain stimulation. *Neurobiology of Disease*, 2014, **62**(2): 86–99
- [27] Feng Z Y, Wang Z X, Guo Z S, *et al.* High frequency stimulation of afferent fibers generates asynchronous firing in the downstream neurons in hippocampus through partial block of axonal conduction. *Brain Research*, 2017, **1661**: 67–78
- [28] Schuske K, Jorgensen E M. Vesicular glutamate transporter—shooting blanks (Neuroscience). *Science*, 2004, **304**(5678): 1750–1752
- [29] Xia R, Berger F, Piallat B. Alteration of hormone and neurotransmitter production in cultured cells by high and low frequency electrical stimulation. *Acta Neurochirurgica*, 2007, **149**(1): 67–73
- [30] Schiller Y, Bankirer Y. Cellular mechanisms underlying antiepileptic effects of low- and high-frequency electrical stimulation in acute epilepsy in neocortical brain slices *in vitro*. *Journal of Neurophysiology*, 2007, **97**(3): 1887–1902

Sustained High Frequency Stimulations Change The Effects on Neural Networks Induced by Short Stimulations*

ZHOU Wen-Jie, FENG Zhou-Yan**, QIU Chen, MA Wei-Jian

(College of Biomedical Engineering and Instrument Science, Key Laboratory of Biomedical Engineering of Education Ministry, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract High frequency stimulations (HFS) of electrical pulses with different durations have different effects on the nervous system in brain. A short HFS train with a duration of several seconds can be used to establish epilepsy models in animals *via* a “kindling” effect. It can also produce changes of synaptic plasticity that may persist. However, a long HFS train with a duration several minutes or longer can be safely applied in deep brain stimulation to treat various brain diseases in clinic. Therefore, we speculate that a sustained HFS could change the neuronal responses induced by a short HFS. To verify this hypothesis, 100 Hz HFS with durations of 5 s and 2 min were applied to the Schaffer collateral of afferent fibers in the hippocampus CA1 region of rats. The response potentials of downstream populations of neurons, *i.e.*, population spikes (PS), evoked by a single test pulse were monitored after the termination of HFS trains. The evoked-PS potentials following the two types of stimulation were compared. The results showed that after-discharge events with epileptiform activity appeared immediately following 5 s short HFS trains. In addition, the changes of amplitude and latency of the evoked-PS suggest an increase of excitability persisting for tens of minutes after the termination of 5 s short HFS. In contrast, silent periods of a few tens of seconds without any neuronal firing appeared immediately following 2 min long HFS trains. Furthermore, the amplitude of evoked-PS by test pulses recovered to the baseline level in a few minutes after the termination of long HFS. Because long HFS trains include short HFS trains, these results indicate that the late stimulation of long trains can change the effects on the downstream neural networks produced by their early phases and eliminate the long-term excitatory effects induced by short trains. These findings are of significance for further revealing HFS mechanisms and for advancing the clinical applications of deep brain stimulation.

Key words high frequency stimulation, hippocampal CA1 region, stimulation duration, neural network, plasticity

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0206

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30970753).

**Corresponding author.

Tel: 86-13515711296, E-mail: fengzhouyan@139.com

Received: June 3, 2017 Accepted: August 15, 2017