



Laser- Stammzell-Stimulation

Mensch und Tier

© A. Füchtenbusch



College for Photomedicine
Human medicine

Darum gehts:

Stammzellen sind in der regenerativen Medizin von höchstem Interesse.

Ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung, zur multipotenten Differenzierung und ihre immunmodulatorischen Eigenschaften machen sie zu einem einzigartigen Instrument für die Reparatur und Regeneration von Gewebe.

Stammzellen zeigen eine erhöhte Proliferation (*Vermehrung, Wachstum*), wenn sie mit einem Low-Level-Laser bzw. Photobiomodulation (PBM) bestrahlt werden.

Wozu?

- Verbesserte Regeneration von **Knochen- und Knorpelschäden** (z. B. Arthrose, Osteoporose)
- Verbesserte Regeneration bei **Sehnen- und Muskelverletzungen**
- Verbesserte Regeneration bei **Defekten der Haut**
- **(Blutkrankheiten, Leukämie)**
- Verbesserte Regeneration bei **Schädigungen der Hornhaut**
- **Optimierung des Immunsystems**
- **Kosmetische Anwendungen**

Timeline

1 Laser-Stammzelltherapie

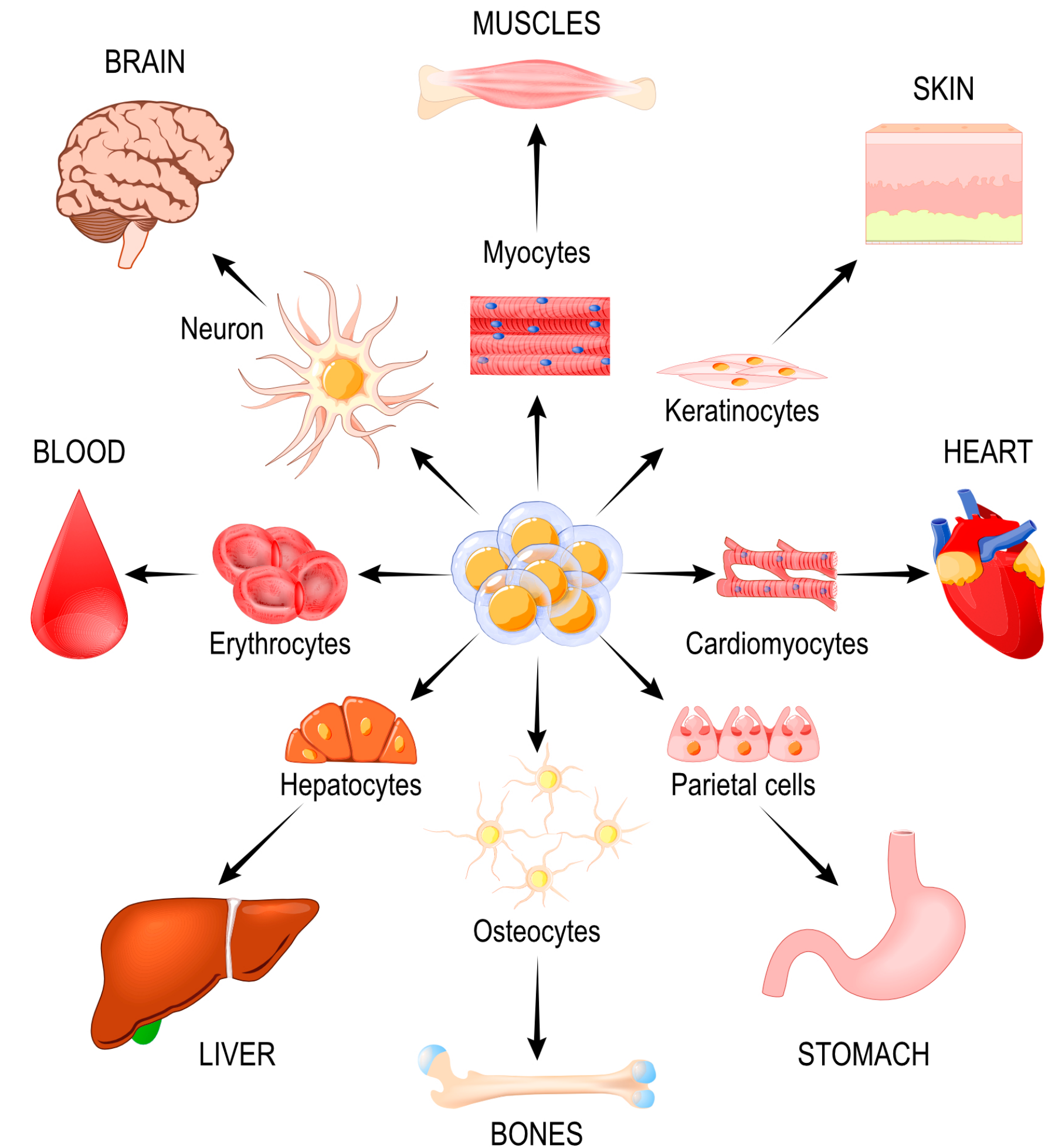
2 Durchführung

3 Laserfrequenzen

4 Science

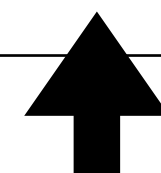
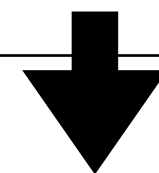
Stammzellen

- Zellen, die keine oder nur eine geringe Differenzierung aufweisen. Aus Stammzellen können durch Differenzierung spezialisierte Zellen hervorgehen
- Während der gesamten Lebenszeit bildet der Körper Stammzellen im Knochenmark und in Organen. Sie ersetzen zugrundegangenes Gewebe („adulte Stammzellen“).
- Adulte Stammzellen können sich nicht mehr beliebig differenzieren, sondern nur noch in verschiedene Zellarten eines Gewebes (sie sind dann multipotent, nicht mehr omnipotent)



Stammzelltypen

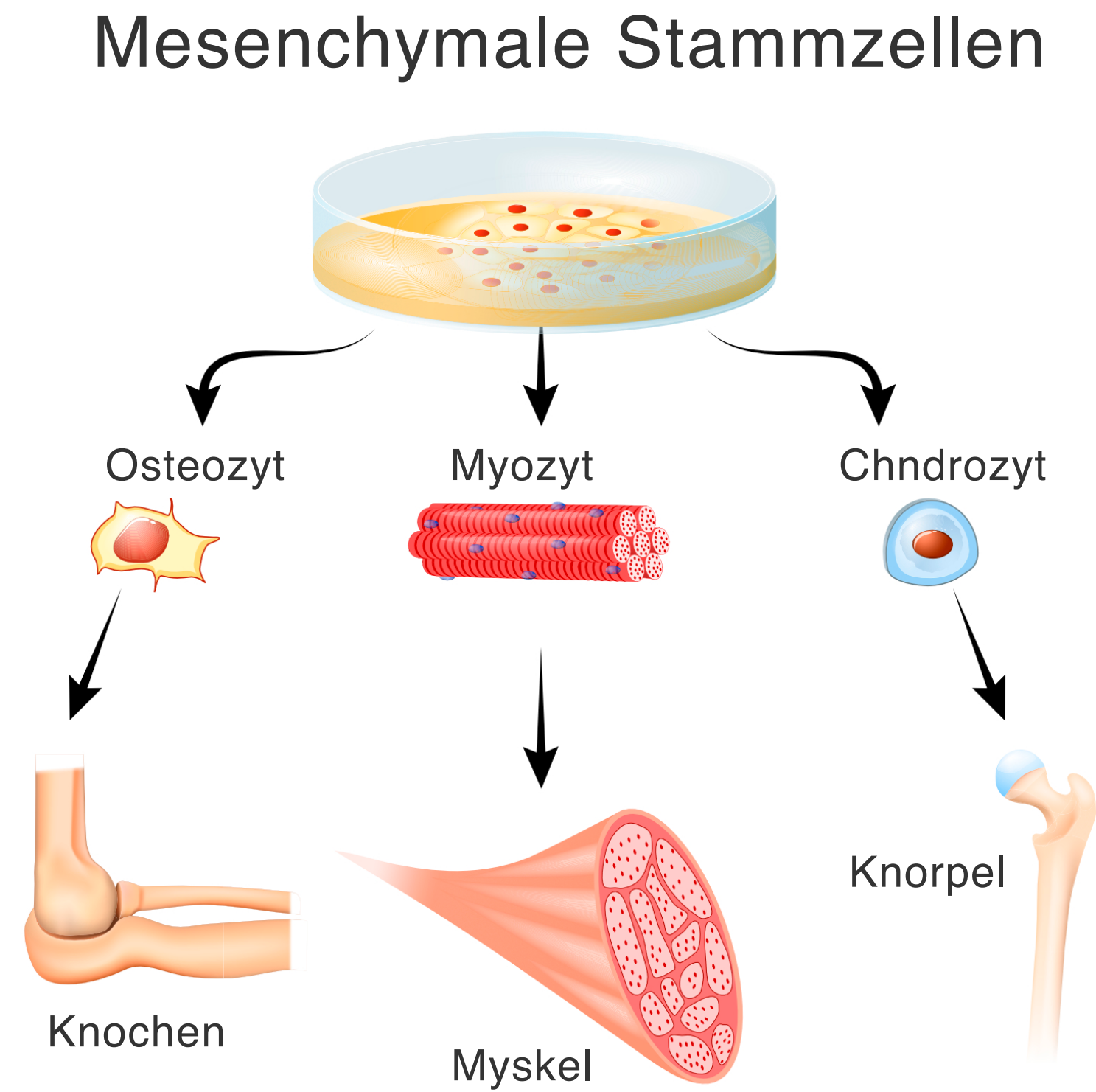
Stammzelltyp	Gewinnungsort	Wofür?	Wissenschaft
Mesenchymale Stammzellen (MSC)	Knochenmark	• Knochen- und Knorpelgewebe • Blutgefäße • Immunsystem • Transplantatabstossung • Autoimmunkrankheiten	noch weitere Studien nötig
Blut- und Hautstammzellen	Knochenmark	• Blutsystem	Routine bei Bluterkrankungen
Stammzellen der Hornhaut	Augenbereich (Limbus)	• Sehvermögen	nachgewiesen
Stammzellen der Nabelschnur	Nabelschnur	• Bluterkrankungen	wird untersucht



Transplantationsverfahren

1

Mesenchymale Stammzellen



1

Weitere Methoden der Stammzelltherapie

Die mesenchymalen Stammzellen können sich in Knochen-, Knorpel, Fett- und Bindegewebe umwandeln = differenzieren.

„Stammzelltherapie“

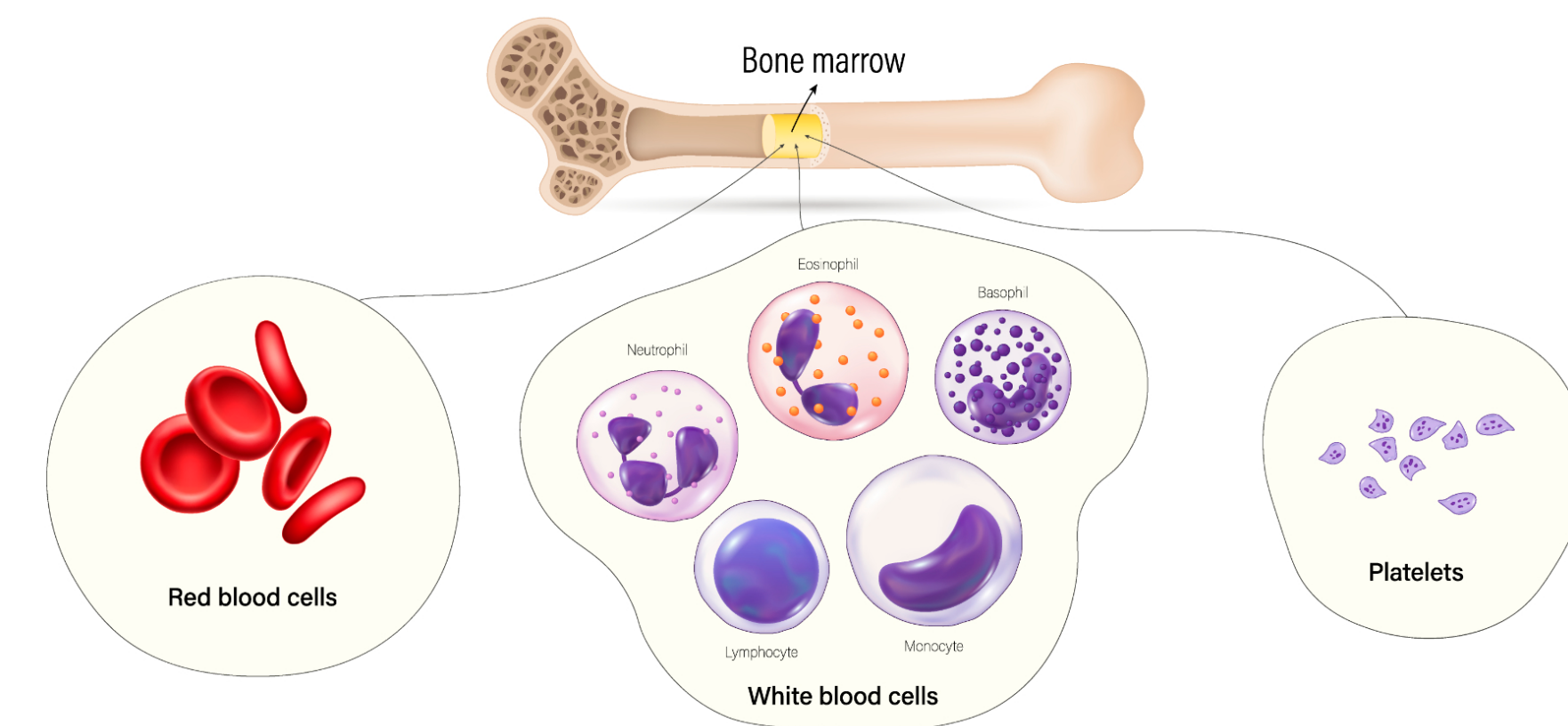
- **Lokale Stimulation**

Markraum wird operativ geöffnet (Anbahnung, Mikro-Frakturierung etc.). Es entstehen Kanäle, durch welche die Stammzellen zur Stelle des Knorpelschaden gelangen.

- **Stammzellapherese**

Stammzellen (noch nicht zu weißen oder roten Blutkörperchen ausdifferenzierte, pluripotente Zellen) werden aus dem Blut isoliert - dann in den Knorpel eingebracht.

- **Thrombozytenreiches Plasma (PRP)**



1

PRP-Behandlung

Bei der sogenannten PRP-Behandlung (Platelet Rich Plasma/Thrombozytenreiches Plasma) handelt es sich um eine **neue Therapieform zur Behandlung von Erkrankungen der Gelenke, Bänder, Sehnen oder der Muskulatur**. Dabei können sowohl durch Verschleiß bedingte Zustände wie Arthrose als auch Verletzungsfolgen behandelt werden.

Thrombozytenreiches Plasma, kurz **PRP** oder **TRP**, ist [Blutplasma](#), das durch [Plasmapherese](#) aus [Vollblut](#) gewonnen wird. Die Abtrennung der anderen [Blutzellen](#) erfolgt dabei durch Zentrifugalkraft.

- **Hohe Dichte an Wachstumsfaktoren und Zytokinen**
- **Fördert die Synthese von Collagen und Elastin**

1

Wie kommt jetzt die Lasertherapie ins Spiel?

Lasertherapie kann die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen erhöhen.

Dies geschieht vor allem durch die Steigerung der mitochondrialen Aktivität durch die Lasertherapie.

Dadurch kann die Effektivität jeder Form der Stammzelltherapie gesteigert werden.

> das gewonnene Substrat wird bestrahlt

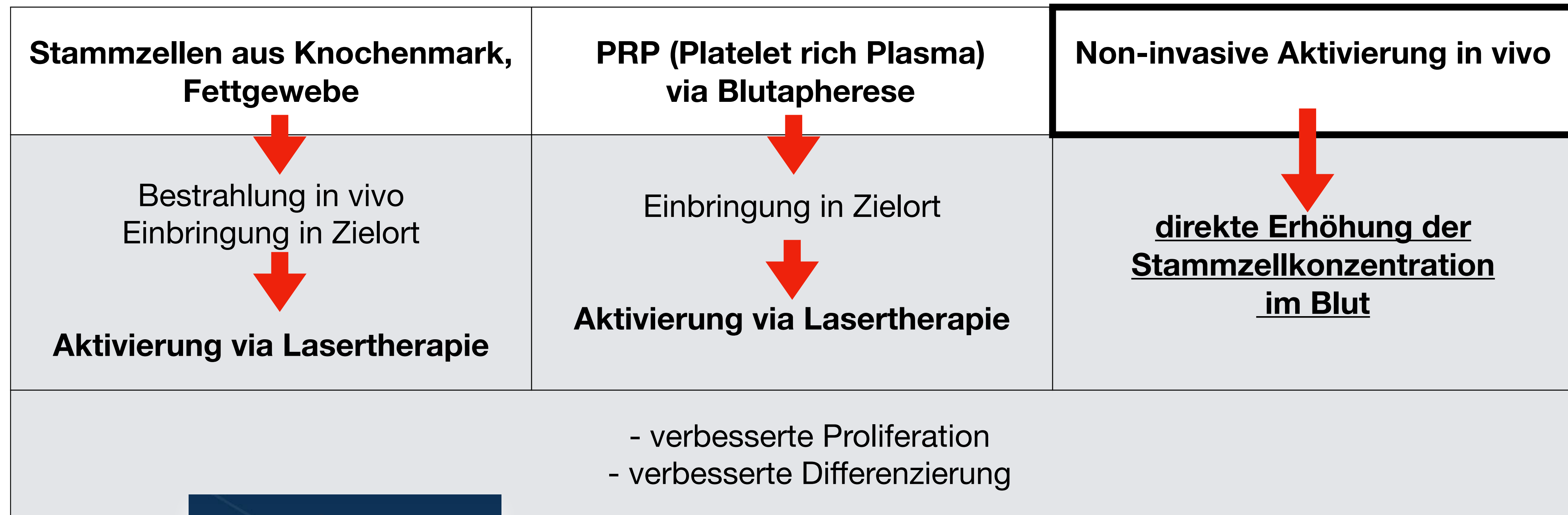
> das Einbringungsareal wird bestrahlt

Frage:

Kann die reine PBM womöglich selbst bereits zur Stammzelltherapie eingesetzt werden, wenn richtig angewendet?

1

Methoden der Laser- Stammzelltherapie



Photobiomodulation + stem cells + tibia

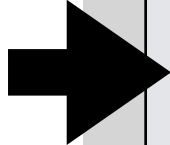
2 Mensch

Wo?

Über der Tibia oder über der Beckenschaufel

Dosis

Über der Tibia:
6-10 J
Über der Beckenschaufel:
8-12 J



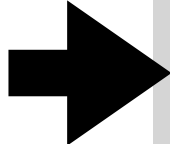
Laser-Frequenzen	
FI-Bänder	STEM CELLS
Sweeps	Alpha PURR
Einzel- frequenzen	Nogier C SOL 2 + SOL 5 10 Hz (Alpha)

Wie häufig?

Junge Patienten/akut
1 x
Ältere Patienten/akut
3 x (2 Tage Pause)

Junge Patienten/chronisch:
2x (mit 2 Tagen Pause) - 7 Tage
Pause: 3 Durchgänge

Ältere Patienten/chronisch
3x (mit 2 Tagen Pause) - 7 Tage
Pause: 3 Durchgänge

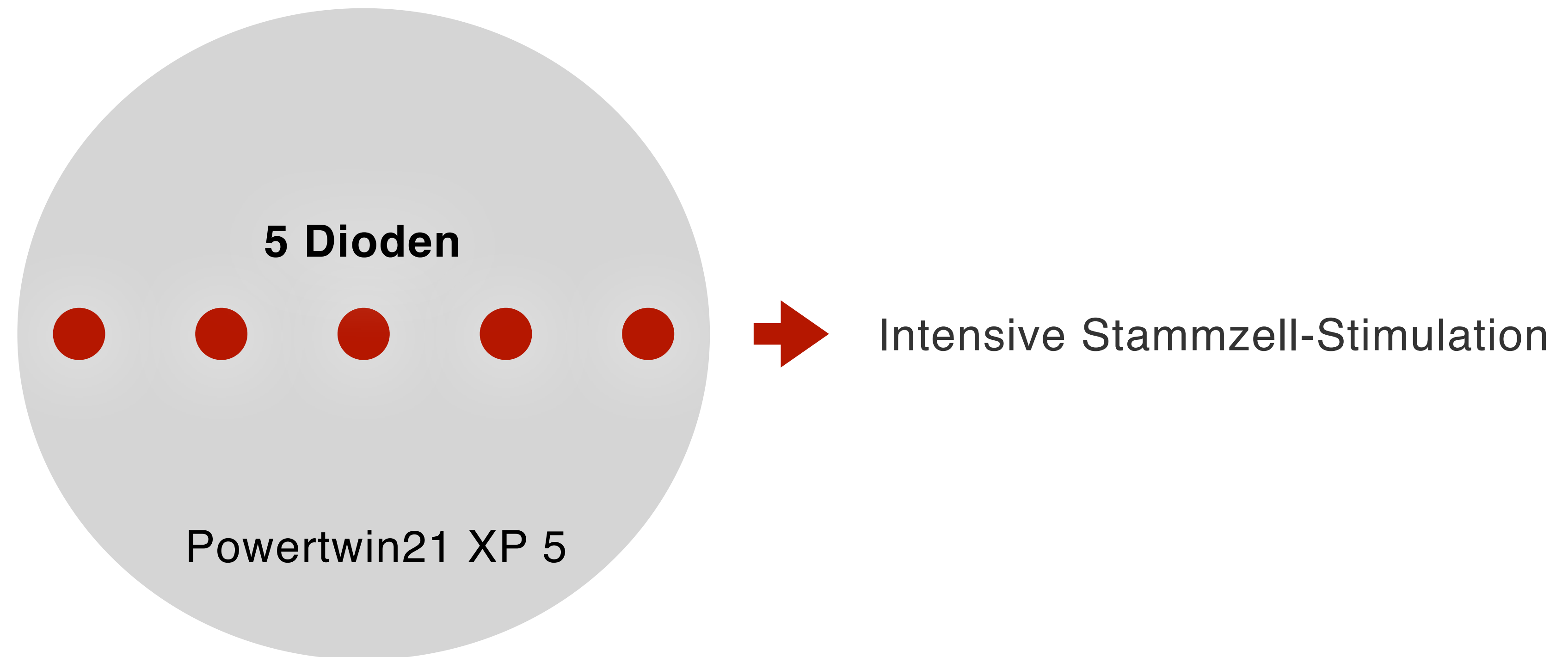


Differenzierung der Stammzellen

**+
Lokale Lasertherapie**

2

Flächenlaser: Mehrfachstimulation



2 Tier

Wo?

1. Über den Mittelfußknochen (vorne oder hinten)/Elle oder Schienbein
2. Über der Beckenschaufel

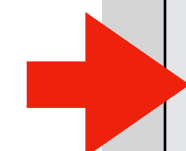
Dosis

Pferd

Mittelfußknochen: 6 J (evtl. mehr > 10 J)
Über der Beckenschaufel: 15 J

Hund

Elle/Schienbein: 5 Joule (evtl. mehr > 8 J)
Beckenschaufel: 10 Joule



Laser-Frequenzen	
FI-Bänder	STEM CELLS
Sweeps	Alpha PURR
Einzel- frequenzen	Nogier C SOL 2 10 Hz (Alpha)

Wie häufig?

Junge Patienten/akut

1 x

Ältere Patienten/akut

3 x

Junge Patienten/chronisch:

2x (2 Tage hintereinander) - 7 Tage

Pause: 3 Durchgänge

Ältere Patienten/chronisch

3x (3 Tage nacheinander) - 5 Tage

Pause: 3 Durchgänge



Das FI-Band STEM CELLS

1
Hz

Delta-Spektrum

(Tiefschlafphase - alle tiefen Heilungsvorgänge wie z. B. Ausschüttung von heilenden Wachstumshormonen)

9,12
Hz

Nogier C

Mesenchym (Knochen), körperliche Austauschprozesse (Bewegung)

285
Hz

SOL 2 - 285 Hz

Miracle frequency – Stärkung, Balancierung und Rejustierung

528
Hz

SOL 5 - 528 Hz

DNA-Reparatur, Anti-Aging-Frequenz, Freisetzung von Wachstumshormonen etc.

4902
Hz

4.902 Hz

Knochenkonduktivität - Schwingungs- und Resonanzfähigkeit des Knochengewebes

Cw

Garantie der Energetisierung

Deblockierung und Stärkung der Stoffwechselbedingungen

3 Alternative Programme

Nogier B und C	Nogier B: nährend für die Knochensubstanz Nogier C: Mesenchym (eigene Frequenz-Signatur)
SOL 2 und SOL 5	SOL 2: Regeneration SOL 5: Anti-Aging (DNA-Reparatur)
RIFE 7 Hz, 25 Hz, 50 Hz	Knochen: Heilung, Stimulation und Wachstum
PURR-Sweep	Knochenheilung

> Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2022 Mar;40(3):178-182. doi: 10.1089/photob.2021.0123. Epub 2022 Feb 21.

Photobiomodulation Therapy to Autologous Bone Marrow in Humans Significantly Increases the Concentration of Circulating Stem Cells and Macrophages: A Pilot Study

Amir Oron ¹, Shai Efrati ², Keren Doenyas-Barak ², Hana Tuby ³, Lidya Maltz ³, Uri Oron ³

Affiliations + expand

PMID: 35196142 DOI: 10.1089/photob.2021.0123

Abstract

Objective: The aim of this study was to examine the effect of photobiomodulation therapy (PBMT) of the bone marrow (BM) on the concentration of stem cells and other cells in the circulating blood (CB) in humans. **Background:** Circulating stem cells have received increasing attention in recent years due to their potential role in regenerative medicine. Various biological processes have been shown to be affected by PBMT. **Methods:** The study was conducted on 15 volunteers. Ga-Al-As diode laser 808 nm wavelength was applied to both tibias of each volunteer for PBMT to the BM. The kinetics of concentration of various cells in the CB was followed by comparing blood samples relative to their baseline levels prior to application of PBMT to the BM. CD-34+ cells and macrophages were identified in CB samples using flow cytometry technology. **Results:** PBMT to the BM caused a significant ($p < 0.01$) increase in the concentration of CD-34+ cells in the CB from $7.8 \pm 3.0\%$ (mean $\pm$ SD) of total mononucleated cell to $29.5 \pm 10.1\%$ of total commencing at about 2 h post-PBMT. The levels of CD-34+ cells peaked at 2-4 days post-PBMT and then gradually returned to baseline levels. Macrophages in the CB were also significantly ($p < 0.01$) elevated following PBMT to the BM from $7.8 \pm 6.0\%$ (mean $\pm$ SD) of the total mononucleated cells to $52.1 \pm 7.9\%$ of total. **Conclusions:** Application of PBMT to the BM in humans can significantly increase the concentration of CD-34+ cells and macrophages in the CB. These cells may consequently home in on the impaired target organs and improve their function, as has been previously shown in experimental animal models. Furthermore, the results may also have clinical relevance in respect to enrichment of CB in cells that may be consequently isolated for cell therapy. Clinical Trial Registration No. is 7/14.

Keywords: bone marrow; humans; low-level laser therapy; photobiostimulation; stem cells.

Hinweis:

Im Rahmen der Stammzelltransplantation wird die Zählung CD34-positiver Zellen mit Hilfe der Durchflusszytometrie benutzt, um die Qualität von Stammzellpräparaten zu beurteilen.

Non-invasive laser stem cell activation

2022 Pilotstudie

Photobiomodulationstherapie von autologem Knochenmark beim Menschen erhöht die Konzentration zirkulierender Stammzellen und Makrophagen signifikant: Eine Pilotstudie

Ziel: Ziel dieser Studie war es, die Wirkung der Photobiomodulationstherapie (PBMT) des Knochenmarks (BM) auf die Konzentration von Stammzellen und anderen Zellen im zirkulierenden Blut (CB) beim Menschen zu untersuchen.

Hintergrund: **Zirkulierende Stammzellen** haben in den letzten Jahren aufgrund ihrer potenziellen Rolle in der regenerativen Medizin zunehmend an Aufmerksamkeit gewonnen. Es wurde nachgewiesen, dass verschiedene biologische Prozesse durch PBMT beeinflusst werden.

Methoden: Die Studie wurde an 15 Freiwilligen durchgeführt. Ein Ga-Al-As-Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 808 nm wurde bei jedem Freiwilligen **auf beide Schienbeine angewendet, um eine PBMT am Knochenmark durchzuführen**. Die Konzentrationskinetik verschiedener Zellen im Knochenmark wurde durch den **Vergleich von Blutproben** mit ihren Ausgangswerten vor der Anwendung der PBMT am Knochenmark verfolgt. **CD-34+-Zellen** und Makrophagen wurden in Knochenmarkproben mithilfe der Durchflusszytometrie identifiziert.

Ergebnisse: Die PBMT des Knochenmarks führte zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg der Konzentration von CD-34+-Zellen im zirkulierenden Blut von $7,8 \pm 3,0 \%$ (Mittelwert $\pm$ SD) der gesamten mononukleären Zellen auf $29,5 \pm 10,1 \%$ der Gesamtzahl, **beginnend etwa 2 Stunden nach der PBMT**. Die CD-34+-Zellwerte **erreichten 2–4 Tage nach der PBMT ihren Höhepunkt und kehrten dann allmählich zu den Ausgangswerten zurück**. Auch die Makrophagen im ZB waren nach der PBMT zum BM signifikant ($p < 0,01$) erhöht, und zwar von $7,8 \pm 6,0 \%$ (Mittelwert $\pm$ SD) der gesamten mononukleären Zellen auf $52,1 \pm 7,9 \%$ der Gesamtzahl.

Schlussfolgerungen: **Die Anwendung von PBMT auf das Knochenmark beim Menschen kann die Konzentration von CD-34+-Zellen und Makrophagen im Knochenmark signifikant erhöhen. Diese Zellen können sich folglich auf die beeinträchtigten Zielorgane konzentrieren und deren Funktion verbessern, wie bereits in experimentellen Tiermodellen gezeigt wurde.**

Darüber hinaus können die Ergebnisse auch klinische Relevanz in Bezug auf die Anreicherung von Zellen im Knochenmark haben, die anschließend für die Zelltherapie isoliert werden können. Die Registrierungsnummer der klinischen Studie lautet 7/14.

> Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2023 Jan;41(1):10–16. doi: 10.1089/photob.2021.0187. Epub 2022 Dec 27.

Photobiomodulation (800 nm Light-Emitting Diode) Treatment Promotes Bone Mesenchymal Stem Cell Proliferation Via Long Noncoding RNA MEG3-MicroRNA-217-5P Pathway

Na Liu ¹, Lan Cao ², Lei Peng ¹, Weiwei Lu ³, Xiaolin Dai ³, Shengyu Wang ³, Guangqiong Guo ¹, Xiaowen Qu ⁴, Ying Xu ⁴, Chongtao Zhu ⁴

Affiliations + expand

PMID: 36577047 DOI: [10.1089/photob.2021.0187](https://doi.org/10.1089/photob.2021.0187)

Abstract

Background: Patients with osteoporosis (OP) have a high risk of bone fracture. Abnormal bone mesenchymal stem cell (BMSC) differentiation is an essential process of OP development. In recent years, photobiomodulation has been shown to effectively promote BMSC proliferation. However, the mechanism by which photobiomodulation promotes BMSC proliferation is unclear. Long noncoding RNAs (lncRNAs) are essential mediators in multiple biological processes. The lncRNA maternally expressed gene 3 (MEG3) is a novel lncRNA gene and is related to cell proliferation. Studies have indicated that MEG3 serves as a promotor in BMSC proliferation. **Objective:** To investigate the effects and mechanisms of 800 nm light-emitting diode (LED) photobiomodulation in BMSC proliferation. **Materials and methods:** The BMSCs collected from mouse tibias and femurs were irradiated by 800 nm LED for 180 sec. CCK-8 assay was used to detect the cell viability. A dual-luciferase reporter assay was used to determine lncRNA MEG3 acted as a miR-217-5p sponge. We used reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and western blot to detect the mRNA and protein levels of MEG3, miR-217-5p, Notch2, Hes1, Hey2. **Results:** In the present study, we revealed that photobiomodulation (800 nm LED) could increase the mRNA level of MEG3, and protein levels of Notch2, Hes1, and Hey2. Moreover, we also identified that upregulated MEG3 could act as a miR-217-5p sponge to activate the Notch signaling pathway. **Conclusions:** The current study revealed the MEG3-related mechanism of photobiomodulation treatment in OP and identified potential gene therapies for OP.

Keywords: BMSCs; lncRNA MEG3; miRNA-217-5p; photobiomodulation.

2024 Studie *FULL TEXT* verfügbar

Photobiomodulation fördert die Vermehrung mesenchymaler Knochenstammzellen über den langen nicht-kodierenden RNA-MEG3-MicroRNA-217-5P-Signalweg

Hintergrund: Patienten mit **Osteoporose (OP)** haben ein hohes Risiko für Knochenbrüche. Die abnorme Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen (BMSC) der Knochen ist ein wesentlicher Prozess bei der Entwicklung von OP. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass die Photobiomodulation die BMSC-Proliferation wirksam fördert. Der Mechanismus, durch den die Photobiomodulation die BMSC-Proliferation fördert, ist jedoch unklar. Lange nichtkodierende RNAs (lncRNAs) sind wesentliche Mediatoren in mehreren biologischen Prozessen. Das lncRNA-MEG3-Gen (maternally expressed gene 3) ist ein **neuartiges lncRNA-Gen und steht in Zusammenhang mit der Zellproliferation**. Studien haben gezeigt, dass MEG3 als Promotor bei der BMSC-Proliferation dient.

Ziel: Untersuchung der Auswirkungen und Mechanismen der 800-nm-LED-Photobiomodulation bei der BMSC-Proliferation

Materialien und Methoden: Die **aus den Schienbeinen und Oberschenkelknochen von Mäusen entnommenen Knochenmarksstammzellen** wurden 180 Sekunden lang mit einer 800-nm-LED bestrahlt. Die Zellviabilität wurde mit einem CCK-8-Assay nachgewiesen. Ein Dual-Luciferase-Reporter-Assay wurde verwendet, um zu bestimmen, ob lncRNA MEG3 als miR-217-5p-Schwamm fungierte. Wir verwendeten die Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und den Western Blot, um die mRNA- und Proteinspiegel von MEG3, miR-217-5p, Notch2, Hes1 und Hey2 zu bestimmen. **Ergebnisse:** In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass die Photobiomodulation (800-nm-LED) den mRNA-Spiegel von MEG3 und die Proteinspiegel von Notch2, Hes1 und Hey2 erhöhen kann. Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass hochreguliertes MEG3 als „miR-217-5p-Schwamm“ fungieren und den Notch-Signalweg aktivieren könnte.

Schlussfolgerungen: Die aktuelle Studie deckte den MEG3-bezogenen **Mechanismus der Photobiomodulationsbehandlung bei OP** auf und identifizierte potenzielle Gentherapien für OP.

4

1017 Systematic review

Eine Rolle für die Photobiomodulation bei der **Prävention von myokardialen ischämischen Reperfusionsschäden:** Eine systematische Überprüfung und mögliche molekulare Mechanismen

Eine myokardiale Ischämie-Reperfusionsverletzung ist ein negatives pathophysiologisches Ereignis, das zu Apoptose von Herzzellen führen kann und eine Folge von koronarer Revaskularisierung und kardialen Eingriffen ist.

Der daraus resultierende Verlust von Kardiomyozyten und die Bildung von Narbengewebe führen zu einer Beeinträchtigung der Herzfunktion, einem wichtigen prognostischen Faktor für die langfristigen kardialen Ergebnisse. Die Photobiomodulation ist eine neuartige kardiale Intervention, die therapeutische Effekte bei der Reduzierung von durch Reperfusion verursachte Myokardschädigung in Tiermodellen gezeigt hat. Eine wachsende Zahl von Belegen für den **Einsatz der Photobiomodulation in Myokardinfarktmodellen** hat mehrere molekulare Wechselwirkungen impliziert. Es wurde eine systematische Überprüfung durchgeführt, um die Stärke der Belege für die therapeutische Wirkung der Photobiomodulation zu ermitteln und die aktuellen Belege für ihre Mechanismen zusammenzufassen. **Ergebnisse:** Die Photobiomodulation zeigte in Tiermodellen durchweg positive Effekte über eine Reihe von Wellenlängen und Anwendungsparametern hinweg mit einer

- **Verringerung der Gesamtfarktgröße (bis zu 76 %),**
- **Verringerung von Entzündungen und Narbenbildung**
- **und einer Zunahme der Gewebereparatur.**

Mechanismen: Es wurden mehrere molekulare Signalwege identifiziert, darunter die Modulation von entzündlichen Zytokinen, Signalmolekülen, Transkriptionsfaktoren, Enzymen und Antioxidantien. Die aktuellen Erkenntnisse über den Einsatz der Photobiomodulation bei akuten und geplanten kardiologischen Eingriffen befinden sich in einem frühen Stadium, reichen aber aus, um über klinische Studien zu informieren.

Und dann - da sind wir wieder genau bei unserem Thema - heißt es:

Die Evidenz deutet nicht nur daraufhin, dass eine Kombination aus Präkonditionierung - als Behandlung vor OP bzw. Maßnahmen, plus eine Behandlung gleich nach dem Eingriff bzw. der Maßnahme und dann noch eine Behandlung etwas nach dem Eingriff - dass also diese Kombination wahrscheinlich die besten Ergebnisse liefert.

Und dann steht das noch da: **Ja, die Behandlung aus der Distanz, also die systemische Behandlung, produziert cardioprotektive Effekte. Wie bereits erwähnt, dazu gab es noch wenige Studien, aber diese waren positiv.**

Randomized Controlled Trial > J Interv Cardiol. 2018 Dec;31(6):711-716.

doi: 10.1111/joic.12539. Epub 2018 Jul 12.

Adjunctive laser-stimulated stem-cells therapy to primary reperfusion in acute myocardial infarction in humans: Safety and feasibility study

Gabby Elbaz-Greener^{1 2 3}, Maneesh Sud³, Oran Tzuman^{1 2}, Marina Leitman^{1 2}, Zvi Vered^{1 2}, Nissan Ben-Dov⁴, Uri Oron⁵, Alex Blatt^{1 2}

Affiliations + expand

PMID: 29999208 DOI: 10.1111/joic.12539

Free article

Abstract

Background: Low-level laser therapy (LLLT) has photobiostimulatory effects on stem cells and may offer cardioprotection. This cell-based therapy may compliment primary percutaneous coronary intervention (PPCI) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Objective: In this randomized control trial, our primary objective was to determine the safety and feasibility of LLLT application to the bone marrow in patients with STEMI undergoing PPCI.

Methods: We randomly assigned patients undergoing PPCI to LLLT or non-laser therapy (NLT). In the LLLT group, 100 s of laser therapy was applied to the tibia bone prior to PPCI, as well as 24 and 72 h post-PPCI. In the control group, the power source was turned off. The primary outcome was the difference in door-to-balloon (D2B) time, and additional outcomes included differences in circulating cell counts, cardiac enzymes, and left-ventricular ejection fraction (LVEF) at pre-specified intervals post-PPCI.

Results: Twenty-four patients were randomized to LLLT (N = 12) or NLT (N = 12). No adverse effects of the treatment were detected. The D2B time was not significantly different between the groups (41 ± 8 vs 48 ± 1 min; $P = 0.73$). Creatinine Phosphokinase area under the curve, was lower after LLLT (22 ± 10) compared to NLT (49 ± 12), but this was not statistically significant ($P = 0.08$). Troponin-T was significantly lower after LLLT (2.7 ± 1.4 ng/mL) in comparison to NLT (5.2 ± 1.8 ng/mL, $P < 0.05$). At 9 months, LVEF improved in both groups without a significant difference between LLLT ($55 \pm 9\%$) and NLT ($52 \pm 9\%$; $P = 0.90$).

Conclusion: LLLT is a safe and feasible adjunctive cell-based therapy to PPCI that may benefit ischemic myocardium.

2018 RCT

Adjunktive laserstimulierte Stammzellentherapie zur primären Reperfusion bei akutem Myokardinfarkt beim Menschen: Studie zur Sicherheit und Durchführbarkeit

Hintergrund: Die Low-Level-Lasertherapie (LLLT) hat photobiostimulierende Effekte auf Stammzellen und kann möglicherweise kardioprotektiv wirken. Diese zellbasierte Therapie kann die **primäre perkutane Koronarintervention (PPCI)** bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) ergänzen.

Ziel: In dieser randomisierten Kontrollstudie bestand unser Hauptziel darin, die Sicherheit und Durchführbarkeit der LLLT-Anwendung auf das Knochenmark bei Patienten mit STEMI, die sich einer PPCI unterziehen, zu bestimmen.

Methoden: Wir haben Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PPCI) unterzogen, nach dem Zufallsprinzip einer Laser-Photobiostimulation (LLLT) oder einer Nicht-Laser-Therapie (NLT) zugewiesen. In der LLLT-Gruppe wurde **vor der PPCI sowie 24 und 72 Stunden nach der PPCI eine 100-sekündige Lasertherapie auf den Schienbeinknochen** angewendet. In der Kontrollgruppe wurde die Stromquelle ausgeschaltet. Das primäre Ergebnis war der Unterschied in der Zeit vom Port bis zum Ballon (D2B), und weitere Ergebnisse umfassten Unterschiede in der Anzahl zirkulierender Zellen, Herzenzymen und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zu vorab festgelegten Zeitpunkten nach PPCI.

Ergebnisse: 24 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder LLLT (N = 12) oder NLT (N = 12). Es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen der Behandlung festgestellt. Die D2B-Zeit (DOOR to Ballon-Zeit) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (41 ± 8 vs. 48 ± 1 min; $P = 0,73$). Die Fläche unter der Kurve der Kreatininphosphokinase war nach LLLT (22 ± 10) im Vergleich zu NLT (49 ± 12) niedriger, was jedoch statistisch nicht signifikant war ($P = 0,08$). **Troponin-T war nach LLLT ($2,7 \pm 1,4$ ng/ml) im Vergleich zu NLT ($5,2 \pm 1,8$ ng/ml) signifikant niedriger** ($P < 0,05$). Nach 9 Monaten verbesserte sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied zwischen LLLT ($55 \pm 9 \%$) und NLT ($52 \pm 9 \%$; $P = 0,90$).

Schlussfolgerung: Die LLLT ist eine sichere und praktikable zellbasierte Zusatztherapie zur PPCI, die dem ischämischen Myokard zugutekommen kann.

Review > Curr Stem Cell Res Ther. 2020;15(5):400-413.

doi: 10.2174/1574888X15666200204123722.

Biological Responses of Stem Cells to Photobiomodulation Therapy

Khatereh Khorsandi ¹, Reza Hosseinzadeh ², Heidi Abrahamse ³, Reza Fekrazad ^{4, 5}

Affiliations + expand

PMID: 32013851 DOI: 10.2174/1574888X15666200204123722

Abstract

Background: Stem cells have attracted the researchers interest, due to their applications in regenerative medicine. Their self-renewal capacity for multipotent differentiation, and immunomodulatory properties make them unique to significantly contribute to tissue repair and regeneration applications. Recently, stem cells have shown increased proliferation when irradiated with low-level laser therapy or Photobiomodulation Therapy (PBMT), which induces the activation of intracellular and extracellular chromophores and the initiation of cellular signaling. The purpose of this study was to evaluate this phenomenon in the literature.

Methods: The literature investigated the articles written in English in four electronic databases of PubMed, Scopus, Google Scholar and Cochrane up to April 2019. Stem cell was searched by combining the search keyword of "low-level laser therapy" OR "low power laser therapy" OR "low-intensity laser therapy" OR "photobiomodulation therapy" OR "photo biostimulation therapy" OR "LED". In total, 46 articles were eligible for evaluation.

Results: Studies demonstrated that red to near-infrared light is absorbed by the mitochondrial respiratory chain. Mitochondria are significant sources of reactive oxygen species (ROS). Mitochondria play an important role in metabolism, energy generation, and are also involved in mediating the effects induced by PBMT. PBMT may result in the increased production of (ROS), nitric oxide (NO), adenosine triphosphate (ATP), and cyclic adenosine monophosphate (cAMP). These changes, in turn, initiate cell proliferation and induce the signal cascade effect.

Conclusion: The findings of this review suggest that PBMT-based regenerative medicine could be a useful tool for future advances in tissue engineering and cell therapy.

Keywords: Stem cell; low-level laser therapy; mesenchymal stem cells; photobiomodulation; regenerative medicine.

2020 Review

Biologische Reaktionen von Stammzellen auf die Photobiomodulationstherapie

Hintergrund: Stammzellen haben aufgrund ihrer Anwendungen in der regenerativen Medizin das Interesse der Forscher geweckt.... Kürzlich **wurde bei Stammzellen eine erhöhte Proliferation beobachtet, wenn sie mit einer Low-Level-Lasertherapie oder einer Photobiomodulationstherapie (PBMT) bestrahlt wurden**, die die Aktivierung intrazellulärer und extrazellulärer Chromophore und die Einleitung zellulärer Signalübertragung induziert. Ziel dieser Studie war es, dieses Phänomen in der Literatur zu untersuchen.

Methoden: Die Literaturrecherche untersuchte die in englischer Sprache verfassten Artikel in vier elektronischen Datenbanken von PubMed, Scopus, Google Scholar und Cochrane bis April 2019. Die Suche nach Stammzellen erfolgte durch Kombination der Suchbegriffe „Low-Level-Lasertherapie“ ODER „Low-Power-Lasertherapie“ ODER „Low-Intensity-Lasertherapie“ ODER „Photobiomodulationstherapie“ ODER „Photobiostimulationstherapie“ ODER „LED“. Insgesamt kamen **46 Artikel** für die Auswertung in Frage.

Ergebnisse: Die Studien zeigten, dass rotes bis nahinfrarotes Licht von der mitochondrialen Atmungskette absorbiert wird. Mitochondrien sind bedeutende Quellen reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Mitochondrien spielen eine wichtige Rolle im Stoffwechsel und bei der Energieerzeugung und sind auch an der Vermittlung der durch PBMT induzierten Effekte beteiligt. PBMT kann zu einer erhöhten Produktion von (ROS), Stickstoffmonoxid (NO), Adenosintriphosphat (ATP) und cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führen. **Diese Veränderungen wiederum initiieren die Zellproliferation und induzieren den Signalkaskadeneffekt.**

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse dieser Übersicht legen nahe, dass die auf PBMT basierende regenerative Medizin ein nützliches Instrument für zukünftige Fortschritte in der Gewebetechnik und Zelltherapie sein könnte.

> [Sci Rep.](#) 2021 Jun 22;11(1):13067. doi: 10.1038/s41598-021-92584-3.

Photobiomodulation has rejuvenating effects on aged bone marrow mesenchymal stem cells

Binnur Eroglu ^{# 1}, Evan Genova ^{# 1}, Quanguang Zhang ¹, Yun Su ¹, Xingming Shi ¹, Carlos Isales ^{1 2}, Ali Eroglu ^{3 4}

Affiliations + expand

PMID: 34158600 PMCID: [PMC8219765](#) DOI: [10.1038/s41598-021-92584-3](#)

Abstract

The plasticity and proliferative capacity of stem cells decrease with aging, compromising their tissue regenerative potential and therapeutic applications. This decline is directly linked to mitochondrial dysfunction. Here, we present an effective strategy to reverse aging of mouse bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) by restoring their mitochondrial functionality using photobiomodulation (PBM) therapy. Following the characterization of young and aged MSCs, our results show that a near-infrared PBM treatment delivering 3 J/cm² is the most effective modality for improving mitochondrial functionality and aging markers. Furthermore, our results unveil that young and aged MSCs respond differently to the same modality of PBM: whereas the beneficial effect of a single PBM treatment dissipates within 7 h in aged stem cells, it is lasting in young ones. Nevertheless, by applying three consecutive treatments at 24-h intervals, we were able to obtain a lasting rejuvenating effect on aged MSCs. Our findings are of particular significance for improving autologous stem cell transplantation in older individuals who need such therapies most.

[PubMed Disclaimer](#)

2021

Photobiomodulation hat verjüngende Wirkung auf gealterte mesenchymale Stammzellen des Knochenmarks

Die Plastizität und die Proliferationsfähigkeit von Stammzellen nehmen mit zunehmendem Alter ab, was ihr Potenzial zur Geweberegeneration und ihre therapeutischen Einsatzmöglichkeiten beeinträchtigt. Dieser Rückgang steht in direktem Zusammenhang mit einer Dysfunktion der Mitochondrien.

In diesem Artikel stellen wir eine wirksame Strategie zur Umkehrung der Alterung mesenchymaler Stammzellen (BM-MSCs) aus dem Knochenmark von Mäusen vor, indem ihre mitochondriale Funktionalität mithilfe der Photobiomodulationstherapie (PBM) wiederhergestellt wird. Nach der Charakterisierung junger und gealterter MSCs zeigen unsere Ergebnisse, dass eine PBM-Behandlung **im nahen Infrarotbereich mit einer Dosis von 3 Joule/cm²** die effektivste ist, um **die mitochondriale Funktionalität und die Altersmarker zu verbessern**.

Darüber hinaus zeigen unsere Ergebnisse, dass junge und gealterte MSCs unterschiedlich auf dieselbe PBM-Methode reagieren:

Während die positive Wirkung einer einzelnen PBM-Behandlung bei gealterten Stammzellen innerhalb von 7 Stunden nachlässt, hält sie bei jungen Zellen an.

Durch die Anwendung von drei aufeinanderfolgenden Behandlungen im Abstand von 24 Stunden konnten wir jedoch eine anhaltende verjüngende Wirkung auf gealterte MSCs erzielen. Unsere Ergebnisse sind von besonderer Bedeutung für die Verbesserung der autologen Stammzellen.

Aktivierung von Stammzellen aus Knochenmark

Review > Stem Cells Int. 2021 Mar 22;2021:8843179. doi: 10.1155/2021/8843179.
eCollection 2021.

Photobiomodulation: An Effective Approach to Enhance Proliferation and Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells into Osteoblasts

Daniella Da Silva ¹, Anine Crous ¹, Heidi Abrahamse ¹

Affiliations + expand

PMID: 33833810 PMCID: PMC8012132 DOI: 10.1155/2021/8843179

Abstract

Osteoporosis is regarded as the most common chronic metabolic bone condition in humans. In osteoporosis, bone mesenchymal stem cells (MSCs) have reduced cellular function. Regenerative medicine using adipose-derived stem cell (ADSC) transplantation can promote the growth and strength of new bones, improve bone stability, and reduce the risk of fractures. Various methods have been attempted to differentiate ADSCs to functioning specialized cells for prospective clinical application. However, commonly used therapies have resulted in damage to the donor site and morbidity, immune reactions, carcinogenic generation, and postoperative difficulties. Photobiomodulation (PBM) improves ADSC differentiation and proliferation along with reducing clinical difficulties such as treatment failures to common drug therapies and late initiation of treatment. PBM is a noninvasive, nonthermal treatment that encourages cells to produce more energy and to undergo self-repair by using visible green and red and invisible near-infrared (NIR) radiation. The use of PBM for ADSC proliferation and differentiation has been widely studied with multiple outcomes observed due to laser fluence and wavelength dependence. In this article, the potential for differentiating ADSCs into osteoblasts and the various methods used, including biological induction, chemical induction, and PBM, will be addressed. Likewise, the optimal laser parameters that could improve the proliferation and differentiation of ADSC, translating into clinical success, will be commented on.

2021 Review

Photobiomodulation: Ein wirksamer Ansatz zur Förderung der Proliferation und Differenzierung von aus Fettgewebe gewonnenen Stammzellen in Osteoblasten

Osteoporose gilt als die häufigste chronische Stoffwechselerkrankung des Knochens beim Menschen. Bei Osteoporose haben die mesenchymalen Stammzellen (MSCs) der Knochen eine verminderte Zellfunktion.

Die regenerative Medizin kann durch die Transplantation von Stammzellen aus Fettgewebe (ADSC) das Wachstum und die Festigkeit neuer Knochen fördern, die Knochenstabilität verbessern und das Risiko von Knochenbrüchen verringern. Es wurden verschiedene Methoden ausprobiert, um ADSCs für eine zukünftige klinische Anwendung in funktionierende spezialisierte Zellen zu differenzieren. Die üblicherweise eingesetzten Therapien haben jedoch zu Schäden an der Entnahmestelle und zu Morbidität, Immunreaktionen, krebserzeugenden Wirkungen und postoperativen Schwierigkeiten geführt.

Die Photobiomodulation (PBM) verbessert die Differenzierung und Proliferation von ADSC und reduziert klinische Schwierigkeiten wie Behandlungsfehler bei gängigen medikamentösen Therapien und eine späte Einleitung der Behandlung.

PBM ist eine nicht-invasive, nicht-thermische Behandlung, die Zellen dazu anregt, mehr Energie zu produzieren und sich selbst zu reparieren, indem sie sichtbare grüne und rote und unsichtbare Nahinfrarotstrahlung (NIR) verwendet. Die Verwendung von PBM zur Proliferation und Differenzierung von ADSC wurde umfassend untersucht, wobei aufgrund der Abhängigkeit von Laserfluenz und Wellenlänge mehrere Ergebnisse beobachtet wurden. In diesem Artikel wird das **Potenzial zur Differenzierung von ADSC in Osteoblasten** und die verschiedenen angewandten Methoden, einschließlich biologischer Induktion, chemischer Induktion und PBM, behandelt. Ebenso werden die optimalen Laserparameter, die die Differenzierung verbessern könnten, behandelt.

Aktivierung von Stammzellen aus Fettgewebe

4

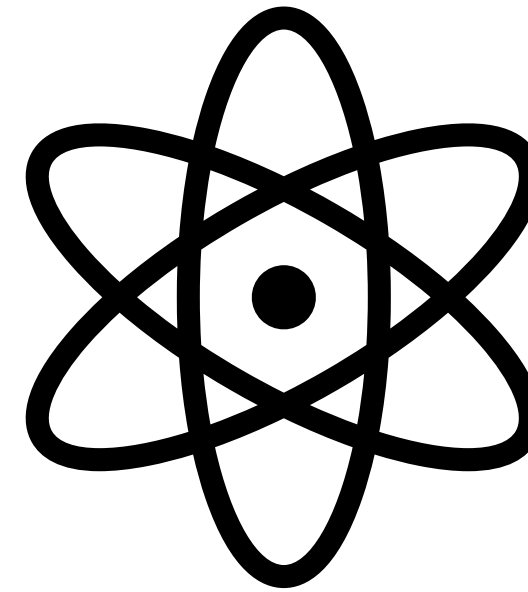
MECHANISMUS der Laser-Stammzelltherapie: Biologische Reaktionen von Stammzellen auf die Photobiomodulationstherapie

- Die **Plastizität** und die **proliferative Kapazität** von Stammzellen nehmen mit zunehmendem Alter ab, was ihr Potenzial zur Geweberegeneration und ihre therapeutischen Einsatzmöglichkeiten beeinträchtigt. Dieser Rückgang steht in direktem Zusammenhang mit einer mitochondrialen Dysfunktion.
- Die PBM kann sowohl die **Proliferation** als auch die **Differenzierung** mesenchymaler Stammzellen erhöhen und ihre **Plastizität** optimieren.
- Es gibt **verschiedene Techniken**, wie man die PBM zu dieser Optimierung einsetzen kann:
 - **Stimulation des Stamzellpräparats** in vitro (histologische Technik) und in vivo (Transplantationsort)
= Unterstützung von Techniken der regenerativen Medizin
 - **Direkte Lasertherapie** über dem Knochenmark und des geschädigten Gewebes

4

Einsatzbereiche der Laser-Stammzelltherapie:

- **Knochen- und Knorpelschäden**
(z. B. Arthrose, Osteoporose)
- **Sehnen- und Muskelverletzungen**
- **Defekte der Haut**
- **(Blutkrankheiten, Leukämie)**
- **Prophylaxe bei Interventionen nach Herzinfarkt**
(direkte Prophylaxe)
- **Schädigungen der Hornhaut**
- **Immunsystem**
- **Kosmetische Anwendungen**



**Alle Regenerationsprozesse
=
Grundbehandlung**