

Översyn av

Framsteg för terahertzteknik inom neurovetenskapen: Nuvarande status och ett framtidsperspektiv

Jun Zhang,^{1,2} Song Li,¹ och Weidong Le^{1,3,*}

SAMMANFATTNING

Terahertzvågor (THz) ligger mellan mikrovågor och infraröda områden i det elektromagnetiska spektrumet. THz-tekniken har visat sig ha en lovande potential för biomedicinska tillämpningar. Utforskning av biologiska effekter av THz-vågor har blivit ett viktigt nytt område inom biovetenskaperna. Det är viktigt att avslöja THz-vågornas effekter på komplexa biologiska system för att skapa förutsättningar för utveckling av THz-teknik och framtida tillämpningar. THz-strålning har visat sig påverka nervsystemet, inklusive strukturen hos nervcellsmembranen, genuttryck och cytokinnivåer. I denna översikt diskuterar vi främst de biologiska effekterna och mekanismerna för THz-vågor på nervsystemet på organism-, cell- och molekylnivå. De framtida tillämpningsperspektiven för THz-teknik inom neurovetenskap lyfts också fram och föreslås.

INLEDNING

Terahertzvågor (THz) är elektromagnetiska vågor med ett frekvensområde på 0,1-10 THz (1 THz = 10^{12} Hz) och en våglängd på 0,03-3 mm (figur 1). På grund av att systemen för generering, överföring och detektion av THz-vågor är omogna, kallades detta band en gång för "THz-gapet" i det elektromagnetiska spektrumet (Globus, 2016; Smye et al., 2001). Med den lovande utvecklingen av vetenskapliga metoder inom material och optik sedan 1980-talet har denna lucka fyllts, vilket har lett till snabb utveckling och framsteg inom THz-tekniken.

THz-vågor är en ny typ av strålning med flera tydliga fördelar, bland annat kvant- och elektronikegenskaper, icke-joniserande egenskaper och enkel absorption av vatten (Kristensen et al., 2010). THz-vågor erbjuder följande fördelar när det gäller tillämpningen: För det första har THz-vågor till exempel en hög permeabilitet för ett stort antal material, vilket gör att de kan användas för icke-förstörande detektion (Mao et al., 2020). För det andra har THz-fotonerna låg energi, vilket innebär att de inte orsakar vävnadsjonisering eller skador, vilket gör dem idealiska för levande detektion av människokroppen eller biologiska prover (Sun et al., 2018). För det tredje kan THz-avbildning användas för att upptäcka tumörer eftersom vatteninnehållet i tumörvävnad skiljer sig mycket från vatteninnehållet i normal vävnad.

vävnader (Chen et al., 2011; Yamaguchi et al., 2016). THz-vågans höga koherens hjälper dessutom till att bestämma det exakta brytningsindexet och absorptionskoefficienten för prover (Han et al., 2018).

Därför har THz-tekniken visat sig ha en lovande potential för framtida tillämpningar inom en rad olika områden, bland annat kommunikation, säkerhetsinspektion och biomedicin (Ghafoor et al., 2020; Son et al., 2019; Tzydynz-hapov et al., 2020). Mer specifikt inom neurovetenskapen har THz-teknik använts som ett verktyg för att skilja mellan godartade och elakartade hjärntumörer (Ji et al., 2016; Oh et al., 2014; Wu et al., 2019). Under det senaste decenniet har en ökande rad bevis avslöjat de fysiska konsekvenserna av THz-strålning på strukturen och funktionerna i nervsystemet, och har förutspått ett lovande perspektiv för THz för neurovetenskaplig forskning och klinisk praxis inom neurologi. I denna översikt sammanfattar vi de korta biologiska mekanismerna för THz-strålning och lyfter fram de senaste forskningsframstegen när det gäller de biologiska konsekvenserna av THz-vågor i nervsystemet. Tillämpningarna av THz-teknik inom neurovetenskap diskuteras vidare.

EFFEKTER AV TERAHERTZSTRÅLNING PÅ NERVSYSTEMET.

Effekter av terahertzvågor på patienter och djurmodeller av neurologiska sjukdomar

Nervsystemet är mer sårbart för exogena stimuli av THz-vågor på grund av dess bioelektriska grund för funktionell aktivitet. THz-terapi kan användas vid olika neurologiska tillstånd för att antingen lindra sjukdomssymtom eller rädda sjukdomspatologier, på samma sätt som fysioterapidoser. Till exempel har Reukov

1Liaoning Provincial Center for Clinical Research on Neurological Diseases, First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116024, Kina

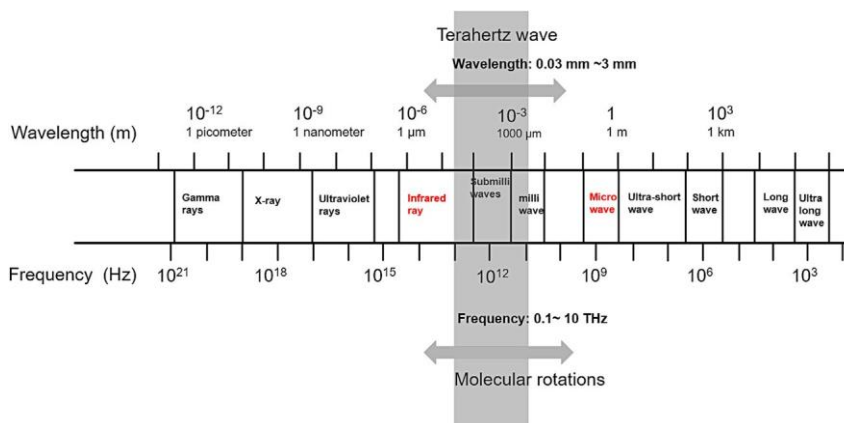
2Neurologiavdelningen, det anslutna Xinhua-sjukhuset, Daliens universitet, Dalian 116024, Kina

3 Neurologiavdelningen och neurologiinstitutet, Sichuan Academy of Medical Sciences-Sichuan Provincial Hospital, Medical School, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610031, Kina

*Korrespondens:

wdle_sibs@163.com

<https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103548>



Figur 1. Terahertzbandet i det elektromagnetiska spektrumet och en molekylär övergång som är kopplad till det.

et al. behandlade patienter med akut ischemisk stroke med hjälp av infraröd strålning modulerad med THz-frekvenser (Reukov et al., 2016). THz-vågor (0,02-8 THz, 2,4 mW/cm², 22,5 min) användes för att stimulera Bai Hui-akupunkturpunkten på toppen av huvudet, som är ett av de mest kritiska områdena för reglering av neurovasculär aktivitet (Wang et al., 2014). Patienterna i THz-gruppen återfick medvetandet och löste neurologiska symtom snabbare än patienterna i kontrollgruppen. Vävnadstemperaturen steg inte mer än 0,1° C under hela bestrålningsprocessen, vilket tyder på en icke-termisk effekt av THz-behandling. Förbättrad syretillförsel i hjärnan genom ökad syrevolym i blodet och främjande av neuronal förnying är alla möjliga underliggande mekanismer för de positiva resultaten av THz-strålbehandling.

In vivo kan kväveoxider vara resonanta med THz-vågor som genereras av en NO-laser med ett intervall på 150,176-150,664 GHz. Kväveoxid kan reglera fysiologiska, patofysiologiska och biokemiska processer. THz-strålning kan påverka djurens centrala nervsystem och beteende. Under stressförhållanden kunde THz-strålning (NO-frekvensområde, 150,17-150,664 GHz, 0,2 mW/cm², 30 min) effektivt förebygga förändringar i horisontell och vertikal aktivitet samt utforskande beteende hos hanrättor (Kirichuk et al., 2014). Däremot ökade THz-strålning (3,6 THz, 23,6 mW/cm², 30 min) ångestnivån hos animaler (Bondar et al., 2008). I experimentet med THz-strålning (frekvensområdet 150,17-150,664 GHz, 3 mW/cm², 60 min) konstaterades att THz-strålning framkallade depression hos rättor (Kirichuk et al., 2009). Hanrättor som utsattes för lågintensiv THz-strålning (167 GHz, 5 dagar) kunde behålla sin naturliga utforskande förmåga. När frekvensen helt enkelt sänktes till 144 GHz uppvisade försöksdjuren dock ängsligt beteende, minskad aptit och sömntid samt aggressivt beteende (Kirichuk och Ivanov, 2013). THz-strålning har en mängd olika effekter som är beroende av frekvensen. Vid olika frekvenser av THz-vågor uppvisade försöksdjuren olika beteendeförändringar. Effekter av THz-strålning på nervsystemet *in vivo* visas i tabell 1.

Effekter av terahertzstrålning på nervceller

Olshevskaya et al. rapporterade en förändring av cellmembranets vidhäftning och axonstrukturen i isolerade lymnaea stagnalis-neuroner som utsattes för THz-strålning (0,72 THz, 10-20 mW/cm², 60 min) (Olshevskaya et al., 2008). Strukturella förändringar i somamembranet, axonet och tillväxtkonen observerades efter THz-strålning av samma neuroner (3,68 THz, 10-20 mW/cm², 60 min). De biologiska strålningseffekter som beskrivs ovan inträffade mestadels under de tidiga stadierna av neuronernas utveckling. Neuriternas tillväxtkoner förstörs i första hand i senare skeden av neuritutväxten, vilket stör neuronala kontakter (Olshevskaya et al., 2008). När samma neuroner användes fann man att celldöd varierade beroende på THz-strålningens frekvens och effekttäthet (Cherkasova et al., 2020). Vid THz-strålning med hög effekt (30 mW/cm²) inträffade celldöd 2 timmar efter bestrålning med konstant frekvens och exponeringstid (2,3 THz, 1 min). Lågo- varig THz-strålning (3 mW/cm²) främjade däremot cellöverlevnaden avsevärt. Dessutom förbättrade THz-strålning med mycket lägre effekt (0,3 mW/cm²) cellöverlevnaden. Tsurkan et al. tillämpade bredbandig pulserad THz-strålning (frekvens: 0,05-2 THz, effekttäthet: 0,5-50 mW/cm²) till det sensoriska gangliet hos kycklingembryon och fann att 0,5 men inte 5 och 50 mW/cm² effekt påskyndade ganglietillväxten (Tsurkan et al., 2012). Intressant nog förblev provets temperatur konstant under experimentet, vilket tyder på en icke-termisk effekt av THz-strålning. Bredbandig bestrålning med THz-vågor på PC12-celler resulterade i förändringar.

Tabell 1. Effekter av THz-strålning på nervsystemet *in vivo*

<i>In vivo</i> -modeller	Frekvens (THz)	Intensitet, (mW/cm ²)	Exponering tid	Beteendeeffekter	Referens
MÄNNISKA människor	0,02-8THz	2,4 mW/cm ²	22,5	Förbättra symtomen på neurologiska defekter	(Reukov et al., 2016)
minRAT albino-råttor av hankön		0,15THz	0,2	Förbättra beteendeeffekter	(Kirichuk et al., 2014)
mW/cm ²	30 min	Albino-råttor av hankön	0,15THz	Framkalla tecken på depression.	(Kirichuk et al., 2009)
	3mW/cm ²	60 min	Råttor hankön	Behåller sin normala förmåga att utforska nya saker	(Kirichuk och Ivanov, 2013)
				Ökar ångsligt och aggressivt beteende, minskar aptiten och sömnen.	(Kirichuk och Ivanov, 2013)
MOUSE hanmöss	3,6 THz	23,6 mW/cm ²	30	..	(Bondar et al., 2008)

n.s., ej specificerat.

i synapsernas form och längd, vilket innebär att nervtillväxten stimuleras (Romanenko et al., 2020). Dessa resultat tyder på att THz-strålning har både stimulerande och hämmande effekter på nervceller. THz-strålningens effekter på cellerna är proportionella mot strålningseffekten, och dessa förändringar skulle kunna kopplas till molekylär reglering eller strukturella förändringar i enskilda nervceller.

THz-strålning (2,3 THz; genomsnittlig intensitet, 0,5 till 20 mW/cm², 0,6 min) applicerades på neuroner, vilket ökade cellmembranens genomsläpplighet och gjorde det möjligt för ogenomsläppliga färgämnen att tränga in i cytoplasman (Cherkasova et al., 2020). När strålningens frekvensen justerades till 2,0 THz förändrades de flesta exponerade celler inte mycket (Cherkasova et al., 2020). Endast ett fåtal enskilda neuroner var enhetligt färgade och hade en låg eller ingen membranpotential, jämförbara med dem som sågs hos kontroller. Som ett resultat av detta är förändringen av cellmembranens permeabilitet beroende av THz-strålningens frekvens. De biologiska effekter som beskrivs ovan inträffade utan en märkbar ökning av omgivningstemperaturen, vilket tyder på en icke-termisk effekt orsakad av överdriven THz-strålning. Det lägger grunden för THz-teknikens framtida användning för att reglera transport av specifika föreningar. I PC12 neuronliknande feokromocytomceller kan THz-strålning (0,3-19,5 THz, 10 min) öka membranpermeabiliteten (Perera et al., 2019). Passagen av nanosfärer av kiseldioxid (d = 23,5 nm) och deras kluster (d ≥ 63,9 nm) genom cellmembranet observerades med hjälp av transmissionselektronmikroskopi med hög upplösning (Perera et al., 2019). Ungefär 95 % av PC12-cellerna kunde ta upp kiseldioxidnanosfärer efter THz-strålning, jämfört med endast 4,5 % av PC12-cellerna utan THz-strålning. Dessa fynd kastar ljus över nanoväxelförsörjning och genterapi med hjälp av THz-teknik.

THz-strålning (0,12-0,18 THz, 3,2 mW/cm²) användes för att testa cytotoxiciteten hos gliaceller från råttor. Det relativa antalet apoptotiska celler var 1,5, 1,8 och 2,4 gånger vid den första, tredje och femte minuten av bestrålning (Borovkova et al., 2017). Ökningen av cellernas omgivningstemperatur är mindre än 0,1°C (Borovkova et al., 2017). Med tanke på den potentiella cytotoxiciteten på neuroner förtjänar biosäkerheten hos THz-strålning mer uppmärksamhet. Det krävs mer forskning i framtiden för att fastställa biosäkerhetströskeln för THz-strålning. Effekter av THz-strålning på nervceller visas i tabell 2.

BIOLOGISKA MEKANISMER SOM ÄR INVOLVERADE I TERAHERTZVÅGOR

THz-vågorna har en energi som är så låg som några millivolt, och mekanismerna för hur de påverkar levande varelser skiljer sig helt från den högenergetiska och irreversibelt destruktiva elektromagnetiska strålningen, såsom röntgen- och gammastrålning. Termiska och icke-termiska effekter är två grundläggande kategorier av biologiska mekanismer för THz-strålning.

Termisk effekt

Den termiska effekten av THz-strålning observeras vanligtvis med hjälp av THz-strålning med hög energi eftersom THz-strålning har en låg fotonenergi på cirka 0,3 meV och inte ger upphov till någon betydande temperaturökning i biologisk materia (Dalzell et al., 2010; Wilmink et al., 2011). Biologiska medier, inklusive vatten, har en solid förmåga att absorbera THz-strålning och omvandla den absorberade strålningens energi till värmeenergi, vilket leder till den termiska effekten (Kristensen et al., 2010). Den termiska effekten av THz-vågsstrålning påverkas av olika faktorer, bland annat frekvens, punktstorlek, exponeringstid, strålningens kapacitetstäthet och strålprofil för THz-exponering, samt brytningsindex, absorptionshastighet

Tabell 2. Effekter av THz-strålning på celler *in vitro*

Studier av celler <i>in vitro</i>	Frekvens (THz)	Intensitet, (mW/cm ²)	Exponering tid	Effekter	Referens
Neuroner från <i>L. stagnalis</i>	0,72 THz	10-20 mW/cm ²	60min	Förändringar i cellmembranens vidhäftning	(Olshevskaya et al., 2008)
	3,68 THz			Förstörelse av tillväxtkottar, vilket bryter neurala förbindelser.	(Cherkasova et al., 2020)
	2,3 THz	30 mW/cm ²	1 minut	Celldöd inträffade 2 timmar efter bestrålning	(Cherkasova et al., 2020)
	2,3 THz	3 mW/cm ²	1min	Celldöd inträffade 3 timmar efter bestrålning	(Cherkasova et al., 2020)
	2,3 THz	0,3mW/cm ²		Membranförändringar	(Cherkasova et al., 2020)
	2,3 THz	0,5 till 20 mW/cm ²	0,6 min	Förändringar i cellmembranets permeabilitet	(Cherkasova et al., 2020)
Sensoriskt ganglion i kycklingembryon	0,5 THz	0,5-50 mW/cm ²	3 min	Snabbare tillväxt av ganglier	(Cherkasova et al., 2020)
PC12-celler	n.s.	n.s.	n.s.	Förändringar i synapsernas form och längd	(Romanenko et al., 2020).
PC12 neuronliknande feokromocytomceller.	0,3-19,5 THz	n.s.	10 min	Förändringar i cellmembranets permeabilitet	(Perera et al., 2019)
Gliaceller	0,12-0,18 THz	3,2 mW/cm ²	5min	Celldöd	(Borovkova et al., 2017)
Primärkulturerade	0,16-0,17 THz	n.s.	6min,10min	Förändringar i	(Tan et al., 2019)

n.s., ej specificerat.

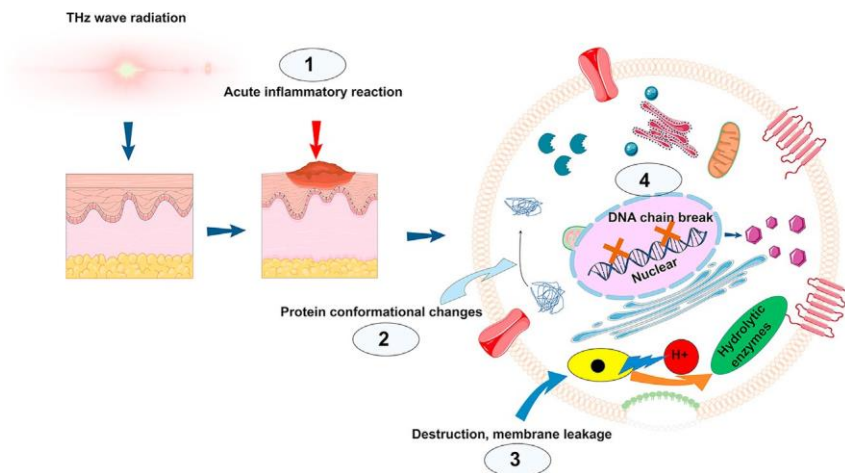
biologiska vävnader (Wilmink och Grundt, 2011). THz-vågans frekvensdomän innehåller de sträckande och böjande vibrationslägena för vätebindning mellan vattenmolekyler. Den betydande absorptionen av THz-vågor av vatten främjas av dessa vibrationsmodeller (Suzuki et al., 2009). Utan ovanstående energiomvandlingsmekanism kommer därför temperaturen hos det objekt som bestrålas av THz-vågor att stiga direkt. Termiska effekter i biologiska vävnader resulterar ofta i degeneration av strukturella proteiner, celldöd, vävnadskoagulation, aktivering av den intracellulära stressresponsen och organell dysfunktion (Dalzell et al., 2010; Wilmink och Grundt, 2011; Wilmink et al., 2011). Därför är termiska effekter avgörande för att definiera säkerhetsriktlinjer för THz-vågband. De termiska effekterna av THz-strålning på organismer varierar kraftigt beroende på typ av organ, vävnader, celler och exponeringsperiod (Wilmink och Grundt, 2011). Temperaturförändringen sker normalt på en makroskopisk nivå, som är korrelerad med organismens mikromiljö, inklusive vatteninnehåll, syra-basbalans, energiomsättning osv. (Wilmink och Grundt, 2011). Olika vävnader reagerar på THz-strålning på olika sätt på grund av komplexiteten och variationen av dessa faktorer. Trots detta har alla biologiska vävnader en jämförbar respons på THz-vågstrålning.

Icke-termisk effekt

Jämfört med den termiska effekten är den icke-termiska effekten av THz-vågor mycket mer komplicerad och värd en grundlig undersökning. Den icke-termiska effekten avslöjas när strålningstemperaturen kontrolleras. Frohlich var den förste som föreslog begreppet "koherenta tillstånd" (Fedorov et al., 2003; Frohlich, 1980), vilket var en vattendelare för teorin om icke-termiska effekter av elektromagnetisk strålning. THz-strålning interagerar i första hand med vätebindningar i biomolekyler (Fischer et al., 2002) och skapar lågfrekventa intramolekylära vibrationer som orsakar strukturella förändringar i proteiner (Cherkasova et al., 2009). THz-strålning har en energiskala som ligger nära vätebindningarnas, så man tror att sådana icke-joniserande elektromagnetiska fält kan ha en betydande inverkan på celler och biomolekyler (Goodman och Blank, 2002). Dessa modulationer förekommer vanligtvis i THz-området (0,1-2 THz) (Scaramozzino et al., 2020). En matematisk modell av DNA-respiration förutspådde att THz-strålning kan påverka genuttryck och DNA-replikation genom att bilda lokala öppningar i DNA-helixen via icke-linjär resonans (Alexandrov et al., 2010). Icke-termiska effekter kan ändra proteinkonformationen (Borovkova et al., 2017), påverka DNA:s dubbelkedjestabilitet (Alexandrov et al., 2010), ändra membranpermeabiliteten (Cherkasova et al., 2020) och generera akuta inflammatoriska reaktioner (figur 2) (Hwang et al., 2014), vilket därför påverkar morfologin och strukturen hos neuronerna och inducerar apoptos (Borovkova et al., 2017; Zhao et al., 2014). Ytterligare experiment på djur visade att THz-strålning kan framkalla beteendeförändringar hos djur (Bondar et al., 2008; Kirichuk et al., 2014).

Molekylära grunder för hur terahertzstrålning påverkar nervsystemet

Proteiner och nukleinsyror är viktiga komponenter i nervsystemet. Lågfrekventa resonanser av



Figur 2. Icke-termiska biologiska effekter av Thz-strålning

THz-vågor som genereras av THz-källor har visat sig kunna utlösa akuta inflammatoriska reaktioner i hudvävnader (1), konformationsförändringar i proteiner (2), störningar eller läckage i plasmamembran (3) och störningar i DNA:s dubbelsträngar, replikation eller reparation (4).

dubbelsträngstabilitet (Alexandrov et al., 2010). En djupgående undersökning av den biomolekylära verkningmekanismen för THz-vågstrålning på nervsystemet kommer att ge en teoretisk grund för dess framtida användning inom neurovetenskapen.

I primära hippocampala neuroner minskade uttrycket av synapsrelaterade proteiner (SYN) avsevärt i den grupp som fick THz-strålning (0,16 THz, 60 minuter). Uttrycket av synaptiskt relaterade proteiner (PSD-95) minskade signifikant i primära kortikala neuroner, och omfattningen av PSD-95-uttrycket var nära relaterat till exponeringstid och våglängd. Efter bestrålning med THz-vågor fanns det ingen signifikant skillnad i uttrycket av SYN och PSD95 i MN9D-celler (Tan et al., 2019). THz-strålning kan alltså reglera olika proteinuttryck i olika neuronala celler.

Gliaceller kännetecknas av en hög täthet av proteiner som är associerade med jonkanaler på cellmembranets yta. THz-strålning användes för att bestråla gliaceller från råttor (0,12-0,18 THz, 3,2 mW/cm², 1 min). Depolarisering av plasmamembranen, lysosomala och mitokondriska membran orsakar konformationsförändringar i membranens jonkanalproteiner, vilket påverkar den intracellulära miljöhomeostasen och resulterar i frisättning av apoptotiska proteiner från mitokondrier och proteolytiska enzymer från lysosomer. Gliaceller innehåller också en mängd olika akvaporiner, som kan störa cellmorfologin och den metaboliska funktionen om deras konformation ändras (Borovkova et al., 2017). THz-strålning vid specifika frekvenser kan förändra permeabiliteten hos nervcellsmembranen (Cherkasova et al., 2020; Perera et al., 2019). Det kan kopplas till konformationsförändringar av membranproteiner som orsakas av THz-strålning och bildandet av hydrofila porer (Borovkova et al., 2017). THz-strålning (2,31 THz, 0,18 W/cm², 35 s) fick *E. coli*/pKatG-gfp biosensorceller att producera grönt fluorescerande protein (Serdjukov et al., 2021).

Värt att notera är att THz-vågor å andra sidan inte visade någon eller minimal effekt på neuronal differentiering och överlevnad. Neuronernas differentieringsförmåga och uttrycket av glutation påverkades inte när neuroblaster från dorsalrosganglionet (cellinjen ND7/23) exponerades för THz-strålning (0,14 THz, effekttäthet: 24 mW/cm² -62 mW/cm², 24 h) (Bourne et al., 2008). THz-strålningens påverkan på cellerna är direkt relaterad till bestrålningsparametrarna, och cellerna själva gör också vissa adaptiva justeringar till externa stimuli, vilket kan vara relaterat till regleringen av makromolekyler i neuroner eller förändringar i strukturell morfologi.

Förutom proteiner kan THz-strålning också ha biologiska effekter på nukleinsyror. THz-vågor (0,1 THz, genomsnittlig effekttäthet: 33 mW/cm², 20 min) användes för att bestråla primära hippocampala neuroner vars genuttryck analyserades med hjälp av RNA-SEQ-tekniken (Shang et al., 2021). Totalt 111 gener uppreglerades medan 54 nedreglerades, vilket innebär att THz-strålning påverkar genuttrycket.

De transkriptionsprodukter som är involverade i regleringen av neuronal tillväxt, axongenerering och synaptiskt proteinuttryck är anrikade i DEG- och DET-analysen och GO/KEGG-anrikningsanalysen (Shang et al., 2021). THz-strålning kan påverka interaktionen mellan transkriptionsfaktor (TF) och DNA, och ytterligare regulerar genuttryck. Studier visade att THz-strålning minskade bindningseffektiviteten för transkriptionsfaktorn (TF) AP-1 och dess transkriptionsfaktor-bindningsplats (TFBS) i DNA (Shang et al., 2021). THz-strålning antas orsaka biologiska makromolekylära interaktioner som reglerar neuronala funktioner. Bestrålning med THz-vågor (0,22 THz, 25 mW/cm², 5 min) minskade signifikant och dosberoende längden och antalet protrusioner i Neuro-2A-celler, minskade signifikant uttrycket av TUBB3- och SYP-gener som är involverade i protrusionstillväxt och funktion, men hade ingen effekt på uttrycket av BAX- och BCL2-gener (Ma et al., 2020). Högdifferentierade neuroepitelceller utgör fotoreceptorcellerna i näthinnans yttre lager. Lu et al. bestrålade näthinnevävnad från C57BL/6J-möss med en THz-våg (1-3,5 THz, 80 mW/cm², 2 min), och analys med RNA-SEQ-teknik visade 625 uppreglerade och 9 nedreglerade gener (Lu et al., 2020). KEGG-signalvägsanalys visade att de differentiella generna huvudsakligen påverkade PPAR-signalvägen, cancerrelaterad signalväg och kalciumjonsignalväg. Uttrycket av dessa mycket onormala gener kan skada näthinnans vävnad och störa de ljuskänsliga neuronernas signaltransduktion. Huden är det mest direkta målet för THz-strålning. Möss exponerades för femtosekund-THz-pulser (2,5 THz, 0,32 W/cm², 1 h) och 149 gener visade sig vara differentiellt uttryckta (Kim et al., 2013). Sårsläkning och vävnadstillväxt involverade 82 gener som uppreglerades och 67 gener som fick sin aktivitet nedreglerad. Genomik har visat att TGF spelar en viktig roll i traumaresponsen (Kim et al., 2013). THz-strålning aktiverar TGF-signalvägen i sår hudvävnad, vilket stör sårsläkningsprocessen *in vivo*. Dessa resultat kan kasta ljus över framtida tillämpning av THz inom neurosci- ence för att modulera olika tillväxtfaktorer eller neurotrofa faktorer.

Neurotransmittorer är viktiga förmedlare av informationsöverföring som styr grundläggande fysiologiska funktioner hos människor. Därför krävs ytterligare forskning om generering och överföringsmekanismer för ny- rotransmittorer med hjälp av THz-strålning. När det gäller metabolism av neurotransmittorer visade fyra hjärnregioner hos råttor (hippocampus, hjärnbarken, lillhjärnan och hjärnstammen) och tre typer av neuronliknande celler (MN9D-, PC12- och HT22-celler) signifikanta förändringar i innehållet av neurotransmittorer efter strålning av två olika THz-parametrar (0,16 THz, utgångseffekt 50 mW eller 0,17 THz, utgångseffekt 10 mW) (Tan et al., 2019). Förändringarna i neurotransmittorer efter THz-strålning beskrivs nedan. Glutamat (Glu) minskade signifikant i hippocampala neuroner under 6 och 60 minuters strålning vid samma effekt på 50 mW, medan alanin (Ala) och glycin (Gly) ökade signifikant vid samma exponeringstid på 60 minuter för 50 mW och 10 mW effekt. Endast Ala ökade signifikant i cerebellära neuroner under alla bestrålningsförhållanden. Det fanns en signifikant minskning av Glu i hjärnstamsneuron vid 6 och 60 minuters strålning vid samma effekt på 50 mW. Glu ökade och Ala minskade signifikant i kortikala neuroner vid exponeringstiden 60 min för 10 mW. Jämfört med kontrollerna fanns det en subtil signifikant skillnad i neurotransmittorer i PC12- och HT22-celler. Endast Ala ökade signifikant i MN9D-celler vid exponeringstiden 60 minuter för 10 mW. Effekterna av THz-strålning på neurotransmittorer visas i [tabell 3](#).

Dessa resultat visar att neuronala celler är känsliga för THz-strålning och att THz-strålning har en betydande inverkan på neuronala funktioner, t.ex. proteinuttryck, genreglering och produktion av neurotransmittorer. För att klarlägga THz-effektens egenskaper och säkerhet krävs därför en grundlig undersökning av funktion, dos-effektkaraktäristik och möjliga mekanismer för känsliga celler och vävnader i nervsystemet.

TILLÄMPNINGAR AV TERAHERTZTEKNIK INOM NEUROVETENSKAP.

De fysikalisk-kemiska egenskaperna hos THz-vågor gör dem till en lovande kandidat för biomedicinska tillämpningar. THz-vågor kan användas för att särskilja olika biomolekyler och analysera konformationsförändringar i molekyler eftersom många vitala molekyler vibrerar vid en låg frekvens och energinivån för intermolekylära krafter ligger i THz-vågens frekvensområde (Mehrotra et al., 2019). THz-teknik kan för närvarande användas inom två stora biomedicinska områden: THz-spektrum och THz-avbildning.

Tillämpningar av terahertzspektroskopi inom neurovetenskap

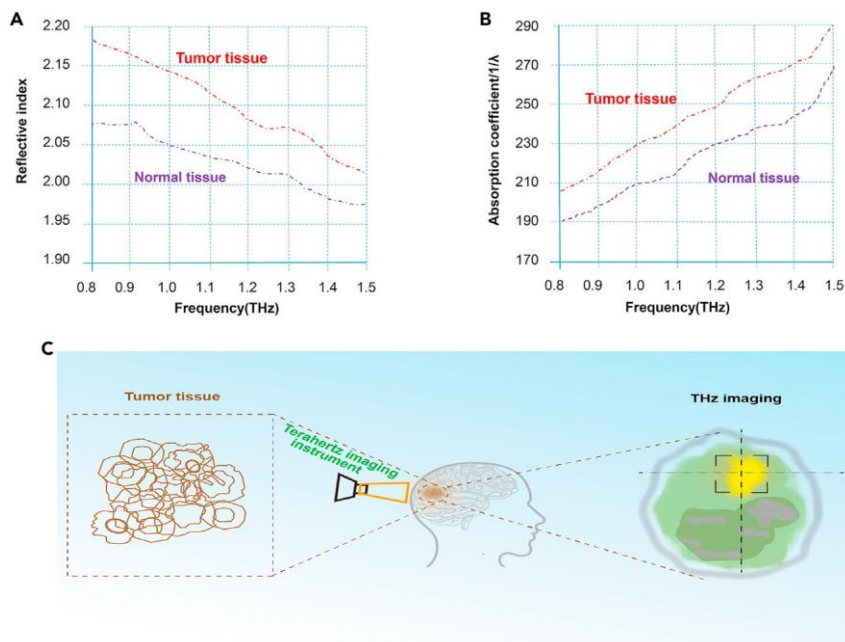
THz-spektroskopi används ofta för att undersöka konformationsförändringar i proteiner och kvantifiera intermolekylära interaktioner (Xie et al., 2014). THz tidsdomän-systemet (THz-TDS) är den mest använda tekniken i aktuell forskning för att klassificera vävnader i olika sjukdomsmodeller. Amyloidaggregering och neurofibrillära tangles spelar en nyckelroll i Alzheimers sjukdom när det gäller neurodegeneration. THz-

Tabell 3. Effekter av THz-strålning på neurotransmittorer

Celler	Olika behandlingar	Förändringar av neurotransmittorer			Referens
		Glu	Gly	Ala	
Primära hippocampala neuroner	10 mW-6 min	NS	NS	NS	Alla uppgifter från (Tan et al., 2019)
	10 mW-60 min	NS	[[
	50 mW-6 min	YY	NS	NS	
	50 mW-60 min	YY	[NS	
Primära kortikala neuroner	10 mW-6 min	NS	NS	NS	
	10 mW-60 min	[NS	YY	
	50 mW-6 min	NS	NS	NS	
	50 mW-60 min	NS	NS	NS	
Primära cerebellära neuroner	10 mW-6 min	YY	NS	[
	10 mW-60 min	YY	NS	[
	50 mW-6 min	YY	NS	[
	50 mW-60 min	YY	NS	[
Primära hjärnstamsneuroner	10 mW-6 min	NS	[NS	
	10 mW-60 min	NS	[NS	
	50 mW-6 min	YY	[[
	50 mW-60 min	YY	[[
MN9D-celler	10 mW-6 min	NS	NS	NS	
	10 mW-60 min	NS	NS	[
	50 mW-6 min	NS	NS	NS	
	50 mW-60 min	Y	NS	[
PC12-celler	10 mW-6 min	NS	NS	NS	
	10 mW-60 min	NS	NS	NS	
	50 mW-6 min	NS	NS	NS	
	50 mW-60 min	NS	[NS	
HT22-celler	10 mW-6 min	NS	NS	NS	
	10 mW-60 min	NS	NS	NS	
	50 mW-6 min	NS	NS	NS	
	50 mW-60 min	NS	NS	NS	

([eller Y), $p < 0,05$ jämfört med kontrollgruppen; ([[eller YY), $p < 0,01$ jämfört med kontrollgruppen; NS: ingen betydelse.

Absorptionskoefficienten hos möss med Alzheimers sjukdom var högre än hos normala möss vid 1,44 THz, 1,8 THz och 2,14 THz, medan refraktionskoefficienten var betydligt högre hos möss med Alzheimers sjukdom än hos normala möss. Med hjälp av THz-TDS-detektion upptäckte Png et al. att brytningsindexet i hjärnvävnad från patienter med Alzheimers sjukdom var betydligt högre än hos friska patienter (Png et al., 2009), vilket kopplades till amyloidaggregation och fibros i hjärnvävnadsprover från Alzheimers sjukdom. THz-TDS visade sig vara upp till 95,5 % korrekt vid tidig diagnos av explosiva hjärnskador i en annan studie (Wang et al., 2020). Resultaten visade att det i de tidiga stadierna av sjukdomen fanns skillnader i serum och cerebrospinalvätska hos råttor med explosionsinducerad traumatisk hjärnskada (bTBI). Lipid är en icke vattenlöslig organisk förening vars primära funktioner omfattar lagring av energitransduktionssignaler och uppbyggnad av cellmembran. Myelinbrist kan leda till en rad olika sjukdomar i det centrala nervsystemet, men det finns inga tillförlitliga metoder för att upptäcka den. År 2017 försökte Zou et al. använda THz-spektroskopi för att upptäcka myelinbrist i rhesusapmodeller (Zou et al., 2017). Standardamplituden hos myelinbristande apa var signifikant lägre än hos kontrollapan vid 0,5 THz respektive 1,0 THz. Det visar att denna teknik snabbt och effektivt kan upptäcka myelinbrist i hjärnvävnad. Vatten har en betydande inverkan på THz-detektion, vilket kan klassificeras som uttorkad eller icke uttorkad status. THz-spektroskopi kan användas för att skilja mellan normal och tumörvävnad som är uttorkad. Brytningsindex, absorptionskoefficient och dielektrisk konstant för gliom i paraffinbäddade gliom.



Figur 3. Tillämpning av THz-bildbehandling vid tumördiagnostik

(A) THz-vågens brytningsindex vid olika frekvenser i tumörvävnad skiljde sig avsevärt från normal vävnad (figur 3A).

Figur 3A är anpassad från figur 1 i Yamaguchi et al. (2016) och används under CC BY 4.0.

(B) Absorptionsspektrerna av THz-vågor vid olika frekvenser i tumörvävnad skiljde sig avsevärt från dem i normal vävnad (figur 3B). Figur 3B är anpassad från figur 1 i Yamaguchi et al. (2016) och används under CC BY 4.0.

(C) THz-avbildningsmönstret visas i figur 3C.

och normal hjärnvävnad mättes i intervallet 0,2-2,0 THz med hjälp av THz-TDS-systemet (Meng et al., 2014). Paraffinbäddade gliom hade ett högre brytningsindex, absorptionskoefficient och dielektrisk konstant än normal hjärnvävnad. På grund av dessa skillnader kan THz-spektrumet användas för att identifiera tumörområden. De dielektriska konstanterna hos cancerceller (DLD-1, HEK293 och HeLa) undersöktes med hjälp av THz-tidsområdes attenuerad totalreflektionsspektroskopi (THz-ATR). Vattenmolekyler i cancerceller uppvisar en annan dielektrisk respons än extracellulär vätska under 1,0 THz (Shiraga et al., 2014).

Tillämpning av Terahertz-avbildning inom neurovetenskap

THz-avbildning är en ny högteknologi med lovande tillämpningsmöjligheter inom neurovetenskap. Försök med avbildning *in vivo* är relativt sällsynta och fokuserar mest på *in vitro*-identifiering av godartade och elakartade tumörer. THz-avbildning är en bildspektrumsvetenskap som använder amplitud- och fasinformation för att extrahera vävnadsmorfologiska egenskaper i realtid (Oh et al., 2014). THz-avbildning bygger på förändringar i vävnadens vatteninnehåll. Baserat på deras vatteninnehåll utövar olika vävnader olika THz-spektrumkaraktäristika, vilket hjälper till att skilja tumör från icke-tumörvävnad, vilket schematiskt illustreras i figurerna 3A och 3B (Yamaguchi et al., 2016). Med hjälp av ett THz-avbildningssystem av reflekterande typ jämförde Oh et al. synliga avbildningar i prover av hjärnvävnadssektioner, vilket schematiskt illustreras i figur 3C. Beroende på vattenkoncentration av tumör- eller icke-tumörvävnad observerades olika THz-spektrumprestationer (Oh et al., 2014). Det diagnostiska värdet av THz-avbildning har visats i andra gliommodeller (Ji et al., 2016; Wu et al., 2019; Yamaguchi et al., 2016).

Jämfört med THz-spektroskopi möjliggör THz-avbildning en mer intuitiv och bekväm vävnadsanalys, och framtida tekniker för THz-spektroskopi och THz-avbildning kan kombineras för att möjliggöra insamling av mer omfattande vävnadsdata för kliniska tillämpningar.

NUVARANDE UTMANINGAR OCH FRAMTIDSPERSPEKTIV

THz-vågens elektroniska och fotoniska egenskaper har gjort den till ett banbrytande forskningsområde. På grund av utvecklingen av THz-vågsutsläppskällor och detektionsteknik har THz-tekniken snabbt utvecklats.

utvecklats inom medicinsk diagnostik och terapi. THz-vågor har en komplex interaktion med biomakromolekyler, och utforskandet av de biologiska effekterna av THz-strålning och dess verkningsmekanism har blivit ett viktigt ämne inom biovetenskapen. Även om den nuvarande forskningen på detta område fortfarande är begränsad finns det mycket att utforska när det gäller dess potentiella medicinska tillämpningar.

Biosäkerhetsproblem i samband med terahertzstrålning

Idag finns elektromagnetisk strålning nästan överallt, och lågintensiv strålning har liten effekt på människors hälsa. Å andra sidan kommer en hög mängd elektromagnetisk strålning att vara skadlig för människokroppen på lång sikt (Miller et al., 2019). Biosäkerhetskänsligheten är således en förutsättning för THz-strålningens framtida användning. För att ge bevis för en säker tröskel för THz-strålning krävs ytterligare validering på organism- och biologisk vävnadsnivå. Konsekvenserna av långvarig kronisk exponering på människor måste beaktas. Det krävs en grundlig och systematisk undersökning av de mekanismer genom vilka THz-vågor påverkar varje strukturell nivå i organismen.

Standardisering av experimentella terahertzsystem

Experimentella parametrar för THz-strålning, t.ex. strålningsfrekvens, effekttäthet och pulsparametrar, påverkar direkt de biologiska resultaten. Olika biologiska arter och experimentella omgivningstemperaturer påverkar indirekt de biologiska effekterna. I framtiden måste parametrarna för THz-strålning standardiseras vetenskapligt för att säkerställa reproducerbarhet och jämförbarhet i experimenten.

Utforskning av effekterna och mekanismerna hos terahertzstrålning på neurologiska sjukdomar.

För att utforska de systemiska effekterna av THz-strålning måste biomakromolekyler, gennätverk och signalvägar involveras (Kim et al., 2013; Weightman och Peter, 2012). Autofagi, oxidativ stress, cellinflammation och cellapoptos kan påverkas under THz-strålning. Det förväntas att en djupgående titt på biologiska händelser som membranpermeabilitet och celledöd kommer att ge teoretiskt stöd för utvecklingen av biomedicinska tillämpningar av THz-vågor inom en rad olika områden. Å andra sidan är THz-strålningens effekt på biologiska vävnader nära relaterad till arten av biologiska vävnader samt deras dielektriska egenskaper liksom deras sammansättning av biomakromolekyler, vatteninnehåll och ursprung. THz-strålningens biologiska effekter är komplexa och varierande på grund av de faktorer som anges ovan. Studier av THz-energiabsorption och -fördelning bör i framtiden genomföras med hjälp av dielektriska egenskaper hos biologiska vävnader, vatteninnehåll, transmittans, brytningsindex och makromolekylär sammansättning för att avslöja de biologiska effektkaraktäristika och motsvarande mekanismer hos olika organismer och klargöra den kritiska biologiska mekanismen.

SLUTSATSER

THz-forskningen är ett tvärvetenskapligt område som kombinerar delar av elektronik och fotonik. THz-teknik och tillhörande utrustning är användbara inom områden som medicin, säkerhetsinspektion och militär. THz-strålningens neurobiologiska effekter har blivit ett hett ämne inom den biomedicinska forskningen, och de kommer att behöva undersökas ytterligare i framtiden. Dess verkningsmekanism och biosäkerhet måste klargöras. Dessa forskningsresultat kommer att bidra till utforskandet av THz-vågars tillämpningar i nervsystemet och ha långtgående konsekvenser. Terapeutiska system som använder THz-våggeneratorer kommer att öppna upp otaliga möjligheter för det medicinska området om THz-vetenskapen kan integreras bättre med andra relaterade discipliner, t.ex. fysik, medicin, materialvetenskap och andra.

ERKÄNNANDEN

Detta arbete har fått stöd från Kinas nationella naturvetenskapliga stiftelse (NSFC81771521). All information som utarbetades för denna översiktsartikel kom från PubMed, Springer, Web of Science och Google Scholar med relevanta publikationer fram till juni 2021, inklusive ursprungliga kliniska och grundläggande forskningsartiklar samt prospektiva/retrospektiva översikter.

BIDRAG FRÅN FÖRFATTARE

Jun Zhang: Samla in publicerade data; skriva originalutkast och revidera manuskriptet enligt kritikernas förslag.

Song Li: Hjälpte till att samla in kompletterande material; hjälp med att redigera det reviderade manuskriptet.

Weidong Le: Projektadministration; föreslår det ursprungliga konceptet för denna översiktsartikel och hjälper till att redigera det reviderade manuskriptet.

INTRESSEFÖRKLARING

Författarna har inga konkurrerande intressen.

REFERENSER

- Alexandrov, B.S., Gelev, V., Bishop, A.R., Usheva, A. och Rasmussen, K.Ø. (2010). DNA-andningsdynamik i närvaro av ett terahertzfält. *Phys. Lett. A*. 374, 1214-1217. <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2009.12.077>.
- Bondar, N.P., Kovalenko, I.L., Avgustinovich, D.F., Khamoyan, A.G. och Kudryavtseva, N.N. (2008). Beteendeeffekt av terahertzvågor hos hanmöss. *Bull. Exp. Biol. Med.* 145, 401-405. <https://doi.org/10.1007/s10517-008-0102-x>.
- Borovkova, M., Serebriakova, M., Fedorov, V., Sedykh, E., Vaks, V., Lichutin, A., Salnikova, A. och Khodzitsky, M. (2017). Undersökning av terahertzstrålningens påverkan på glacieller från råttor. *Biomed. Opt. Express*. 8, 273-280. <https://doi.org/10.1364/BOE.8.000273>.
- Bourne, N., Clothier, R.H., D'Arienzo, M. och Harrison, P. (2008). Effekterna av terahertzstrålning på primära kulturer av mänskliga keratinocyter och neurala cellkulturer. *Altern. Lab. Anim.* 36, 667-684. <https://doi.org/10.1177/026119290803600610>.
- Chen, H., Lee, W.J., Huang, H.Y., Chiu, C.M., Tsai, Y.F., Tseng, T.F., Lu, J.T., Lai, W.L. och Sun, C.K. (2011). Prestanda hos THz fiber-scannande närfältsmikroskopi för att diagnostisera brösttumörer. *Opt. Express*. 19, 19523-19531. <https://doi.org/10.1364/Oe.19.019523>.
- Cherkasova, O.P., Fedorov, V.I., Nemova, E.F. och Pogodin, A.S. (2009). Inverkan av terahertzlaserstrålning på albumins spektrala egenskaper och funktionella egenskaper. *Opt. Spectrosc.* 107, 534-537. <https://doi.org/10.1134/s0030400x09100063>.
- Cherkasova, O.P., Serdyukov, D.S., Ratushnyak, A.S., Nemova, E.F., Kozlov, E.N., Shidlovskii, Y.V., Zaytsev, K.I. och Tuchin, V.V. (2020). Effekter av terahertzstrålning på levande celler: en översikt. *Opt. Spectrosc.* 128, 855-866. <https://doi.org/10.1134/s0030400x20060041>.
- Dalzell, D.R., McQuade, J., Vincelette, R., Ibey, B., Payne, J., Thomas, R., Roach, W.P., Roth, C.L. och Wilmink, G.J. (2010). Skadetrisklar för terahertzstrålning. I 4. Optical Interactions with Tissues and Cells XXI Held in San Francisco, California, United States, 25 February 2010 (SPIE), p. 75620M. <https://doi.org/10.1117/12.849243>.
- Fedorov, V.I., Popova, S.S. och Pisarchik, A.N. (2003). Dynamiska effekter av submillimetervågsstrålning på biologiska objekt på olika organisationsnivåer. *Int. J. Infrared Millim. Waves* 24, 1235-1254. <https://doi.org/10.1023/a:1024801304083>.
- Fischer, B.M., Walther, M. och Uhd Jepsen, P. (2002). Fjärran infraröda vibrationslägen hos DNA-komponenter som studeras med terahertz tidsdomän. *spektroskopi. Phys. Med. Biol.* 47, 3807-3814. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/21/319>.
- Frolich, H. (1980). De biologiska effekterna av mikrovågor och relaterade frågor. In *Advances in Electronics and Electron Physics*, L. Marton and C. Marton, eds. (Academic Press), pp. 85-152. [https://doi.org/10.1016/S0065-2539\(08\)60259-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2539(08)60259-0).
- Ghafoor, S., Boujnah, N., Rehmani, M.H. och Davy, A. (2020). MAC-protokoll för terahertzkommunikation: en omfattande översikt. *IEEE Commun. Surv. Tutor.* 22, 2236-2282. <https://doi.org/10.1109/comst.2020.3017393>.
- Globus, T. (2016). Vibrationspektroskopi under terahertz med hög upplösning för identifiering av biologiska molekyler och celler. *J. Biomol. Res. Ther.* 5, e150. <https://doi.org/10.4172/2167-7956.1000e150>.
- Goodman, R. och Blank, M. (2002). Insikter om elektromagnetiska interaktionsmekanismer. *J. Cell. Physiol.* 192, 16-22. <https://doi.org/10.1002/jcp.10098>.
- Han, X., Yan, S., Zang, Z., Wei, D., Cui, H.L. och Du, C. (2018). Etikettfri proteindetektion med hjälp av terahertz tidsdomänspektroskopi. *Biomed. Opt. Express* 9, 994-1005. <https://doi.org/10.1364/BOE.9.000994>.
- Hwang, Y., Ahn, J., Mun, J., Bae, S., Jeong, Y.U., Vinokurov, N.A. och Kim, P. (2014). In vivo analys av THz-vågsstrålning inducerad akut inflammatorisk respons i huden med laserskanning konfokal mikroskopi. *Opt. Express*. 22, 11465-11475. <https://doi.org/10.1364/OE.22.011465>.
- Ji, Y.B., Oh, S.J., Kang, S.-G., Heo, J., Kim, S.-H., Choi, Y., Song, S., Son, H.Y., Kim, S.H. och Lee, J.H. (2016). Terahertzreflektometrisk avbildning för låg- och höggradig gliom. *Sci. Rep.* 6, 1-9. <https://doi.org/10.1038/srep36040>.
- Kim, K.T., Park, J., Jo, S.J., Jung, S., Kwon, O.S., Gallerano, G.P., Park, W.Y. och Park, G.S. (2013). Hög effekt femtosekund-terahertz-puls inducerar en sårreaktion i mushuden. *Sci. Rep.* 3, 1-7. <https://doi.org/10.1038/srep02296>.
- Kirichuk, V.F., Antipova, O.N. och Krylova, Y.A. (2014). Effekten av kontinuerlig bestrålning med terahertz-elektromagnetiska vågor i NO-frekvensområdet på beteendemässiga reaktioner hos manliga albino-råttor under stressförhållanden. *Bull. Exp. Biol. Med.* 157, 184-189. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2521-1>.
- Kirichuk, V.F., Efimova, N.V. och Andronov, E.V. (2009). Effekten av högeffekts terahertzstrålning på trombocyttaggregation och beteendemässiga reaktioner hos albinoråttor. *Bull. Exp. Biol. Med.*

148, 746-749. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-0807-5>.

Kirichuk, V.F. och Ivanov, A.N. (2013). Reglerande effekter av terahertzvågor. *Russ. Open Med. J.* 2. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2013.0402>.

Kristensen, T., Withayachumnankul, W., Jepsen, P.U. och Abbott, D. (2010). Modellering av terahertzvärmeeffekter på vatten. *Opt. Express.* 18, 4727- 4739. <https://doi.org/10.1364/OE.18.004727>.

Lu, Y.H., Cheng, C.H., Gao, P., Ma, Q.L., He, M.D., Zhang, L., och Yu, Z.P. (2020). Exponering för terahertzstrålning resulterar i förändrad genuttrycksprofil i musens näthinna. *J. Third Mil. Med. Univ.* 42, 2273-2281. (på kinesiska med engelsk sammanfattning). <https://doi.org/10.16016/j.1000-5404.202008140>.

Ma, Q., Chen, C., Lin, M., Tao, J., Deng, P. och Gao, P. (2020). Icke-termiska effekter av 0,22 terahertz elektromagnetisk strålningsexponering - inducerad skada i Neuro-2a-celler. *J. Third Mil. Med. Univ.* 42, 2267-2273. (på kinesiska med engelsk sammanfattning). <https://doi.org/10.16016/j.1000-5404.202008145>.

Mao, Q., Zhu, Y., Lv, C., Lu, Y., Yan, X., Yan, S. och Liu, J. (2020). Konvolutionell neural nätverksmodell baserad på terahertzbildtagning för upptäckt av defekter i integrerade kretsar. *Opt. Express.* 28, 5000- 5012. <https://doi.org/10.1364/OE.384146>.

Mehrotra, P., Chatterjee, B. och Sen, S. (2019). Biosensorer med EM-vågor: en genomgång av RF-, mikrovågs-, mm-vågs- och optisk avkänning. *Sensors* 19, 1013. <https://doi.org/10.3390/s19051013>.

Meng, K., Chen, T.N., Chen, T., Zhu, L.G., Liu, Q., Li, Z., Li, F., Zhong, S.C., Li, Z.R., Feng, H. och Zhao, J.H. (2014). Terahertz-pulserad spektroskopi av paraffinbäddade hjärngliom. *J. Biomed. Opt.* 19. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.19.7.077001>.

Miller, A.B., Sears, M.E., Morgan, L.L., Davis, D.L., Hardell, L., Oremus, M. och Soskolne, C.L. (2019). Risker för hälsa och välbefinnande från radiofrekvensstrålning från mobiltelefoner och andra trådlösa apparater. *Front. Public Health.* 7, 223. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00223>.

Oh, S.J., Kim, S.H., Ji, Y.B., Jeong, K. och Suh, J.S. (2014). Undersökning av nyutskuren hjärnvävnad med hjälp av terahertzavbildning. *Biomed. Opt. Express.* 5, 2837-2842. <https://doi.org/10.1364/BOE.5.002837>.

Olshevskaya, J., Ratushnyak, A., Petrov, A., Kozlov, A. och Zapara, T. (2008). Effekten av terahertz elektromagnetiska vågor på neuronsystem. I *Region 8 International Conference on Computational Technologies in Electrical and Electronics Engineering Held in Novosibirsk, Russia, 21-25 July 2008 (IEEE)*, s. 210-211. <https://doi.org/10.1109/SIBIRCON.2008.4602607>.

- Perera, P.G.T., Appadoo, D.R.T., Cheeseman, S., Wandiyanto, J.V., Linklater, D., Dekiwadia, C., Truong, V.K., Tobin, M.J., Vongsvivut, J., Bazaka, O., et al. (2019). PC 12 feokromocytomcells reaktion på superhögfrekvent terahertzstrålning från synkrotronkälla. *Cancers* *11*, 162. <https://doi.org/10.3390/cancers11020162>.
- Png, G.M., Flook, R., Ng, B.W.H. och Abbott, D. (2009). Terahertzspektroskopi av snabbfrysad mänsklig hjärnvävnad: en inledande studie. *Electron. Lett.* *45*, 343-345. <https://doi.org/10.1049/el.2009.3413>.
- Reukov, A.S., Naymushin, A.V., Simakov, K.V., Moroshkin, V.S., Kozlenok, A.V. och Presnukhina, A.P. (2016). Användning av infraröd strålning modulerad av terahertzfrequenser i komplex terapi av patienter med akut ischemisk stroke. *Arter. Gipertenz.* *22*, 94-102. <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2016-22-1-94-102>.
- Romanenko, S., Appadoo, D., Lawler, N., Hodgetts, S.I., Harvey, A.R. och Wallace, V.P. (2020). Terahertzstrålning stimulerar neuritillväxt i PC12-ursprungna neuron under utvecklingsfasen: preliminär studie. I 45th. International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (IRMMW-THz) Held in Buffalo, NY, USA, 8-13 Nov 2020 (IEEE), pp. 1-2. <https://doi.org/10.1109/IRMMW-THz46771.2020.9370420>.
- Scaramozzino, D., Lacidogna, G. och Carpinteri, A. (2020). Konformationsförändringar hos proteiner och lågfrekventa vibrationer: en analys av likheter. I *Mechanics of Biological Systems and Materials & Micro-and Nanomechanics*, vol. 4, M.E. Grady, red. (Springer), s. 7-10. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30013-5_2.
- Serdyukov, D.S., Goryachkovskaya, T.N., Mescheryakova, I.A., Kuznetsov, S.A., Popik, V.M., and Peltek, S.E. (2021). Fluorescerande bakteriell biosensor *E. coli*/pTdcR-TurboYFP känslig för terahertzstrålning. *Biomed. Opt. Express.* *12*, 705-721. <https://doi.org/10.1364/BOE.412074>.
- Shang, S., Wu, X., Zhang, Q., Zhao, J., Hu, E., Wang, L. och Lu, X. (2021). 0,1 THz-exponering påverkar primära hippocampusneuroners genuttryck via alternerande transkriptionsfaktorbindning. *Biomed. Opt. Express.* *12*, 3729-3742. <https://doi.org/10.1364/BOE.426928>.
- Shi, L., Shumyatsky, P., Rodriguez-Contreras, A. och Alfano, R. (2016). Terahertzspektroskopi av hjärnvävnad från en musmodell av Alzheimers sjukdom. *J. Biomed. Opt.* *21*, 015014. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.1.015014>.
- Shiraga, K., Ogawa, Y., Suzuki, T., Kondo, N., Irisawa, A. och Imamura, M. (2014). Karakterisering av dielektriska reaktioner hos mänskliga cancerceller i terahertzområdet. *J. Infrared Millim. Te.* *35*, 493-502. <https://doi.org/10.1007/s10762-014-0067-y>.
- Smye, S.W., Chamberlain, J.M., Fitzgerald, A.J. och Berry, E. (2001). Interaktionen mellan terahertzstrålning och biologisk vävnad. *Phys. Med. Biol.* *46*, 101-112. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/46/9/201>.
- Son, J.-H., Oh, S.J. och Cheon, H. (2019). Potentiella kliniska tillämpningar av terahertzstrålning. *J. Appl. Phys.* *125*, 190901. <https://doi.org/10.1063/1.5080205>.
- Sun, C.K., Chen, H.Y., Tseng, T.F., You, B., Wei, M.L., Lu, J.Y., Chang, Y.L., Tseng, W.L. och Wang, T.D. (2018). Hög känslighet hos T-ray för avkänning av trombos. *Sci. Rep.* *8*, 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22060-y>.
- Suzuki, T., Takayama, K., Yamauchi, S., Imai, Y. och Tonouchi, M. (2009). Mätning av vattenabsorptionskoefficient med hjälp av terahertz tidsdomän spektroskopi. I 34th. International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves Held in Busan, Korea (South), 10 November 2009 (IEEE), pp. 1-2. <https://doi.org/10.1109/ICIMW.2009.5325641>.
- Tan, S.Z., Tan, P.C., Luo, L.Q., Chi, Y.L., Yang, Z.L., Zhao, X.L., Zhao, L., Dong, J., Zhang, J., Yao, B.W., et al. (2019). Exponeringseffekter av terahertzvågor på primära neuron och neuronliknande celler under icke-termiska förhållanden. *Biomed. Environ. Sci.* *32*, 739-754. <https://doi.org/10.3967/bes2019.094>.
- Tsurkan, M., Smolyanskaya, O., Bepalov, V., Penniyainen, V., Kipenko, A., Lopatina, E. och Krylov, B. (2012). Förändring av tillväxten av neuriter i sensoriska ganglier med hjälp av terahertzstrålning. In *SPIE - The International Society for Optical Engineering Held in San Francisco, California, United States, 1 March 2012*. (International Society for Optics and Photonics), s. 82610S. <https://doi.org/10.1117/12.909350>.
- Tzydynzhapov, G., Gusikhin, P., Muravev, V., Dremine, A., Nefyodov, Y. och Kukushkin, I. (2020). Ny sub-terahertz-säkerhetsskanner för kroppsskanning i realtid. *J. Infrared Millim. Te.* *41*, 632-641. <https://doi.org/10.1007/s10762-020-00683-5>.
- Wang, W.-w., Xie, C.-l., Lu, L. och Zheng, G.-q. (2014). En systematisk genomgång och metaanalys av Baihui (GV20)-baserad skalpakupunktur i experimentell ischemisk stroke. *Sci. Rep.* *4*, 1-16. <https://doi.org/10.1038/srep03981>.
- Wang, Y., Wang, G., Xu, D., Jiang, B., Ge, M., Wu, L., Yang, C., Mu, N., Wang, S., Chang, C., et al. (2020). Terahertzspektroskopisk diagnos av tidig explosionsinducerad traumatisk hjärnskada hos råttor. *Biomed. Opt. Express.* *11*, 4085-4098. <https://doi.org/10.1364/BOE.395432>.
- Weightman, och Peter. (2012). Utsikter för studier av biologiska system med högeffektiva källor för terahertzstrålning. *Phys. Biol.* *9*, 053001. <https://doi.org/10.1088/1478-3975/9/5/053001>.
- Wilmink, G.J. och Grundt, J.E. (2011). Inbjuden översiktsartikel: aktuell forskning om biologiska effekter av terahertzstrålning. *J. Infrared Millim. Te.* *32*, 1074-1122. <https://doi.org/10.1007/s10762-011-9794-5>.
- Wilmink, G.J., Rivest, B.D., Roth, C.C., Ibey, B.L., Payne, J.A., Cundin, L.X., Grundt, J.E., Peralta, X., Mixon, D.G. och Roach, W.P. (2011). In vitro-undersökning av de biologiska effekterna i samband med att mänskliga fibroblaster i huden exponeras för 2,52 THz-strålning. *Lasers Surg. Med.* *43*, 152-163. <https://doi.org/10.1002/lsm.20960>.
- Wu, L., Xu, D., Wang, Y., Liao, B., Jiang, Z., Zhao, L., Sun, Z., Wu, N., Chen, T., Feng, H. och Yao, J. (2019). Studie av in vivo hjärngliom i en musmodell med hjälp av kontinuerlig terahertzreflexionsavbildning med kontinuerlig våg. *Biomed. Opt. Express.* *10*, 3953-3962. <https://doi.org/10.1364/BOE.10.003953>.
- Xie, L., Yao, Y. och Ying, Y. (2014). Tillämpningen av terahertzspektroskopi för proteindetektering: en översyn. *Appl. Spectrosc. Rev.* *49*, 448-461. <https://doi.org/10.1080/05704928.2013.847845>.
- Yamaguchi, S., Fukushi, Y., Kubota, O., Itsuji, T., Ouchi, T. och Yamamoto, S. (2016). Hjärntumöravbildning av färsk vävnad från råttor med hjälp av terahertzspektroskopi. *Sci. Rep.* *6*, 1-6. <https://doi.org/10.1038/srep30124>.
- Zhao, L., Hao, Y.H. och Peng, R.Y. (2014). Framsteg i de biologiska effekterna av terahertzvågsstrålning. *Mil. Med. Res.* *1*, 1-4. <https://doi.org/10.1186/s40779-014-0026-x>.
- Zou, Y., Li, J., Cui, Y., Tang, P., Du, L., Chen, T., Meng, K., Liu, Q., Feng, H., Zhao, J., et al. (2017). Terahertzspektroskopisk diagnos av myelinbrist i hjärnan hos möss och rhesusapor med kemometrisk teknik. *Sci. Rep.* *7*, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05554-z>.