

Diplomarbeit

**Funktionelle Effekte von Rotwein und
dessen spezifischen Inhaltsstoffen am kardialen
Gewebe**

eingereicht von

Amir Farahani

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr^{in.} med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
unter der Anleitung von**

**Research Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Dr.scient.med. Markus Wallner
und
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Dirk von Lewinski**

Graz, 15.11.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 15.11.2025

Amir Farahani eh.

Danksagungen

Mein herzlicher Dank gilt Forschungsprofessor Priv.-Doz. Dr. med. Dr. scient. med. Markus Wallner und meinem Co-Betreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Dirk von Lewinski für ihre fachliche Expertise, ihren wertvollen Rat und ihre beständige Unterstützung.

Ebenso danke ich der Abteilung für Herzchirurgie der Universitätsklinik Graz, insbesondere Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Heinrich Mächler, MA MSc, für die Bereitstellung der menschlichen Vorhofgewebeproben und die ausgezeichnete Zusammenarbeit.

Meiner Familie danke ich von Herzen für ihren Rückhalt und ihre Ermutigung, besonders Dres. Majid und Astrid Mehrabi-Rad, die mich während meines gesamten Studiums mit unerschütterlicher Unterstützung begleitet haben.

Zusammenfassung

Funktionelle Effekte von Rotwein-Polyphenolen auf kardiales Gewebe

Hintergrund. Epidemiologische Daten legen nahe, dass moderater Rotweinkonsum mit geringerer kardiovaskulärer Morbidität/Mortalität assoziiert ist [1]. Das „French Paradox“ [2] lenkte die Aufmerksamkeit auf nicht-alkoholische Inhaltsstoffe des Rotweins, v. a. Polyphenole. Während die Risiken übermäßigen Alkoholkonsums gut belegt sind [3], bleibt die Frage nach direkten myokardialen Effekten polyphenolischer Substanzen offen [4–7].

Ziel. Direkte, alkoholunabhängige Effekte ausgewählter Rotwein-Polyphenole (Gallussäure [GA], Kaffeesäure [CA], cis-/trans-Resveratrol) auf Kontraktionskraft und Relaxationskinetik des humanen atrialen Myokards ex vivo zu analysieren; Ethanol diene als Kontrolle.

Methodik. Rechte Vorhofmuskelstreifen aus elektiver Herzchirurgie (n = 14 Spender) wurden im Organbad bei 37 °C, 1 Hz untersucht. Nach Baseline (BL) erfolgte die kumulative Applikation von 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ mol/L; parallele Ethanol-Kontrollen. Endpunkte: Developed Force, Diastolic Force, dF/dtmax, dF/dtmin, RT50, Tau. Statistik: Two-way RM-ANOVA (Geisser–Greenhouse), Dunnett vs. ctrl; zusätzlich within-group vs. BL.

Ergebnisse. Die Effekte waren klar substanz- und dosisabhängig. Systole: Alle Polyphenole steigerten die Kontraktilität, am ausgeprägtesten CA (z. B. Developed Force bei 10⁻⁴ deutlich über Kontrolle; Größenordnung ~140 % vs ~67 %). GA zeigte bereits bei niedriger Dosis einen Effekt (10⁻⁶), cis erst hochdosiert, und trans wirkte vor allem auf die Kontraktionsrate (dF/dtmax; z. B. 10⁻⁵: ~130 % vs ~87 % Kontrolle). Insgesamt spricht das Muster für eine verbesserte systolische Kinetik unter Polyphenolen.

Zum Beispiel: Developed Force

CA 10⁻⁴: 139.4 % ± 17.6 vs. 67.3 % ± 6.7, p < 0.01

GA 10⁻⁶: 131.2 % ± 10.1 vs. ctrl 96.0 % ± 3.7, p < 0.05

Diastole/Relaxation: Die Diastolic Force blieb unter allen Polyphenolen nahe Baseline (keine Tonuserhöhung). In der Ethanol-Kontrolle zeigte sich hingegen ein dosisabhängiger Abfall (z. B. 10⁻⁵: ~87 % vs 100 % BL). RT50 variierte numerisch,

jedoch ohne Signifikanz; Tau verkürzte sich mit steigender Konzentration ohne substanzspezifische Unterschiede. Für die maximale Relaxationsrate (dF/dt_{min}) ergaben sich selektive lusitrope Effekte, v. a. für CA bei 10^{-4} ($\approx 122\%$ vs $\approx 76\%$ Kontrolle); GA zeigte einen within-group-Anstieg schon bei 10^{-6} .

Ethanol (ctrl): durchweg depressive Effekte (Kraft und Ratenparameter) mit Signifikanz vs. BL innerhalb der Kontrollreihe; keine positiven Wirkungen.

Schlussfolgerung. Ausgewählte Rotwein-Polyphenole entfalten akute, direkte und teils signifikante Wirkungen am humanen Vorhofmyokard. Die Evidenz ist am stärksten für systolische Verbesserungen (Developed Force, dF/dt_{max}), mit CA als konsistent stärkstem Kandidaten und GA mit frühem Effekt; diastolische Parameter zeigen selektive (dF/dt_{min}) bzw. nicht konsistente (RT50, Tau) Veränderungen. Die Befunde unterstützen, dass kardioprotektive Effekte des Rotweins primär polyphenolvermittelt und nicht alkoholgetrieben sind. Die Ergebnisse sind explorativ und begründen weiterführende mechanistische (Ca^{2+} -Handling/SERCA, SIRT1-Achse) und klinische Untersuchungen (Dosis-Wirkung, Bioverfügbarkeit, Sicherheit), insbesondere im Kontext HFpEF [9].

Abstract

Functional effects of red-wine polyphenols on cardiac tissue

Background. Epidemiological data suggest that moderate red-wine consumption is associated with lower cardiovascular morbidity/mortality [1]. The “French Paradox” [2] drew attention to the non-alcoholic constituents of red wine, especially polyphenols. While the risks of excessive alcohol intake are well established [3], the question of direct myocardial effects of polyphenolic compounds remains open [4–7].

Objective. To analyze the direct, alcohol-independent effects of selected red-wine polyphenols (gallic acid [GA], caffeic acid [CA], cis-/trans-resveratrol) on contractile force and relaxation kinetics of human atrial myocardium ex vivo; ethanol served as control.

Methods. Right atrial trabeculae from elective cardiac surgery (n = 14 donors) were studied in an organ bath at 37 °C, 1 Hz. After baseline (BL), cumulative application of 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L was performed; parallel ethanol controls were included. Endpoints: Developed Force, Diastolic Force, dF/dtmax, dF/dtmin, RT50, Tau. Statistics: two-way RM-ANOVA (Geisser–Greenhouse), Dunnett vs. ctrl; additionally within-group vs. BL.

Results. The effects were clearly substance- and dose-dependent.

Systole: All polyphenols increased contractility, most prominently CA (e.g., Developed Force at 10^{-4} clearly above control; on the order of ~140% vs ~67%). GA showed an effect already at low dose (10^{-6}), cis only at higher dose, and trans acted mainly on the contraction rate (dF/dtmax; e.g., 10^{-5} : ~130% vs ~87% control). Overall, the pattern indicates improved systolic kinetics under polyphenols.

For example: Developed Force

CA 10^{-4} : 139.4% ± 17.6 vs 67.3% ± 6.7, $p < 0.01$

GA 10^{-6} : 131.2% ± 10.1 vs ctrl 96.0% ± 3.7, $p < 0.05$

Diastole/relaxation: Diastolic Force remained near baseline with all polyphenols (no increase in passive tone). In contrast, the ethanol control showed a dosedependent

decline (e.g., 10^{-5} : ~87% vs 100% BL). RT50 varied numerically without

significance; Tau shortened with increasing concentration without substancespecific

differences. For the maximal relaxation rate (dF/dt_{min}), selective lusitropic effects were observed—most notably for CA at 10^{-4} ($\approx 122\%$ vs $\approx 76\%$ control); GA already showed a within-group increase at 10^{-6} .

Ethanol (ctrl): consistently depressive effects (force and rate parameters) with significance vs BL within the control series; no positive effects.

Conclusion. Selected red-wine polyphenols exert acute, direct, and partly significant effects in human atrial myocardium. Evidence is strongest for systolic improvements (Developed Force, dF/dt_{max}), with CA as the most consistent candidate and GA showing an early effect; diastolic parameters show selective (dF/dt_{min}) or inconsistent (RT50, Tau) changes. The findings support that cardioprotective effects of red wine are primarily polyphenol-mediated, not alcohol-driven.

Results are exploratory and justify mechanistic (Ca^{2+} handling/SERCA, SIRT1 axis) and clinical investigations (dose–response, bioavailability, safety), particularly in the context of HFpEF [9].

Inhaltsverzeichnis

Thema	Seite
Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
1 Einleitung.....	6
1.1 Hintergrund: Alkohol und kardiovaskuläre Gesundheit – ein Paradoxon.....	6
1.2 Polyphenole im Rotwein – pharmakologische Schlüsselverbindungen.....	7
1.3 Datenlage zur Wirkung am Myokard.....	9
1.4 Bedeutung des Vorhofgewebes als experimentelles Modellsystem.....	10
1.5 Forschungslücke und Relevanz der vorliegenden Arbeit.....	10
2 Herzinsuffizienz.....	11
2.1 Physiologie der Herzfunktion.....	11
2.2 Herzinsuffizienz: Definition, Risikofaktoren, Diagnostik und Therapie.....	12
2.3 Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF.....	13
2.4 Problemstellung und Relevanz.....	16
2.5 Ziel der Studie	17
3 Material und Methoden	18
3.1 Gewinnung von Vorhofgewebe.....	18
3.2 Pufferlösungen und Gewebekonservierung.....	19
3.3 Transport des Herzohrs.....	20
3.4 Präparation des Vorhofgewebes.....	20
3.5 Versuchsaufbau für die Muskelstreifen Experimente.....	20
3.6 Testsubstanzen und Endkonzentrationen.....	22
3.7 Messparameter	22
3.8 Datenaufbereitung und statistische Auswertung.....	23
4 Ergebnisse.....	24
4.1 Systolische Kraft (Developed Force)	24
4.2 Diastolische Spannung (Diastolic Force)	26
4.3 RT50% – Relaxationshalbwertszeit.....	27
4.4 dF/dtmin	28
4.5 dF/dtmax	30

4.6 Tau	31
4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	33
5 Diskussion.....	35
5.1 Klinische Relevanz und mögliche therapeutische Implikationen.....	36
5.2 Stärken und Limitationen der Studie	37
5.3 Ausblick.....	39
5.4 Fazit	41
6 Literaturverzeichnis.....	42
7 Anhang	54

Abkürzungen und deren Erklärung

6MWT	6 Minuten Geh-Test
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ADME	Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion
AMPK	AMP-abhängige Kinase
ANOVA	Analysis of variance
ARB	Angiotensin II Rezeptor-Blocker
ATP	Adenosine triphosphate
BDM	2,3-butanedione monoxime
BL	Baseline
Ca ²⁺	Calcium Ion
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CaCl ₂ ·2H ₂ O	Calciumchlorid-Dihydrat
CYP	Cytochrom P450
dF/dt max	Maximale Kraftanstiegsgeschwindigkeit
dF/dt min	Indikator für Relaxation
EF	Ejection fraction
EGCG	Epigallocatechingallat
eNOs	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ESC	European Society of Cardiology

FMD	Flussvermittelte Dilatation
GLS	Das globale longitudinale Strain
GMP	Good manufacturing practice
HF	Heart failure
HFimpEF	Herzinsuffizienz mit verbesserter Auswurfraction
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit leicht eingeschränkter Ejektionsfraction
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraction
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraction
Hz	Hertz
ich	Immunhistochemie
IL-6	Interleukin 6
KCl	Kaliumchlorid
KHK	Koronare Herzkrankheiten
KH_2PO_4	Kaliumdihydrogenphosphat
Lmax	Maximale Länge
LV	linksventrikulär
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	Magnesiumsulfat-Heptahydrat
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO_3	Natriumhydrogencarbonat
NCX	Natrium-Calcium-Austauscher

NF-kB	Nuklearfaktor kappa B
NO	Stickstoffmonoxid
NT pro BNP	N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PGC-1 α	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter-Rezeptor- γ -Koaktivator-1 α
PK	Pharmakokinetik
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RT50	Relaxationszeit
RyR2	Ryanodinrezeptor 2
SERCA2a	Sarkoplasmatisch/endoplasmatische Retikulum-Calcium-ATPase, Isoform 2a
SGLT2	Natrium-Glukose-Kotransporter 2
SIRT-1	Sirtulin-1
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
TNF- α	Tumor Nekrosefaktor- α
É/e	Marker der linksventrikulären diastolischen Funktion

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	
Rechtes Herzohr.....	18
Abb. 2:	
Präparierte Trabekeln aus dem rechten Herzohr.....	20
Abb. 3:	
Experimental Setup.....	21
Abb. 4:	
Schema und Abbildung des verwendeten Organbads mit eingespanntem Muskelpräparat.....	22
Abb. 5:	
Messung der elektrischen Impulse während der Applikation der Substanzen.....	23
Abb. 6:	
Developed force: Verlauf der entwickelten Kraft nach der Applikation der Substanzen.....	25
Abb. 7:	
Diastolic force: Veränderung der diastolischen Spannung nach der Applikation der Substanzen.....	27
Abb. 8:	
Veränderungen der RT50% nach der Applikation der Substanzen.....	28
Abb. 9:	
dF/dtmin: Veränderungen der Relaxationsgeschwindigkeit nach der Applikation der Substanzen.....	29
Abb. 10:	
dF/dtmax: maximale Kraftanstiegsgeschwindigkeit nach der Applikation der Substanzen.....	31
Abb. 11:	
Tau: Die Relaxationskonstante	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Zusammensetzung der verwendeten Pufferlösungen.....	Seite 19
Tabelle 2. Ergebnisse von diastolic force unter Gallussäure	52
Tabelle 3. Ergebnisse von developed force unter Gallussäure	52
Tabelle 4. Ergebnisse von dF/dt max unter Gallussäure	52
Tabelle 5. Ergebnisse von dF/dt min unter Gallussäure	53
Tabelle 6. Ergebnisse von RT50% unter Gallussäure	53
Tabelle 7. Ergebnisse von Tau unter Gallussäure	53
Tabelle 8. Ergebnisse von diastolic force unter trans-Resveratrol	54
Tabelle 9. Ergebnisse von developed force unter trans-Resveratrol	54
Tabelle 10. Ergebnisse von dF/dt max unter trans-Resveratrol	54
Tabelle 11. Ergebnisse von dF/dt min unter trans-Resveratrol	55
Tabelle 12. Ergebnisse von RT50% unter trans-Resveratrol	55
Tabelle 13. Ergebnisse von Tau unter trans-Resveratrol	55
Tabelle 14. Ergebnisse von diastolic force unter cis-Resveratrol.....	56
Tabelle 15. Ergebnisse von developed force unter cis-Resveratrol	56
Tabelle 16. Ergebnisse von dF/dt max unter cis-Resveratrol	56
Tabelle 17. Ergebnisse von dF/dt min unter cis-Resveratrol	57
Tabelle 18. Ergebnisse von RT50% unter cis-Resveratrol	57
Tabelle 19. Ergebnisse von Tau unter cis-Resveratrol	57
Tabelle 20. Ergebnisse von diastolic force unter Kaffeesäure	58
Tabelle 21. Ergebnisse von developed force unter Kaffeesäure	58
Tabelle 22. Ergebnisse von dF/dt max unter Kaffeesäure	58
Tabelle 23. Ergebnisse von dF/dt min unter Kaffeesäure	58
Tabelle 24. Ergebnisse von RT50% unter Kaffeesäure	59
Tabelle 25. Ergebnisse von Tau unter Kaffeesäure	59
Tabelle 26. Ergebnisse von diastolic force unter Alkohol	59
Tabelle 27. Ergebnisse von developed force unter Alkohol	59
Tabelle 28. Ergebnisse von dF/dt max unter Alkohol	60
Tabelle 29. Ergebnisse von dF/dt min unter Alkohol	60
Tabelle 30. Ergebnisse von RT50% unter Alkohol	60
Tabelle 31. Ergebnisse von Tau unter Alkohol	60

Einleitung

1.1 Hintergrund: Alkohol und kardiovaskuläre Gesundheit – ein Paradoxon

Der Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und kardiovaskulärer Gesundheit ist komplex und seit Jahrzehnten Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Unstrittig sind die schädlichen Folgen chronischen oder exzessiven Konsums: global eine hohe Krankheitslast und Mortalität, sowie kardiovaskuläre Komplikationen wie arterielle Hypertonie, alkoholinduzierte Kardiomyopathie, Arrhythmien und Schlaganfälle, vermittelt u. a. durch oxidativen Stress, gestörte Mitochondrienfunktion, Veränderungen der Calcium-Homöostase und endotheliale Dysfunktion [10,11]. Dem steht eine umfangreiche epidemiologische Literatur gegenüber, die eine J-förmige Beziehung zwischen Konsummenge und kardiovaskulärem Risiko nahelegt: Sowohl Abstinenz als auch hoher Konsum sind mit erhöhtem Risiko assoziiert, während moderater Konsum, insbesondere Rotwein, mit einer geringeren Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse berichtet wurde [12,13].

Besondere Aufmerksamkeit erhielt in diesem Kontext das „French Paradox“: Trotz hoher Aufnahme gesättigter Fettsäuren weist die französische Bevölkerung vergleichsweise niedrige Raten kardiovaskulärer Ereignisse auf, was häufig mit einem kulturell verankerten, moderaten Rotweinkonsum in Verbindung gebracht wird [2]. Große multizentrische Untersuchungen (u. a. MONICA, INTERHEART) und Metaanalysen beschreiben, dass regelmäßige geringe bis moderate Mengen alkoholischer Getränke mit einer reduzierten Inzidenz koronarer Ereignisse einhergehen; teils wird Rotwein im Vergleich zu Bier oder Spirituosen stärker protektiv assoziiert [12,14-17]. Diese Assoziationen sind jedoch von methodischen Herausforderungen begleitet: mögliche Residual-Konfundierung (Ernährung, Bewegung, sozioökonomischer Status), „sick-quitter“-Bias (Zusammenfassung ehemaliger und lebenslanger Abstinenter), sowie die Bedeutung des Trinkmusters (regelmäßig kleine Mengen vs. episodisches Rauschtrinken), das unabhängig vom Gesamtkonsum das Risiko beeinflussen kann.

Vor diesem Hintergrund richtet sich der Blick zunehmend auf nicht-alkoholische Inhaltsstoffe des Rotweins als Erklärung für beobachtete Vorteile. Im Zentrum stehen Polyphenole, bioaktive, sekundäre Pflanzenstoffe wie Resveratrol,

Kaffeesäure und Gallussäure, denen in präklinischen Modellen antioxidative, antiinflammatorische, endothel- und thrombozytenmodulierende sowie potenziell myokardprotektive Effekte zugeschrieben werden. Diese könnten über Mechanismen wie die Beeinflussung oxidativen Stresses und entzündlicher Signalwege, die Modulation endothelialer Stickstoffmonoxid-Signalwege, der Thrombozytenaggregation oder der mitochondrialen Funktion und Calcium-Handhabung wirken. Damit entsteht die zentrale Hypothese, dass ein Teil der in Beobachtungsstudien beschriebenen kardioprotektiven Assoziationen nicht dem Ethanol per se, sondern primär den polyphenolischen Begleitstoffen zuzuschreiben ist [12,16,17].

Die vorliegende Arbeit greift diese Hypothese auf und zielt darauf ab, alkoholunabhängige, direkte Effekte ausgewählter Rotwein-Polyphenole auf das humane Myokard zu charakterisieren. Durch die fokussierte Untersuchung von Gallussäure, Kaffeesäure sowie cis- und trans-Resveratrol im ex-vivo-Modell wird der Beitrag dieser Substanzen zur Kontraktilität und Relaxationskinetik des Vorhofmyokards analysiert und gegenüber potenziellen Effekten von Ethanol systematisch abgegrenzt.

1.2. Polyphenole im Rotwein – pharmakologische Schlüsselverbindungen

Polyphenole sind sekundäre pflanzliche Metabolite, die in zahlreichen Lebensmitteln vorkommen und im Rotwein vor allem während der Maischegärung aus Schalen, Kernen und Stielen extrahiert werden [18]. Ihre qualitative und quantitative Zusammensetzung variiert in Abhängigkeit von Rebsorte, Terroir und Vinifikation. Zu den zentralen, im Kontext kardiovaskulärer Gesundheit relevanten Polyphenolen zählen Stilbene (v. a. Resveratrol), Flavonoide (u. a. Quercetin, Catechine, Procyanidine) sowie phenolische Säuren (Kaffeesäure, Gallussäure) [19].

Polyphenole greifen in mehrere, für die Athero- und Myokardpathophysiologie zentrale Signalachsen ein. Dazu gehören (i) die Abfangung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und die Hemmung oxidativer Enzymsysteme, (ii) die Modulation proinflammatorischer Signalwege (v. a. NF- κ B-, MAPK-abhängige

Transkriptionsprogramme) sowie (iii) die Stimulierung der endothelialen NOSynthese

mit Verbesserung der Vasomotorik und der Endothelfunktion [20,21].

Darüber hinaus beeinflussen sie Thrombozytenaktivierung und -aggregation, Membranstabilität sowie die Expression zellulärer Schutzenzyme (z. B. Glutathionperoxidase, Superoxiddismutase) und adressieren damit pathophysiologische Knotenpunkte kardiovaskulärer Erkrankungen.

Vertreter und spezifische Wirkprofile:

Resveratrol (Stilben) ist der bestuntersuchte Vertreter. Es aktiviert Sirtuin-1 (SIRT1) und moduliert dadurch mitochondriale Funktion, Zellstress-Antworten und Apoptoseregulation; zudem fördert es die endotheliale NO-Freisetzung [22].

Präklinisch wurden eine Reduktion oxidativen Stresses, anti-atherosklerotische und anti-hypertensive Effekte sowie antithrombotische Eigenschaften beschrieben [23]. In experimentellen Herz-Modellen schützt Resveratrol Mitochondrien, verbessert die Ca^{2+} -Homöostase von Kardiomyozyten, dämpft proapoptotische Signalwege und geht mit verbesserter systolischer/diastolischer Funktion sowie reduzierter Infarktgröße nach Ischämie/Reperfusion einher [24,25].

Kaffeensäure (Hydroxycimtsäure-Derivat) weist ausgeprägte antioxidative und vasoprotektive Eigenschaften auf. Sie wirkt als Radikalfänger, hemmt die Lipidperoxidation, moduliert MAPK- und NF- κ B-Signalwege und reduziert die Bildung inflammatorischer Mediatoren (u. a. IL-6, TNF- α) [26,27].

Gallussäure zeigt eine starke Redoxaktivität, wirkt membranstabilisierend und beeinflusst, ähnlich der Kaffeensäure, oxidative und inflammatorische Pfade; zugleich fungiert sie als struktureller Vorläufer von Tanninen [26–28].

• Quercetin, Catechine und Procyanidine (Flavonoide) ergänzen dieses Wirkprofil durch Endothel-abhängige Vasodilatation und Hemmung thrombozytärer Funktionen; sie tragen wesentlich zum Gesamtpolyphenolmuster des Rotweins bei [19].

1.3. Datenlage zur Wirkung am Myokard

Obwohl viele Studien die gefäßbezogenen Effekte von Rotwein und seinen Inhaltsstoffen untersucht haben, darunter vasodilatatorische Wirkungen an humanen Koronararterien sowie eine Verbesserung der endothelialen Funktion, bleibt die direkte Wirkung auf das Myokard bislang unzureichend erforscht. Dabei spielt das Myokard eine zentrale Rolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen, da es nicht nur als Zielorgan agiert, sondern auch aktiv an der hämodynamischen Regulation über die systolische Kontraktion und diastolische Relaxation beteiligt ist. Präklinische Studien mit Tiermodellen konnten zeigen, dass Resveratrol sowohl positive inotrope Effekte zeigt als auch die diastolische Relaxationskinetik verbessert. Diese Effekte wurden auf molekularer Ebene unter anderem durch die Aktivierung von SIRT1, die Stimulation von eNOS (endothelial nitric oxide synthase) sowie durch die Modulation von intrazellulären Kalziumkanäle erklärt [29]. Darüber hinaus wurde eine Schutzwirkung gegenüber myokardialer Ischämie und Reperfusionsschäden dokumentiert. Dabei reduzierte Resveratrol die Infarktgröße, stabilisierte die mitochondrialen Membranpotentiale und verringerte die Aktivität proapoptotischer Signalwege [30]. Für Kaffeesäure und Gallussäure liegen bislang nur begrenzte Daten hinsichtlich ihrer Wirkung auf das kardiale Gewebe vor. Einige tierexperimentelle Studien deuten auf eine mögliche kardioprotektive Wirkung hin, die vor allem durch ihre antioxidativen Eigenschaften sowie die Hemmung inflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-6 vermittelt wird [27]. Dennoch mangelt es an systematischen Untersuchungen. Ein besonders vielversprechendes Modellsystem zur Untersuchung kardiotroper Effekte ist das humane Vorhofmyokard, das im Rahmen elektiver herzchirurgischer Eingriffe, wie z. B. bei der Koronarbypasschirurgie oder Klappenersatzoperationen, gewonnen werden kann. Dieses Gewebe erlaubt ex vivo-Untersuchungen in Organbadsystemen, in denen funktionelle Parameter wie Kontraktilität, Relaxation und elektromechanische Kopplung unter standardisierten Bedingungen erfasst werden können [31]. Derartige Untersuchungen sind von hoher Relevanz, da sie physiologisch relevante Effekte identifizieren und zur Entwicklung potenzieller therapeutischer Strategien beitragen können, etwa bei Vorhofflimmern oder diastolischer Herzinsuffizienz, bei denen das Vorhofmyokard

eine pathophysiologische Rolle spielt.

1.4. Bedeutung des Vorhofgewebes als experimentelles Modellsystem

Das menschliche atriale Trabekelgewebe stellt ein geeignetes und relevantes Modellsystem zur funktionellen Untersuchung kardiotoxischer Substanzen dar. Im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe wie Koronararterien-Bypassoperation (CABG) oder bei Klappeninterventionen, wird das rechte Vorhofschr. entnommen, sodass es für In-vitro-Studien zur Verfügung steht [32]. Die isometrische Kontraktionsmessung in standardisierten Organbad-Systemen ermöglicht eine detaillierte Analyse kontraktiver Eigenschaften unter definierten Bedingungen. Hierbei können sowohl die systolische Kraftentwicklung als auch die diastolische Relaxationskinetik zuverlässig erfasst werden. Durch die gezielte Applikation von pharmakologischen Substanzen lassen sich so direkte Effekte auf das kardiale Muskelgewebe quantifizieren, ohne den Einfluss von systemischen oder neurohumoralen Faktoren [33]. Die Kombination aus humanem Gewebemodell, kontrollierter Substanzexposition (z. B. Rotweineextrakt, isolierte Reinsubstanzen, Alkoholkontrolle) und exakter Kraftmessung eröffnet neue Wege zur Erforschung bioaktiver Inhaltsstoffe auf die Funktion der menschlichen Herzmuskulatur. Dabei ist das atriale Myokard nicht nur pathophysiologisch von Interesse, sondern auch experimentell vorteilhaft, da es eine homogene Struktur aufweist und ex vivo eine hohe Überlebenszeit in perfundierten Systemen besitzt [34].

1.5. Forschungslücke und Relevanz der vorliegenden Arbeit

Trotz der umfangreichen Datenlage zu den gefäßbezogenen Wirkungen von Rotwein und dessen polyphenolischen Inhaltsstoffen bleibt die Frage nach ihren direkten Effekten auf das Myokard bislang weitgehend unbeantwortet. Die vorliegende Arbeit zielt daher darauf ab, diese Forschungslücke genauer zu untersuchen. Durch die Anwendung standardisierter Organbad-Systeme soll die Wirkung von ausgewählten Inhaltsstoffen (Resveratrol, Kaffeesäure, Gallussäure) auf die isometrisch gemessene Kraftentwicklung im humanen Vorhofmyokard analysiert werden. Diese Erkenntnisse könnten die Suche nach neuen

pharmakologischen Zielstrukturen voranbringen und die Entwicklung präventiver und therapeutischer Strategien unterstützen.

2. Herzinsuffizienz

2.1. Physiologie der Herzfunktion

Die physiologische Herzfunktion basiert auf einem fein abgestimmten Zusammenspiel mechanischer, elektrischer und metabolischer Prozesse, die eine kontinuierliche und bedarfsgerechte Perfusion der Organe gewährleisten. Die Pumpleistung des Herzens hängt von vier zentralen Parametern ab:

Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz [35].

Vorlast bezeichnet den Dehnungszustand der Ventrikel am Ende der Diastole und ist abhängig vom venösen Rückstrom. Eine erhöhte Vorlast führt gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus zu einer stärkeren Kontraktion [36].

Nachlast beschreibt den Druck, gegen den das Herz in der Systole auswerfen muss. Ein erhöhter peripherer Widerstand, z. B. bei arterieller Hypertonie, kann die Nachlast steigern und somit die kardiale Arbeitslast erhöhen [37].

Kontraktilität ist die aktive Kraftentwicklung des Myokards unabhängig von Vor- und Nachlast. Sie wird durch intrazelluläre Kalziumkonzentrationen reguliert.

Positive Inotropie erhöht das Schlagvolumen und die Auswurfraction [38].

Herzfrequenz beeinflusst das Herzzeitvolumen. Eine gesteigerte Frequenz erhöht kurzfristig das Minutenvolumen, kann jedoch bei zu hoher Frequenz die diastolische Füllzeit verkürzen und die koronare Perfusion beeinträchtigen [39].

Die Erregungsleitung beginnt im Sinusknoten, wird über den AV-Knoten, das His-Bündel und die Purkinje-Fasern weitergeleitet und synchronisiert die Kontraktion beider Ventrikel [40].

Die koronare Durchblutung erfolgt vorwiegend während der Diastole. Die Autoregulation der Koronarien stellt sicher, dass der myokardiale Sauerstoffbedarf gedeckt wird. Bei erhöhtem Arbeitsbedarf, z. B. unter Belastung, steigt die koronare Perfusion über eine Vasodilatation vermittelt durch Adenosin, NO und metabolische Faktoren [41].

Schließlich ist auch die neurohumorale Regulation von zentraler Bedeutung.

Sympathikus und Parasympathikus sowie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) regulieren Herzfrequenz, Kontraktilität und Gefäßtonus [42]. Störungen dieser physiologischen Mechanismen führen zu einer verminderten Herzleistung und einer manifesten Herzinsuffizienz [42].

2.2. Herzinsuffizienz: Definition, Risikofaktoren, Diagnostik und Therapie

Definition:

“Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich nicht um eine singuläre pathologische Diagnose, sondern um ein klinisches Syndrom, das durch Kardinalsymptome (z. B. Luftnot, Knöchel-Ödeme und Müdigkeit) gekennzeichnet ist, die von bestimmten klinischen Untersuchungsbefunden begleitet sein können (z. B. erhöhter Jugularvenendruck, Rasselgeräusche über der Lunge und periphere Ödeme). Diese sind auf kardiale Strukturdefekte und/oder Funktionsstörungen zurückzuführen, die zu erhöhten intrakardialen Drücken und/oder einer unzureichenden Herzleistung in Ruhe und/oder bei Belastung führen.“ [43]

Formen der Herzinsuffizienz:

Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt in drei Formen anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion:

- HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction): LVEF \leq 40 %
- HFmrEF (Heart Failure with mildly reduced EF): LVEF 41–49 %
- HFpEF (Heart Failure with preserved EF): LVEF \geq 50 % [44]
- HFimpEF (Heart Failure with improved EF): Ausgangs-LVEF \leq 40 %, Anstieg der LVEF um \geq 10 %-Punkte und aktuelle LVEF $>$ 40 % [44]

HFpEF wird heute nicht mehr als rein kardiale Erkrankung gesehen, sondern als systemisches Syndrom mit kardialer und extrakardialer Beteiligung. Sie stellt eine besondere Herausforderung in Diagnostik und Therapie dar, da klassische Therapien der HFrEF hier meist nicht wirksam sind [45].

2.3. Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF:

Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ist eine Form der Herzinsuffizienz, bei der die Pumpfunktion des linken Ventrikels erhalten bleibt (LVEF \geq 50 %) [43]. Trotz erhaltener Ejektionsfraktion bestehen jedoch Symptome einer Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, reduzierte Belastbarkeit, periphere Ödeme oder Lungenstauung [46]. Pathophysiologisch liegt vor allem eine diastolische Dysfunktion vor, das heißt eine beeinträchtigte Füllung des linken Ventrikels durch reduzierte Relaxation und erhöhte Steifigkeit. Diese führt zu erhöhten Füllungsdrücken im linken Ventrikel, die wiederum zum venösen Stau und klinischen Symptomatik beitragen [46].

HFpEF betrifft etwa 50 % aller Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu und betrifft insbesondere ältere Menschen, Frauen sowie Patienten mit metabolischen und vaskulären Komorbiditäten [45,47].

Risikofaktoren sind:

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus Typ 2
- Adipositas
- Chronische Nierenerkrankung
- Vorhofflimmern
- Koronare Herzkrankheit
- Alter über 70 Jahre
- Weibliches Geschlecht [48,49]

Innerhalb dieses heterogenen Krankheitsbildes wird zunehmend ein Adipositasassoziierter HFpEF-Phänotyp beschrieben, der sich durch ausgeprägte metabolische Begleiterkrankungen wie Adipositas und Insulinresistenz auszeichnet. Erste Studien weisen darauf hin, dass insbesondere neuartige metabolische Therapieansätze, darunter GLP-1-Rezeptoragonisten (z. B. Semaglutid) oder duale GIP/GLP-1-Agonisten (z. B. Tirzepatid), für diese Patientengruppe von besonderer Relevanz sein könnten [50].

Die Inzidenz steigt mit der alternden Bevölkerung und führt zu einer zunehmenden

Belastung des Gesundheitssystems. Hospitalisierungen aufgrund von HFpEF sind mit einer hohen Rehospitalisierungsrate und erhöhter Mortalität verbunden [48].

Pathogenese der HFpEF:

Neben der diastolischen Dysfunktion als kardialem Hauptmerkmal spielen systemische Entzündung, endothelialer Stress, Mikroangiopathie, myokardiale Fibrose und extrakardiale Komorbiditäten eine entscheidende Rolle [47,51]. Ein pathophysiologisches Modell beschreibt die Wirkung von Komorbiditäten wie Adipositas, Hypertonie oder Diabetes auf das Endothel. Die daraus resultierende systemische Inflammation führt zu einer Dysfunktion der koronaren Mikrozirkulation, erhöhtem oxidativem Stress und konsekutiver Steifheit des Myokards durch Fibrosierung [51].

Zusätzlich können eine linksventrikuläre Hypertrophie, erhöhte Nachlast sowie eine gestörte Interaktion zwischen Herz und Lunge (z. B. pulmonale Hypertonie) zur Entstehung und Verschlechterung des klinischen Bildes beitragen [47].

Diagnostik:

Die Diagnose der HFpEF stützt sich auf drei Hauptkriterien:

1. Vorliegen von Symptomen und Zeichen der Herzinsuffizienz,
2. Erhaltene Ejektionsfraktion (LVEF \geq 50 %),
3. Objektive Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion oder strukturelle Herzerkrankung sowie erhöhte natriuretische Peptidspiegel (BNP oder NTproBNP) [49].

Zur Diagnostik kommen folgende Verfahren zum Einsatz:

- Echokardiographie: zur Beurteilung der diastolischen Funktion, linksatrialen Größe, Myokarddicke und pulmonalen Druckverhältnisse
- Labor: BNP und NT-proBNP zur Differenzierung und Verlaufsbeurteilung
- Herzkatheteruntersuchung: Zur invasiven Messung der Füllungsdrücke
- Score-Systeme: HFA-PEFF-Score und H2FPEF-Score zur standardisierten Diagnostik [43,52]

Aktuelle Therapieoptionen

Bisher gibt es keine Therapie, die bei HFpEF eine überzeugende Mortalitätsreduktion gezeigt hat. Der Therapieansatz beruht auf drei Säulen:

1.Symptomkontrolle:

- o Einsatz von Diuretika zur Entlastung bei Volumenüberladung [48,53].

2.Behandlung von Komorbiditäten:

- o Blutdruckkontrolle (z. B. mit ACE-Hemmern oder ARBs)
- o Behandlung von Diabetes, Vorhofflimmern und Adipositas
- o Kontrolle von Herzfrequenz und -rhythmus

3.Evidenzbasierte Pharmakotherapie:

- o SGLT2-Inhibitoren (z. B. Empagliflozin, Dapagliflozin): haben in Studien die Hospitalisierungsrate und kardiovaskuläre Ereignisse reduziert [53].

- o MRAs (z. B. Spironolacton): möglicher Nutzen bei bestimmten Subgruppen.

- o Betablocker sowie ACE-Hemmer/ARB: empfohlen bei Hypertonie oder koronarer Herzkrankheit, jedoch ohne spezifischen Nutzen für HFpEF [53].

- o Finerenon: Die FINEARTS-HF-Studie zeigte, dass Finerenon bei Patient:innen mit HFpEF oder HFmrEF das Risiko für kardiovaskulären Tod oder eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz signifikant senkte [54].

Metabolische Therapien bei adipösem HFpEF-Phänotyp: Die STEP-HFpEF-Studie belegte, dass Semaglutid die Symptome und die körperliche Leistungsfähigkeit von Patient:innen mit HFpEF und Adipositas verbessert [55]. In der SUMMIT Studie reduzierte Tirzepatid bei Patient:innen mit HFpEF und Adipositas signifikant kardiovaskuläre Ereignisse und verbesserte die Lebensqualität [56].

Herausforderungen bestehen in der heterogenen Pathophysiologie, der unzureichenden Wirksamkeit vorhandener Medikamente, der Polypharmazie bei Multimorbidität sowie der komplexen Diagnosestellung [45,53].

Perspektiven zur Verbesserung der Therapie

Zukünftige Entwicklungen fokussieren sich auf:

- Präzisionsmedizin: Identifikation von HFpEF-Phänotypen zur individualisierten Therapie [57]
- Entwicklung neuer Zielstrukturen: Anti-inflammatorische, anti-fibrotische und endothelprotektive Strategien
- Nichtmedikamentöse Ansätze: kontrolliertes Bewegungstraining, Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und telemedizinische Betreuung
- Frühzeitige Diagnostik: verbesserte Score-Systeme und Biomarker zur Früherkennung und Risikoabschätzung [43,49,57]

Die weitere Forschung sollte insbesondere die Differenzierung verschiedener Endotypen und deren gezielte Behandlung vorantreiben, um die prognostische Lücke in der HFpEF-Therapie zu schließen.

2.4. Problemstellung und Relevanz

Während für die systolische Herzinsuffizienz (HFrEF) inzwischen mehrere evidenzbasierte Therapien vorliegen, bleibt die Behandlung der HFpEF weiterhin unzureichend. HFpEF betrifft etwa die Hälfte aller Herzinsuffizienzpatient:innen, zeichnet sich durch hohe Hospitalisierungsraten, eine eingeschränkte Lebensqualität sowie eine vergleichbare Mortalität zur HFrEF aus [58,59]. Aktuelle Therapien zielen primär auf Symptomkontrolle und das Management von Begleiterkrankungen ab. Eine kausale, pathogenetisch fundierte Behandlung steht jedoch bislang aus [60].

Vor diesem Hintergrund rückt die Suche nach neuen therapeutischen Zielstrukturen in den Fokus. Dabei gewinnen natürliche bioaktive Substanzen wie Polyphenole eine zunehmende Bedeutung. Zahlreiche präklinische Studien deuten darauf hin, dass bestimmte Polyphenole wie Resveratrol, Gallussäure oder Kaffeesäure antiinflammatorische, antioxidative sowie endothelprotektive Wirkungen entfalten, die über klassische pharmakologische Mechanismen hinausgehen [60,61].

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob solche Verbindungen auch direkte funktionelle Effekte am menschlichen Myokard entfalten können. Die Studie nutzt vitales humanes Vorhofgewebe und klärt damit die Wirkung phenolischer Naturstoffe auf myokardiale Kontraktilität und Relaxation. Besonders relevant ist diese Fragestellung im Kontext der HFpEF. Hier besteht ein dringender Bedarf an neuen Therapieansätzen, die über die symptomatische Behandlung hinausgehen und gezielt in pathophysiologische Prozesse wie die gestörte diastolische Funktion eingreifen. Polyphenole könnten, basierend auf ersten präklinischen Hinweisen, eine solche Möglichkeit bieten, unter anderem aufgrund ihrer günstigen Wirkung auf Kalzium-Homöostase, mitochondriale Integrität und oxidativen Stress [62,63]. Die Relevanz dieser Arbeit liegt somit in der Verknüpfung eines translationalen Forschungsansatzes mit einer der größten ungelösten Fragestellungen der modernen Kardiologie. Sollte sich eine günstige Wirkung phenolischer Substanzen auf kardiale Funktion nachweisen lassen, so könnte dies eine neue, naturstoffbasierte Strategie zur Behandlung der HFpEF eröffnen. Zudem liefert die Studie wichtige Grundlagen für die Entwicklung funktioneller diätetischer Konzepte und neuer pharmakologischer Wirkstoffe im Bereich der kardioprotektiven Prävention und Therapie.

2.5. Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden experimentellen Arbeit ist es, die direkten funktionellen Effekte spezifischer phenolischer Inhaltsstoffe aus Rotwein auf das humane kardiale Gewebe unter ex-vivo-Bedingungen systematisch zu untersuchen. Im Fokus steht dabei die Frage, ob und in welchem Ausmaß diese Substanzen die mechanischen Eigenschaften des Myokards, insbesondere Kontraktilität (Inotropie) und Relaxationsfähigkeit (Lusitropie), beeinflussen können. Langfristig soll die vorliegende Arbeit dazu beitragen, ein vertieftes Verständnis der kardialen Wirkmechanismen phenolischer Naturstoffe zu schaffen und deren potenziellen Nutzen als funktionelle Substanzen im Kontext diastolischer Funktionsstörungen vor allem bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) zu bewerten. Sollte sich eine positive Modulation kardialer Kontraktions- und Relaxationsparameter durch Polyphenole nachweisen lassen, könnten diese

Substanzen perspektivisch als Grundlage für innovative Therapie- oder Präventionsstrategien dienen [64,65].

3.Material und Methoden

3.1. Gewinnung von Vorhofgewebe

Die Gewebeproben stammten aus dem rechten Vorhof von insgesamt 14 Patient:innen, die sich elektiven kardiovaskulären Eingriffen wie Koronararterien Bypass Operationen oder Klappenersatzoperationen unterzogen. Solche Operationen erfordern eine temporäre Herzstilllegung, die mittels extrakorporaler Zirkulation durch eine Herz-Lungen-Maschine ermöglicht wird [66]. Während der venösen Kanülierung über den rechten Vorhof wird das rechte Vorhofohr routinemäßig reseziert, welches für die experimentelle Analyse verwendet wurde. Die durchschnittlichen Maße der entnommenen Gewebeproben betragen etwa $2 \times 1 \times 0,5$ cm (L \times B \times T).

Alle Patient:innen wurden vor dem Eingriff ausführlich über die Studie informiert, und es wurde eine schriftliche Einwilligung zur Verwendung des Gewebes für Forschungszwecke eingeholt. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und erhielt die Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK Nr.: 31-159ex18/19 1536-2018) [67].

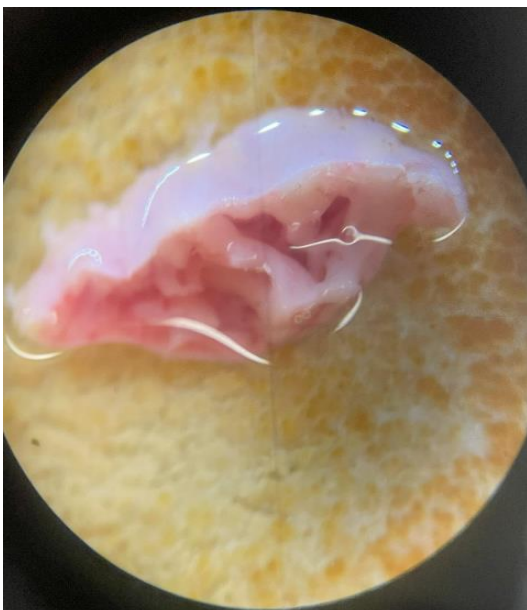


Abb.1-Rechtes Herzohr

3.2. Pufferlösungen und Gewebekonservierung

Nach der Entnahme wurde das Myokardgewebe unmittelbar in eine kalte, modifizierte Tyrode-Lösung überführt, um autolytischen Prozessen entgegenzuwirken und die physiologischen Eigenschaften der Zellen möglichst zu erhalten. Die Lösung enthielt neben den klassischen Elektrolyten zusätzlich 2,3 Butandionmonoxim (BDM), einen reversiblen Inhibitor der Myosin-ATPase. BDM verhindert spontane Kontraktionen des Herzmuskels, reduziert metabolischen Stress und trägt so wesentlich zur funktionellen Integrität der Proben bei [68–69]. Die so erreichte reversible Kardioplegie ist entscheidend für die kurzfristige Lagerung und den Erhalt der kontraktilen Eigenschaften des Gewebes [70]. Während der eigentlichen Versuchsreihen im Organbad wurde auf die Verwendung von BDM verzichtet. Stattdessen kamen frische, BDM freie Tyrode Lösungen zum Einsatz, um unter physiologisch relevanten Bedingungen die mechanischen Reaktionen des Gewebes auf die Testsubstanzen beurteilen zu können [71].

Die Zusammensetzung der verwendeten Tyrode-Lösungen wurde gemäß etablierter Protokolle angepasst (Tab. 1) und regelmäßig auf pH-Wert, Temperatur und Osmolarität kontrolliert, um optimale Versuchsbedingungen zu gewährleisten [72].

<i>Tyrode's Solution</i>		<i>BDM Solution</i>	
<i>Solid matter</i>	<i>Mass (1L)</i>	<i>Solid matter</i>	<i>Mass (1L)</i>
<i>NaCl</i>	7.422 g	<i>NaCl</i>	7.422 g
<i>NaHCO₃</i>	2.100 g	<i>2,3-BDM</i>	3.000 g
<i>Glucose</i>	2.018 g	<i>NaHCO₃</i>	2.100 g
<i>KH₂PO₄</i>	0.177 g	<i>Glucose</i>	2.018 g
<i>KCl</i>	0.172 g	<i>KH₂PO₄</i>	0.177 g
<i>MgSO₄ · 7H₂O</i>	0.148 g	<i>KCl</i>	0.172 g
<i>CaCl₂ · 2H₂O</i>	0.029 g	<i>MgSO₄ · 7H₂O</i>	0.148 g
<i>Altinsulin</i>	5 I.E.	<i>CaCl₂ · 2H₂O</i>	0.029 g

Tabelle 1: Zusammensetzung der verwendeten Pufferlösungen.

3.3. Transport des Herzohrs

Nach der chirurgischen Entfernung des rechten Herzohrs wurde das Gewebe unmittelbar in ein Gefäß mit gekühlter Tyrode-BDM Lösung überführt und für den raschen Transport ins Labor bereitgestellt. Zur Sicherung der Gewebsvitalität wurde die Lösung mit Carbogen (95 % O₂/5 % CO₂) karbonisiert, um pH-Stabilität und Sauerstoffversorgung zu gewährleisten [73,74].

3.4. Präparation des Vorhofgewebes

Im Labor erfolgte die Überführung des rechten Herzohrs in eine mit Carbogen gesättigte BDM Tyrode-Lösung. Unter dem Stereomikroskop wurden eindeutige, unverzweigte Trabekeln identifiziert und mithilfe mikrochirurgischer Instrumente atraumatisch isoliert (Vermeidung von Überdehnung und mechanischem Stress). Geeignete Streifen wurden in ein frisches, karbonisiertes Gefäß mit BDM Tyrode überführt, bis sie weiterverarbeitet werden konnten [75,76].



Abb.2- Präparierte Trabekeln aus dem rechten Herzohr

3.5. Versuchsaufbau für die Muskelstreifen Experimente

Die Experimente wurden in einem Organbad-System mit Vier Kanal Küvetten, separater Oxygenierung, Temperaturregelung und Durchflussführung durchgeführt. Der Aufbau umfasste Krafttransducer mit Brückenverstärker,

elektrischen Stimulator, Stereomikroskop sowie einen Computer mit LabChart (Version 7 Pro) zur Datenerfassung [77,78]. Die kontinuierliche Oxygenierung (Carbogen) der Badlösung erfolgte in einer getrennten Kammer, um Schwankungen von pH, Temperatur und Gasblasenartefakten zu minimieren [73,74].

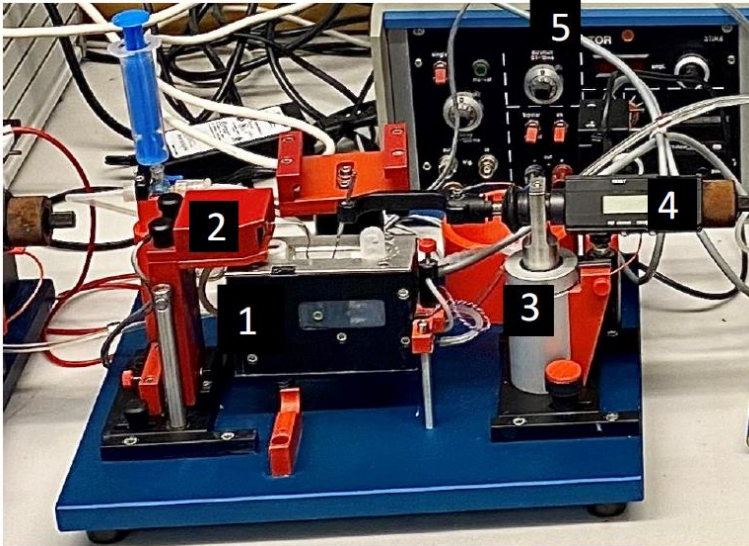


Abb.3-Experimental Setup:

1.Organbad 2.Krafttransducer 3.Elektrischer Stimulator 4.Mikrometerschraube 5.Temperaturregler

Vor Einhängen in das Organbad wurden die Trabekel in drei Spülzyklen aus der Tyrode-BDM-Lösung in BDM freie Tyrode mit Glukose überführt, um die reversible Kardioplegie aufzuheben und eine verlässliche Erregungs-Kontraktions-Kopplung zu gewährleisten [70,73]. Anschließend wurden die Trabekel an zwei Haken montiert: ein Haken war mit dem Krafttransducer verbunden (Erfassung der isometrischen Kraft), der zweite mit einer Mikrometerschraube zur Längenjustierung. Die Längenoptimierung erfolgte bis zur muskelspezifischen Maximallänge (L_{max}) entsprechend dem Frank Starling Prinzip. Danach wurde die Badlösung stufenweise auf physiologische Ca^{2+} Konzentrationen eingestellt (zweistufige Ca^{2+} Adaptation), bevor die elektrische Punktstimulation (1 Hz) begann [37,75,79,80].

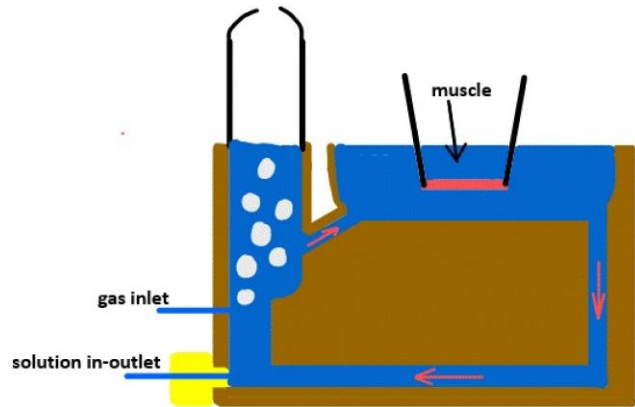


Abb.4- Schema und Foto des verwendeten Organbades mit eingespanntem Muskelpräparat

3.6. Testsubstanzen und Endkonzentrationen

Untersucht wurden Ethanol (Kontrolle), Kaffeesäure, Gallussäure, trans- und cis-Resveratrol. Alle Substanzen wurden in einer Dosisreihe von 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L appliziert; die Ethanolmenge wurde in allen Gruppen vereinheitlicht. Resveratrol Isomere unterscheiden sich in Stabilität und Bioaktivität; trans-Resveratrol gilt im Allgemeinen als stabiler und häufig biologisch potenter als das cis-Isomer, wobei kontext- und konzentrationsabhängige Effekte beschrieben sind [81,82].

3.7. Messparameter

Erhoben wurden:

- entwickelte Kraft (Developed Force)
- diastolische Spannung (Diastoloc Force)
- maximale Kontraktionsgeschwindigkeit (dF/dt_max)
- maximale Relaxationsgeschwindigkeit (dF/dt_min)
- Relaxationshalbwertszeit (RT50 %)
- Relaxationskonstante (Tau)

Die Parameter erlauben die Beurteilung inotroper und lusitroper Eigenschaften

und sind in kardiovaskulären Funktionsmessungen etabliert (u. a. RT50 % und Tau für die Relaxationskinetik) [83,84]. Messungen erfolgten vor Substanzgabe (Baseline) sowie im 10 Minuten Raster über 60 Minuten.

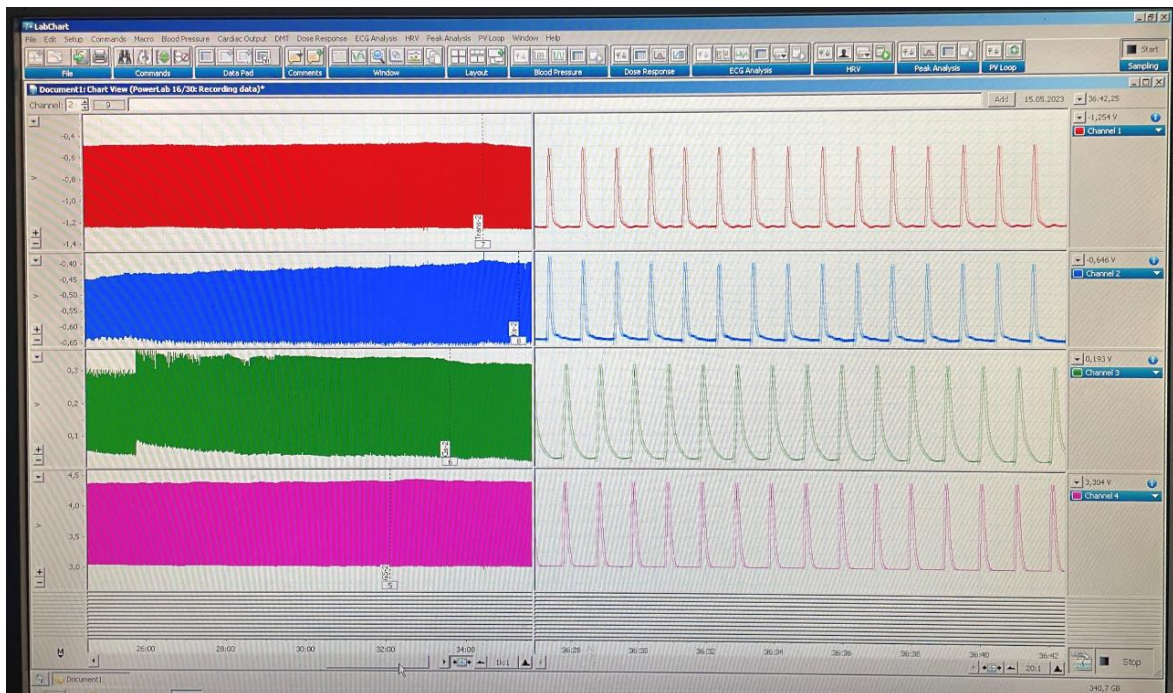


Abb.5-Messung der elektrischen Impulse während der Applikation der Substanzen

3.8. Datenaufbereitung und statistische Auswertung

Die Rohsignale sowie die Ableitungen (dF/dt) wurden in LabChart analysiert [73,75]. Für jeden Messzeitpunkt wurden pro Präparat zehn aufeinanderfolgende, gleichmäßige Kontraktionen gemittelt. Die entwickelte Kraft wurde auf die Baseline (BL) normalisiert und als %BL angegeben; die diastolische Spannung wurde in absoluten Werten berichtet. Zusätzlich wurde die Kraftänderung als Δ (Developed Force) gegenüber BL berechnet. Die anschließende Statistik erfolgte in GraphPad Prism 10.6 mittels Two-Way-ANOVA mit Messwiederholung (Faktoren: Zeit, Substanz). Post-hoc-Vergleiche zu BL sowie zwischen Gruppen wurden mit dem Dunnett-Mehrfachvergleichstest durchgeführt. Ergebnisse werden als Mittelwert \pm SEM dargestellt; ein zweiseitiger p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet [85,86].

4. Ergebnisse

Die funktionellen Effekte der getesteten polyphenolischen Substanzen wurden anhand von sechs physiologisch relevanten Parametern analysiert: entwickelte Kraft (Developed Force), diastolische Spannung (Diastolic Force), Relaxationshalbwertszeit (RT50%), maximale Relaxations- und Kontraktionsgeschwindigkeit (dF/dtmin, dF/dtmax) sowie Relaxationskonstante (Tau). Diese Parameter erlauben eine detaillierte Einschätzung sowohl der systolischen als auch der diastolischen Leistungsfähigkeit des humanen Vorhofmyokards. Alle Daten wurden als relative Veränderungen in Prozent zur jeweiligen Baseline (BL) angegeben. Die Beobachtungen wurden über einen Zeitraum von 60 Minuten nach Applikation der Substanzen vorgenommen.

4.1. Die Systolische Kraft (Developed Force)

Alle vier Polyphenole (GA, trans-, cis-Resveratrol, CA) erhöhen die entwickelte Kraft gegenüber BL dosisabhängig, während ctrl (Ethanol) mit steigender Konzentration deutlich abfällt ($\approx 80\%$ bei 10^{-5} , $\approx 70\%$ bei 10^{-4}). Das passt zum bekannten physiologischen Rundown in isolierten myokardialen Präparaten – einer unvermeidlichen Abnahme der Kraft um typischerweise 20–30 % über die Zeit auch ohne jegliche Intervention – und sollte daher nicht als spezifisch toxische Wirkung von Ethanol interpretiert werden [87].

-CA erhöhte die entwickelte Kraft signifikant vs. ctrl bei 10^{-5} und 10^{-4}

(CA 10^{-5} : $132.6\% \pm 14.6$ vs. $81.8\% \pm 5.3$, $p < 0.05$;

CA 10^{-4} : $139.4\% \pm 17.6$ vs. $67.3\% \pm 6.7$, $p < 0.01$).

-GA erhöhte die entwickelte Kraft signifikant vs. ctrl bei 10^{-6}

(GA 10^{-6} : $131.2\% \pm 10.1$ vs. ctrl $96.0\% \pm 3.7$, $p < 0.05$).

-cis war signifikant vs. ctrl bei 10^{-4}

(cis 10^{-4} : $109.5\% \pm 13.4$ vs. $67.3\% \pm 6.7$, $p < 0.05$).

-trans zeigte keinen signifikanten Unterschied vs. ctrl (Dunnett).

-ctrl fiel vs. BL signifikant ab (Row-wise in ctrl: 10^{-5} §; 10^{-4} §§).

Kurzfasit: CA zeigt das robusteste systolische Profil; GA wirkt bereits bei 10^{-6} , cis erst hochdosiert.

Polyphenole steigern in dieser Präparation die Kontraktilität; besonders Kaffeesäure wirkt robust und dosisabhängig positiv inotrop, Gallussäure bereits bei niedriger Dosis, cis-Resveratrol erst hochdosiert. Zwischen den Polyphenolen untereinander sind die Unterschiede vorsichtig zu interpretieren (Gruppen-Haupteffekt nicht signifikant); die gesicherten Effekte beziehen sich auf die Vergleiche vs. ctrl in den genannten Konzentrationen sowie auf die Abnahme in ctrl gegenüber BL.

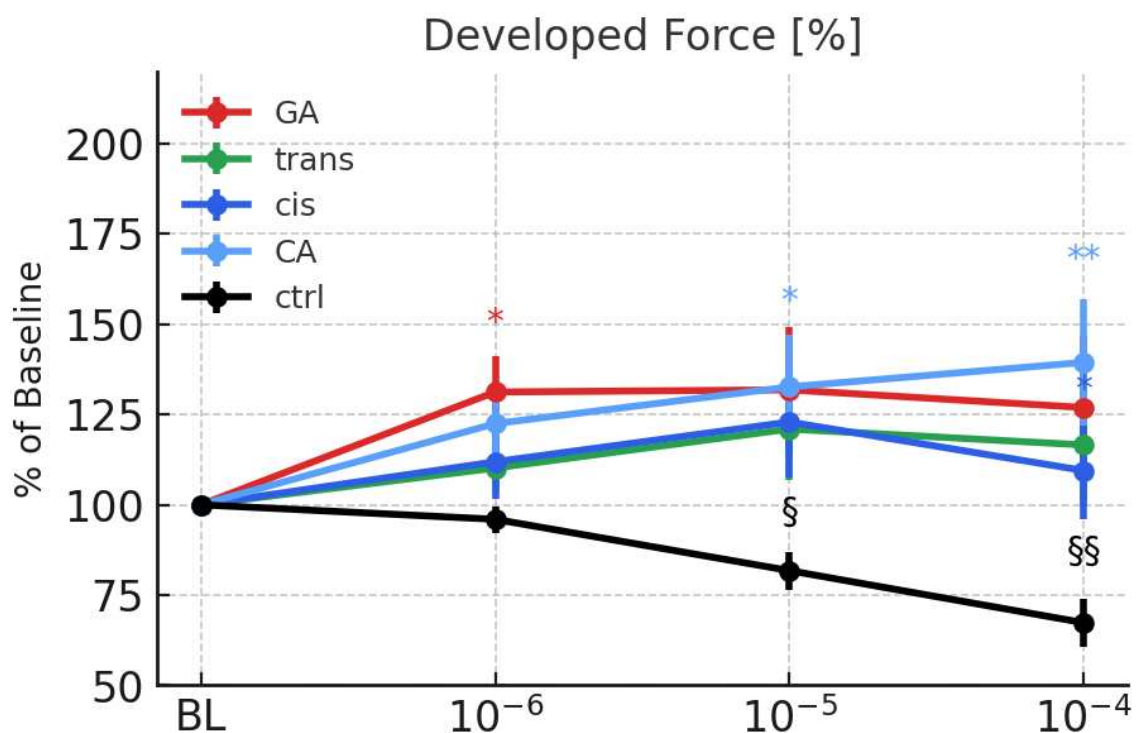


Abb. 6 Developed Force (% der Baseline) in Vorhofmuskelstreifen. Verlauf nach Applikation von Gallussäure (GA), trans-Resveratrol (trans), cis-Resveratrol (cis), Kaffeesäure (CA) und Ethanol (ctrl) bei BL, 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L. Alle Polyphenole zeigten einen dosisabhängigen Anstieg der Kontraktionskraft. Mittelwert \pm SEM (n = 7, gematcht). Statistik: Two-way RM-ANOVA (Matching: stacked; Geisser–Greenhouse), Post-hoc Dunnett. Farbige Sternchen markieren signifikante Unterschiede vs. ctrl innerhalb derselben Konzentration (* p<0,05; ** p<0,01). §/§§ kennzeichnen Unterschiede innerhalb der ctrl-Gruppe vs. BL (§ p<0,05; §§ p<0,01). Signifikante Vergleiche: 10^{-6} GA*; 10^{-5} CA*; 10^{-4} cis*, CA*; ctrl vs. BL: 10^{-5} §, 10^{-4} §§.

4.2. Die diastolische Spannung (Diastolic Force)

Die diastolische Kraft bleibt unter allen vier Polyphenolen (GA, trans-, cis-Resveratrol, CA) über alle Konzentrationen nahe der Baseline ($\approx 95\text{--}100\%$). Ethanol (ctrl) zeigt dagegen eine dosisabhängige Abnahme ($\approx 95\%$ bei 10^{-6} , $\approx 87\%$ bei 10^{-5} , $\approx 83\%$ bei 10^{-4}).

Zwischen den Substanzen vs. ctrl innerhalb derselben Konzentration ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Innerhalb der ctrl-Reihe vs. BL ist die Abnahme signifikant: 10^{-5} (§) und 10^{-4} (§§).

Die Polyphenole verändern die diastolische Spannung der Vorhoftrabekel nicht relevant; der positive Inotropie-Effekt (vgl. Developed Force) entsteht somit ohne begleitende Erhöhung des diastolischen Tons.

Die Ethanol-Kontrolle zeigt den erwarteten „Rundown“/negativen Effekt auf die diastolische Kraft, was die Stabilität der Polyphenol-Bedingungen zusätzlich unterstreicht.

Die diastolische Kraft ist durch GA, trans, cis und CA praktisch unbeeinflusst; nur Ethanol reduziert sie signifikant gegenüber BL. Das spricht dafür, dass die beobachtete Kraftsteigerung durch Polyphenole systolisch (Kontraktionskomponente) vermittelt wird, ohne die passive Spannung zu erhöhen.

-Zwischen Polyphenolen und ctrl bestanden keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Konzentrationsstufen.

-Innerhalb der ctrl-Reihe nahm die Diastolic Force vs. BL signifikant ab:

(ctrl 10^{-5} : $86.8\% \pm 12.2$ vs. BL $100\% \pm 0.0$, §;

ctrl 10^{-4} : $82.7\% \pm 14.7$ vs. $100\% \pm 0.0$, §§).

Kurzfasit: Die Polyphenole erhöhen die systolische Kraft ohne begleitende Tonussteigerung; der Abfall in ctrl entspricht dem erwarteten Rundown.

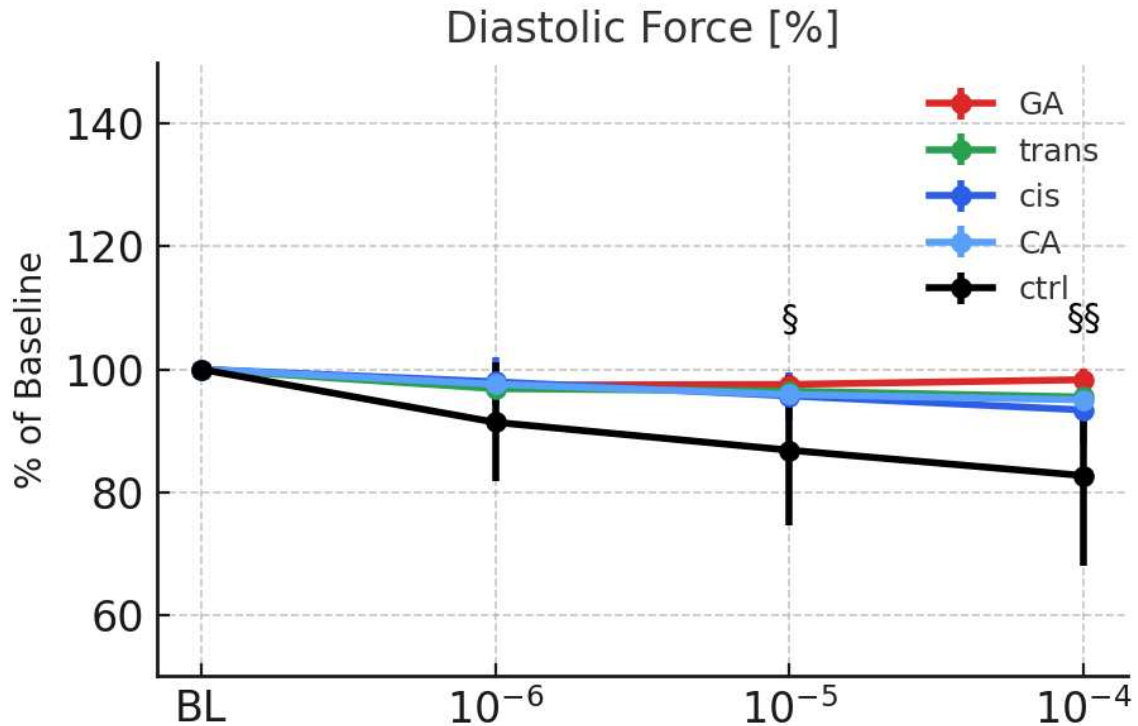


Abb. 7 Diastolic Force (% der Baseline) in Abhängigkeit von Konzentration und Gruppe. Mittelwert \pm SEM (n = 7, gematcht) für GA (rot), trans (grün), cis (blau), CA (hellblau) und ctrl (schwarz) bei BL, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ mol/L. Statistik: Two-way RM-ANOVA (Matching: stacked; Geisser–Greenhouse); in der Darstellung sind nur die innerhalb der ctrl-Gruppe durchgeführten Vergleiche vs. BL gezeigt (§ p<0,05; §§ p<0,01); zwischen-gruppen-Vergleiche vs. ctrl waren nicht signifikant.

4.3. RT50% – Relaxationshalbwertszeit

Die Zeit bis 50 % Relaxation (RT50) bleibt in allen Gruppen nahe an der Baseline.

GA: praktisch flach (\approx 98–101 %).

trans: leichter Anstieg bis 10⁻⁴ (\approx 106–110 %).

cis/CA: bei 10⁻⁶–10⁻⁵ kürzere RT50 (\approx 87–93 %), bei 10⁻⁴ leichte Rückkehr Richtung BL.

ctrl: um 100 % mit kleiner Welle bei 10⁻⁵.

Die numerischen Trends (trans: Tendenz zur Verlängerung, cis/CA: Tendenz zur Verkürzung bei niedrigen Dosen) erreichen keine statistische Evidenz. Insgesamt spricht das dafür, dass die Relaxationskinetik im Halbzeitpunkt durch die Polyphenole nicht robust verändert wird. Das fügt sich zur Befundlage aus dF/dt_{min} (nur punktuelle Effekte) und Diastolic Force (nahe BL): die beobachtete Kontraktilitätssteigerung (Developed Force) erfolgt ohne konsistente Änderungen

der Relaxations-Halbzeit.

-Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (alle $p > 0.15$).

Kurzfasit: RT50 zeigt Trends ohne statistische Evidenz.

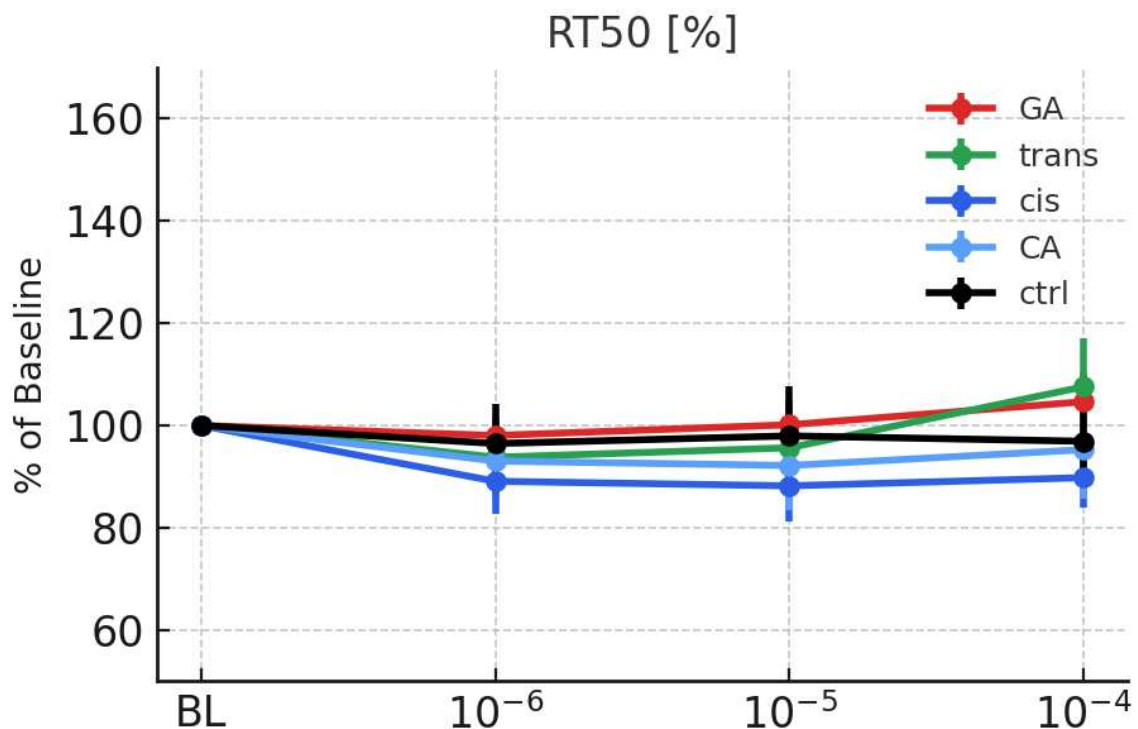


Abb. 8 RT50 (% der Baseline) in Abhängigkeit von Konzentration und Gruppe. Mittelwert \pm SEM ($n = 7$, gematcht) für GA (rot), trans (grün), cis (blau), CA (hellblau) und ctrl (schwarz) bei BL, 10^{-6} , 10^{-5} und 10^{-4} mol/L. RT50% bezeichnet die Zeit bis zur Hälfte der maximalen Relaxation nach einem Kontraktionszyklus. Statistik: Two-way RM-ANOVA (Matching: both factors; Geisser–Greenhouse)

4.4. dF/dt_{min}

Alle vier Polyphenole erhöhen die maximale negative Kontraktionsrate (dF/dt_{min}) gegenüber BL – also eine schnellere Relaxation (Werte $>100\%$). CA zeigt den größten, über die Dosis zunehmenden Effekt ($\approx 115\% \rightarrow \approx 125\% \rightarrow \approx 130\%$). GA, trans und cis steigen moderat an ($\approx 110\text{--}120\%$). Die Ethanol-Kontrolle fällt konzentrationsabhängig deutlich ab ($\approx 110\%$ bei $10^{-6} \rightarrow \approx 95\%$ bei $10^{-5} \rightarrow \approx 76\%$ bei 10^{-4}). Interaktion Gruppe \times Konzentration sowie der Konzentrations-Haupteffekt sind signifikant; der reine Gruppeneffekt ist nicht signifikant.

Post-hoc (Dunnett vs. ctrl): CA bei 10^{-4} ist signifikant höher als ctrl (*).

Innerhalb der Gruppe vs. BL (row-wise): GA bei 10^{-6} ist signifikant (#, rot).

Weitere Vergleiche erreichen nach Korrektur keine Signifikanz.

Kaffeensäure wirkt am stärksten lusitrop (beschleunigte Relaxation) und übertrifft ctrl bei hoher Dosis signifikant. Gallussäure zeigt einen frühen Effekt (10^{-6} vs. eigene BL), ohne klaren zusätzlichen Zugewinn bei höheren Dosen.

trans und cis verlaufen konsistent positiv, bleiben aber im Dunnett-Vergleich vs. ctrl nicht signifikant. Der Abfall unter Ethanol bestätigt die Empfindlichkeit des Parameters und unterstreicht, dass die beobachteten Verbesserungen den

Polyphenolen zuzuschreiben sind. dF/dtmin nimmt unter Polyphenolen zu (schnellere Relaxation); CA zeigt den robustesten, GA einen früh einsetzenden Effekt, während trans/cis numerisch positiv, aber statistisch nicht gesichert sind.

-CA war signifikant höher als ctrl bei 10^{-4}

(CA 10^{-4} : $122.4 \% \pm 10.4$ vs. ctrl $76.0 \% \pm 10.8$, $p < 0.05$).

-GA war innerhalb der Gruppe vs. BL bereits bei 10^{-6} erhöht

(GA 10^{-6} : $116.1 \% \pm 5.0$ vs. BL $100 \% \pm 0.0$, #).

-trans und cis zeigten positive Trends, erreichten vs. ctrl aber keine Signifikanz.

Kurzfasit: CA wirkt am stärksten lusitrop (10^{-4}); GA zeigt einen frühen withingroup-Effekt (10^{-6}).

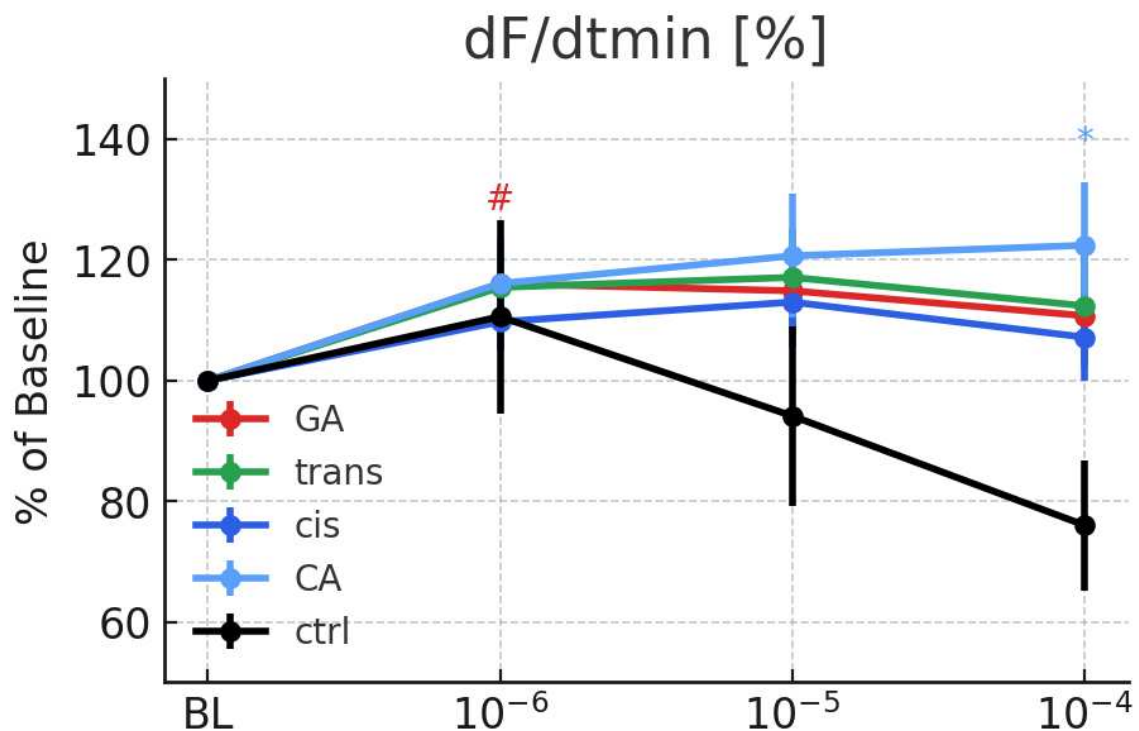


Abb. 9 dF/dtmin (% der Baseline) in Abhängigkeit von Konzentration und Gruppe. Mittelwert \pm SEM (n = 7, gematcht) bei BL, 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L. Statistik: Two-way RM-ANOVA (Matching: stacked;

Geisser–Greenhouse) mit Dunnett-Post-hoc. Symbole: farbige * = signifikant vs. ctrl innerhalb derselben Konzentration (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$); #p = signifikant innerhalb derselben Gruppe vs. BL. Signifikante Vergleiche: vs. ctrl: CA 10^{-4} *; vs. BL (innerhalb der Gruppe): GA 10^{-6} #p.

4.5. dF/dtmax

Alle Polyphenole erhöhen dF/dtmax gegenüber BL deutlich (schnellere Kraftentwicklung/positiv inotrope Dynamik), während Ethanol (ctrl) dosisabhängig abfällt.

trans und CA waren signifikant vs. ctrl bei 10^{-5} :

(trans 10^{-5} : $130.4 \% \pm 13.1$ vs. $86.5 \% \pm 6.3$, $p < 0.05$;

CA 10^{-5} : $123.3 \% \pm 9.8$ vs. $86.5 \% \pm 6.3$, $p < 0.05$).

Bei 10^{-4} waren GA, trans, cis und CA signifikant vs. ctrl:

(GA 10^{-4} : $129.1 \% \pm 16.5$ vs. $72.5 \% \pm 6.1$, $p < 0.05$;

trans 10^{-4} : $129.5 \% \pm 16.5$ vs. $72.5 \% \pm 6.1$, $p < 0.05$;

cis 10^{-4} : $105.0 \% \pm 8.9$ vs. $72.5 \% \pm 6.1$, $p < 0.05$;

CA 10^{-4} : $127.9 \% \pm 11.3$ vs. $72.5 \% \pm 6.1$, $p < 0.01$).

ctrl nahm vs. BL bei 10^{-4} signifikant ab (§§).

Kurzfasit: Deutliche, dosisabhängige Verbesserung der systolischen Kinetik; stärkste Evidenz für CA und trans, cis erst bei hoher Dosis

Die Konzentration und Interaktion Gruppe×Konzentration sind signifikant; die gesicherten Post-hoc-Vergleiche vs. ctrl:

– 10^{-5} : trans*, CA*.

– 10^{-4} : GA*, trans*, cis*, CA**.

ctrl vs. BL: Abnahme bei 10^{-4} §§.

dF/dtmax bildet die Geschwindigkeit der Kraftentwicklung ab. Die Daten zeigen eine klare, dosisabhängige Verbesserung der systolischen Kinetik unter Polyphenolen, mit den stärksten Effekten für CA und trans (bereits bei 10^{-5} signifikant vs. ctrl) und einem frühen, hohen Peak unter GA. cis benötigt eine hohe Dosis (10^{-4}) für einen signifikanten Unterschied vs. ctrl. Der deutliche Abfall unter Ethanol (ctrl) bestätigt die Empfindlichkeit des Parameters und kontrastiert die polyphenolinduzierten Verbesserungen.

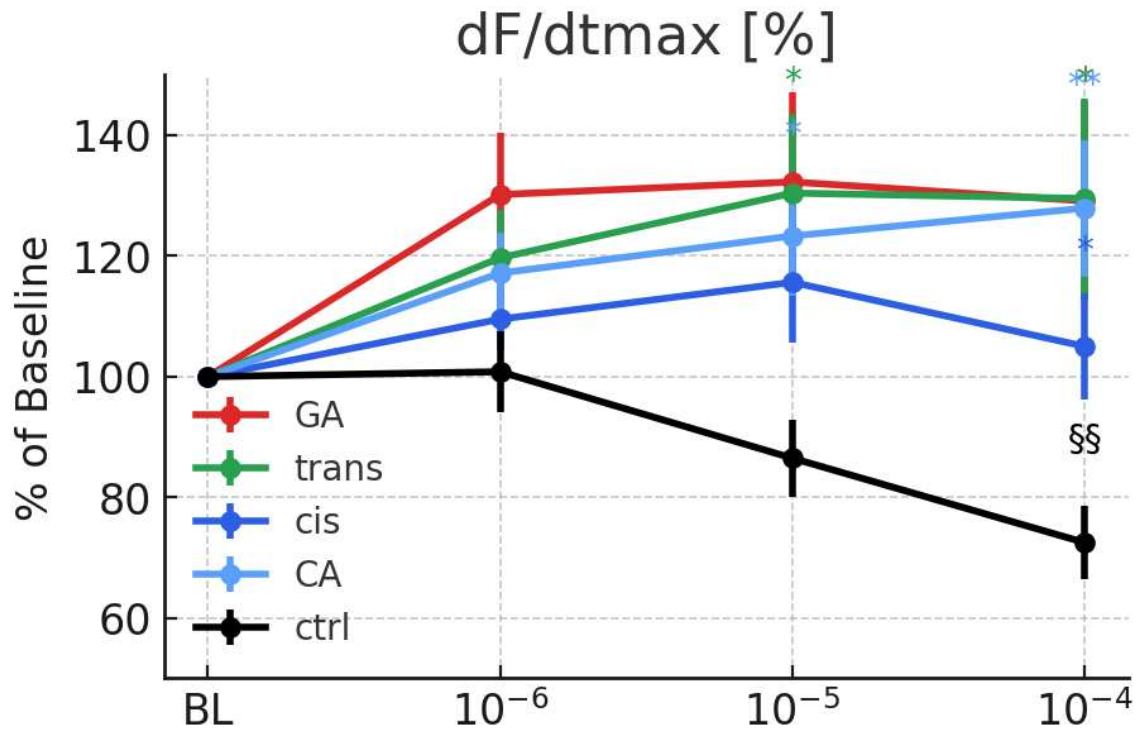


Abb. 10 dF/dtmax (% der Baseline) in Abhängigkeit von Konzentration und Gruppe. Mittelwert \pm SEM (n = 7, gematcht) bei BL, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ mol/L. Statistik: Two-way RM-ANOVA (Matching: stacked; Geisser–Greenhouse) mit Dunnett-Post-hoc. Signifikante Vergleiche vs. ctrl: 10⁻⁵ trans*, CA*; 10⁻⁴ GA*, trans*, cis*, CA**. Innerhalb ctrl vs. BL: 10⁻⁴ §§.

4.6. Tau

Über alle Gruppen liegt Tau im Bereich $\approx 45\text{--}60$ ms (CA höher: $\sim 65\text{--}75$ ms zu BL). Zwischen BL und 10⁻⁶–10⁻⁵ sieht man eine leichte Verkürzung (schnellere Entspannung), bei 10⁻⁴ divergieren die Verläufe moderat: trans nimmt zu ($\approx 68\text{--}82$ ms), cis zeigt ein Minimum um 10⁻⁵ (~ 49 ms) und steigt geringfügig zurück; GA und ctrl bleiben nahezu flach; CA ist insgesamt höher, mit kleiner Abnahme bis 10⁻⁵.

Die Statistik ergibt:

Reihenfaktor (Konzentration) signifikant ($p \approx 0,033$); Gruppenfaktor und Interaktion nicht signifikant. Entsprechend keine Post-hoc-Marker vs. ctrl.

Insgesamt spricht das Muster für eine geringgradige, konzentrationsabhängige Verkürzung von Tau bis $\sim 10^{-5}$ (schnellere Entspannung), ohne belastbare substanzspezifische Unterschiede. Das passt zur RT50-Analyse (keine signifikanten Effekte) und ergänzt dF/dtmin: Dort zeigen sich punktuell signifikante

Verbesserungen der Relaxationsrate (v. a. CA bei 10^{-4}), während die exponentielle Zeitkonstante Tau nur moderat und nicht substanzspezifisch beeinflusst wird. Nur der Konzentrationseffekt war signifikant (Verkürzung bis $\sim 10^{-5}$); keine substanzspezifischen Gruppen- oder Interaktionseffekte → keine post-hoc-Marker vs. ctrl. Die gruppenweisen Mittelwerte lagen in einem ähnlichen Bereich (z. B. trans 10^{-4} : $80.4 \text{ ms} \pm 10.1$; GA 10^{-4} : $56.4 \text{ ms} \pm 3.9$; ctrl 10^{-4} : $58.9 \text{ ms} \pm 3.7$), ohne signifikante Unterschiede vs. ctrl.

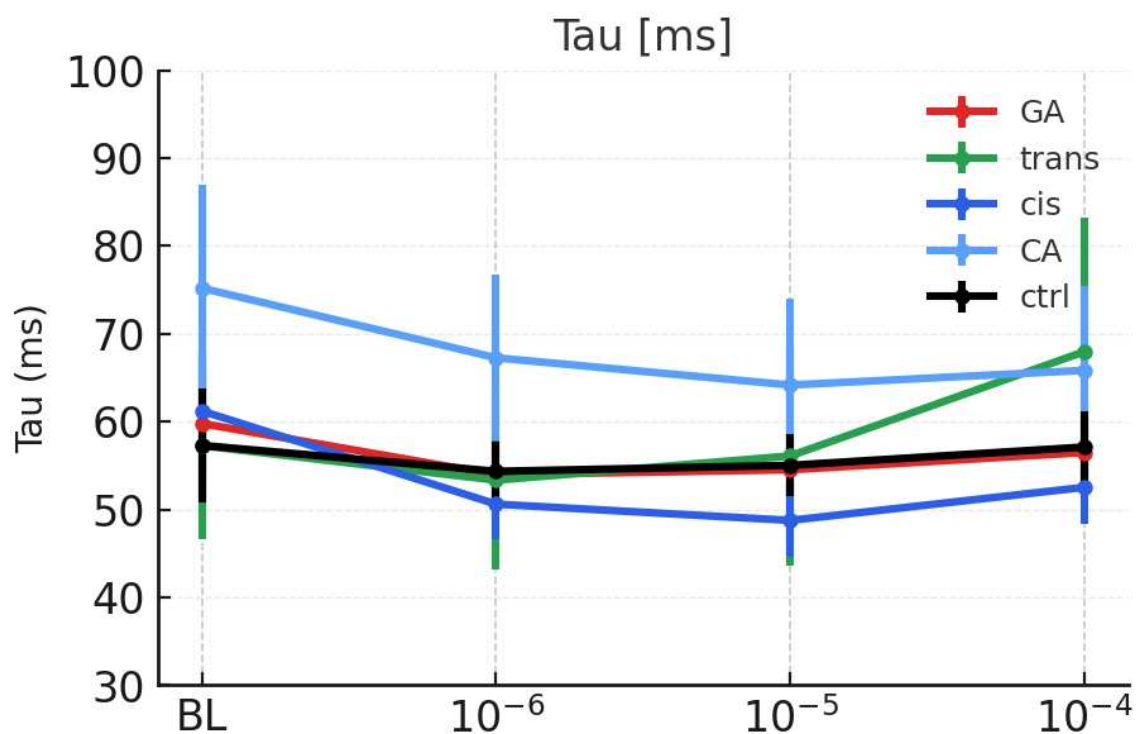


Abb. 11 Tau (ms) in Abhängigkeit von Konzentration und Gruppe. Mittelwert \pm SEM (n = 7, gematcht) bei BL, 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L. Statistik: Two-way RM-ANOVA (Matching: stacked; Geisser–Greenhouse). Nur der Reihenfaktor (Konzentration) war signifikant ($p=0,033$); Gruppen- und Interaktionseffekte waren nicht signifikant. Post-hoc-Vergleiche vs. ctrl wurden nicht markiert.

4.7. Zusammenfassung der Ergebnisse

• **Kontraktilität (Developed Force).** Alle Polyphenole außer trans-Resveratrol zeigen dosisabhängige Zunahmen; CA ist insgesamt am robustesten.

Signifikant vs. ctrl (Dunnett):

• GA 10^{-6} : 131.2 % \pm 10.1 vs 96.0 % \pm 3.7, $p < 0.05$

• CA 10^{-5} : 132.6 % \pm 14.6 vs 81.8 % \pm 5.3, $p < 0.05$

• cis 10^{-4} : 109.5 % \pm 13.4 vs 67.3 % \pm 6.7, $p < 0.05$

• CA 10^{-4} : 139.4 % \pm 17.6 vs 67.3 % \pm 6.7, $p < 0.01$

ctrl vs. BL (row-wise): \downarrow bei 10^{-5} (§) und 10^{-4} (§§).

• **Diastolische Kraft (Diastolic Force).** Unter allen Polyphenolen ~ 95 – 100 % BL \rightarrow keine relevante Tonuserhöhung; zwischen Gruppen vs. ctrl keine Signifikanz. ctrl nimmt dosisabhängig ab (10^{-5} : 86.8 % \pm 12.2 vs 100.0 % \pm 0.0, §; 10^{-4} : 82.7 % \pm 14.7 vs 100.0 % \pm 0.0, §§).

• **Relaxationshalbzeit (RT50).** Numerische, aber nicht signifikante Veränderungen (alle $p > 0.15$); keine Post-hoc-Marker.

• **Relaxationsrate (dF/dtmin).** Polyphenole \uparrow (schnellere Relaxation); signifikant vs. ctrl für CA 10^{-4} : 122.4 % \pm 10.4 vs 76.0 % \pm 10.8, $p < 0.05$. Within-group (vs. BL): GA 10^{-6} : 116.1 % \pm 5.0 vs 100.0 % \pm 0.0, #. trans/cis: positive Trends, aber nicht signifikant vs. ctrl. ctrl fällt dosisabhängig.

• **Kontraktionsrate (dF/dtmax).** Deutliche, dosisabhängige Zunahme; signifikant vs. ctrl:

• 10^{-5} : trans 130.4 % \pm 13.1 vs 86.5 % \pm 6.3, $p < 0.05$; CA 123.3 % \pm 9.8 vs 86.5 % \pm 6.3, $p < 0.05$

• 10^{-4} : GA 129.1 % \pm 16.5 vs 72.5 % \pm 6.1, $p < 0.05$; trans 129.5 % \pm 16.5 vs 72.5 % \pm 6.1, $p < 0.05$; cis 105.0 % \pm 8.9 vs 72.5 % \pm 6.1, $p < 0.05$; CA 127.9 % \pm 11.3 vs 72.5 % \pm 6.1, $p < 0.01$

ctrl sinkt (10^{-4} §§).

• **Zeitkonstante Tau.** Nur Konzentrationseffekt signifikant (leichte Verkürzung bis 10^{-5}); kein Gruppen-/Interaktionseffekt → keine Post-hoc-Marker.

Gesamtinterpretation. Polyphenole verbessern die Systole (\uparrow Developed Force, \uparrow dF/dt_{max}) und punktuell die Relaxationsdynamik (\uparrow dF/dt_{min}), ohne die diastolische Spannung zu erhöhen. CA liefert das konsistent stärkste Profil; GA wirkt früh, cis benötigt hohe Dosen, trans ist v. a. in dF/dt_{max} wirksam. Der konzentrationsabhängige Abfall der Ethanol-Kontrolle bestätigt die Sensitivität des Modells und stützt die Zuschreibung der Verbesserungen an die Polyphenole.

5. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse belegen, dass spezifische phenolische Inhaltsstoffe des Rotweins substanzabhängige Effekte auf das kontraktile Verhalten humanen Vorhofmyokards ausüben. Insgesamt zeigen die Polyphenole positive inotrope und selektiv lusitrope Tendenzen, wobei sich Kaffeesäure (CA) am robustesten darstellt, Gallussäure (GA) bereits bei niedriger Dosis reagiert, cis-Resveratrol Effekte erst in hoher Dosis zeigt und trans-Resveratrol vor allem die Kontraktionsrate (dF/dt_{max}) steigert. Diese Befunde stehen im Einklang mit präklinischer Literatur zu kardioprotektiven Wirkungen polyphenolischer Substanzen, insbesondere Resveratrol [88,89].

Systole. Die Zunahme der entwickelten Kraft (Developed Force) war für mehrere Substanzen statistisch gesichert (Dunnett vs. ctrl). Zum Beispiel:

- GA 10^{-6} : $131.2 \% \pm 10.1$ vs $96.0 \% \pm 3.7$, $p < 0.05$
- CA 10^{-4} : $139.4 \% \pm 17.6$ vs $67.3 \% \pm 6.7$, $p < 0.01$.

Parallel dazu stieg die maximale positive Kontraktionsrate (dF/dt_{max}) deutlich und dosisabhängig an; signifikant vs. ctrl:

- 10^{-5} : trans $130.4 \% \pm 13.1$ vs $86.5 \% \pm 6.3$, $p < 0.05$;
- 10^{-4} : GA $129.1 \% \pm 16.5$ vs $72.5 \% \pm 6.1$, $p < 0.05$;

Diese Muster sprechen für eine verbesserte systolische Kinetik unter Polyphenolen. Mechanistisch kommen – in Übereinstimmung mit der Literatur – eine veränderte intrazelluläre Ca^{2+} -Verfügbarkeit und/oder eine gesteigerte Myofilament-Sensitivität in Betracht (z. B. SR-Freisetzung über RyR, SIRT1-vermittelte Effekte, antioxidative Mechanismen) [37,90–93]. Direkte Signalwegmessungen wurden in dieser Arbeit nicht vorgenommen; entsprechende Mechanismen werden daher hypothetisch diskutiert.

Diastole. Die diastolische Kraft blieb unter allen Polyphenolen nahe Baseline (~ 95 – 100%), d. h. es kam nicht zu einer relevanten Tonuserhöhung; die Ethanol-Kontrolle (ctrl) nahm dagegen dosisabhängig ab. Bei den zeitabhängigen Relaxationsparametern zeigte RT50 lediglich numerische Veränderungen ohne Signifikanz (alle $p > 0.15$). Tau wies einen Konzentrationseffekt (Verkürzung bis $\sim 10^{-5}$) ohne substanzspezifische Unterschiede auf. Für die maximale negative Kontraktionsrate (dF/dt_{min}) lagen punktuelle lusitrope Effekte vor: CA 10^{-4} war vs.

ctrl signifikant ($122.4 \% \pm 10.4$ vs $76.0 \% \pm 10.8$, $p < 0.05$), GA 10^{-6} erreichte vs. eigener BL Signifikanz ($116.1 \% \pm 5.0$ vs $100.0 \% \pm 0.0$, #); weitere Vergleiche nicht. Insgesamt deuten die Daten somit eher auf systolische Verbesserungen mit selektivem diastolischem Beitrag (dF/dt_{min}) hin, ohne konsistente RT50/Tau-Effekte. Substanzvergleich. Ein direkter Rangvergleich ist aufgrund des nicht signifikanten Gruppen-Haupteffekts vorsichtig zu interpretieren. Die stärksten und konsistentesten Effekte zeigten sich für CA, frühe Effekte für GA; trans war v. a. in dF/dt_{max} wirksam und cis benötigte hohe Dosen. Unterschiedliche Wirkmuster sind plausibel durch Stereochemie, Lipophilie und Zielstruktur-Affinitäten; für Resveratrol ist eine Stereospezifität gut belegt [81,82,96].

Ethanol als Kontrolle. Im Gegensatz zu den Polyphenolen zeigte Ethanol überwiegend depressive Effekte (Abnahme von Kraft und Ratenparametern), was die Hypothese stützt, dass kardioprotektive Befunde des moderaten Rotweinkonsums primär auf Polyphenole und nicht auf Ethanol zurückzuführen sind [97,98]; damit fügt sich der Befund in den Kontext des „French Paradox“ [2]. Modellstärke und Limitationen. Die Nutzung vitalen humanen Vorhofgewebes erhöht die translationale Relevanz gegenüber Tiermodellen [99]. Limitationen betreffen Gewebeverfügbarkeit, interindividuelle Variabilität (Alter, Komorbiditäten, Medikation) und ex-vivo-Bedingungen ohne systemische Regulation; die genannten Mechanismen bleiben hypothesenbildend und sollten in Folgestudien direkt geprüft werden.

5.1. Klinische Relevanz und mögliche therapeutische Implikationen

-Diastolische Dysfunktion/HFpEF: Hinweise auf verbesserte Relaxationsdynamik ergeben sich primär aus dF/dt_{min} (CA 10^{-4} vs. ctrl *; GA 10^{-6} vs. BL #), während RT50 keine, und Tau nur konzentrationsabhängige, nicht substanzspezifische Effekte zeigte. Das stützt vorsichtig die Hypothese, dass ausgewählte Polyphenole die Diastole günstig beeinflussen könnten, ein klinisch relevantes Ziel bei HFpEF [9,45,51], erfordert jedoch Bestätigung in gezielten Studien (z. B. SERCA/PLB-Analysen, Ca^{2+} -Transienten) [91,94,95].

-Präventive Anwendung: Antioxidative/antiinflammatorische Eigenschaften von GA/Resveratrol sind gut dokumentiert [27,100]. Die in dieser Arbeit

nachgewiesene systolische Funktionsverbesserung (Developed Force, dF/dt_{max}) und selektive lusitrope Hinweise legen nahe, polyphenolreiche Ernährung oder standardisierte Supplemente bei Risikopatient:innen prüfend einzusetzen – unter klinischer Evidenzsicherung (Konzept „cardiovascular nutraceuticals“) [101].

-Sekundärprävention bei KHK: Die Daten sprechen für alkoholfreie

Polyphenolstrategien: epidemiologisch assoziierte Vorteile von Wein scheinen eher polyphenolvermittelt zu sein [2,98,102]. Damit lassen sich potenzielle Nutzen ohne alkoholassoziierte Risiken adressieren.

-Drug Discovery: Die substanzspezifischen Profile (CA > GA früh > trans in dF/dt_{max} > cis hochdosiert) deuten auf verwertbare Struktur-Wirkungs-Beziehungen hin; die Polyphenole eignen sich als Lead-Strukturen für kardiotope Wirkstoffe (z. B. SIRT1/AMPK/NO-Achse) [81,90].

-Differenzierung Alkohol vs. Polyphenole: Die negativen Effekte von Ethanol in unserem Modell unterstreichen die Notwendigkeit, Nutzen-Risiko in der Patientenaufklärung klar zu trennen: Nutzen \neq Alkohol, sondern Polyphenole [97,98].

-Translationales Testsystem: Das human-ex-vivo-Vorhofmodell ist für die präklinische Prüfung polyphenolbasierter Therapeutika geeignet und sollte standardisiert weiterentwickelt werden [103,104]

5.2. Stärken und Limitationen der Studie

Stärken:

1. Verwendung von vitalem humanem Herzgewebe.

Viele experimentelle Ansätze stützen sich auf Tiermodelle; die Übertragbarkeit auf den Menschen ist limitiert [105]. Durch die Verwendung menschlichen Gewebes steigt die klinische Relevanz; Unterschiede in Elektrophysiologie und Kalziumkinetik werden berücksichtigt [106].

2. Etablierte und kontrollierte ex vivo Vorhofmuskelpräparation.

Die isolierte Muskelstreifenpräparation ist ein etabliertes Modell zur Untersuchung isometrischer Kraftentwicklung unter standardisierten Bedingungen [107].

3. Multiparametrisches funktionelles Messdesign.

Neben der entwickelten Kraft wurden diastolische Spannung, RT50 %/Tau und dF/dt_{max} bzw. dF/dt_{min} erhoben. Dies erlaubt eine differenzierte Bewertung systolischer und diastolischer Effekte [83].

4. Substanzspezifische Testung über einen Dosisbereich (10^{-6} – 10^{-4} mol/L) sowie Ethanol als Negativkontrolle zur klaren Abgrenzung alkoholbedingter Effekte.

5. Translationale Relevanz und klinische Anschlussfähigkeit.

Die Ergebnisse liefern eine rationale Basis für weiterführende präklinische und klinische Studien in Prävention und Therapie [104].

Limitationen:

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist durch das ex-vivo-Design begrenzt, da systemische Regulationsmechanismen (endokrine, parakrine, neuronale Einflüsse) fehlen [108]. Die Fallzahl ist begrenzt, und die ausgeprägte interindividuelle Heterogenität (Alter, Komorbiditäten, Medikation) reduziert die Teststärke insbesondere für Subgruppenanalysen [109]. Zudem handelt es sich um Kurzzeitbeobachtungen ohne Erfassung potenzieller Langzeiteffekte wie strukturelles Remodeling oder prooxidative Spätfolgen [110]. Begleitende molekularbiologische Messungen (z. B. SIRT1, eNOS, SERCA2a, Phospholamban sowie Marker oxidativen Stresses) wurden nicht durchgeführt, sodass mechanistische Schlussfolgerungen nur indirekt möglich sind [111]. Schließlich ist die klinische Relevanz der eingesetzten Konzentrationen unklar, da Bioverfügbarkeit, Metabolismus und zu erwartende Gewebespiegel im Menschen nicht direkt abgebildet werden. Vor diesem Hintergrund sind die Befunde primär als pharmakodynamischer Wirksamkeitsnachweis im ex-vivo-Modell zu interpretieren [112].

5.3. Ausblick

Die vorliegenden ex-vivo-Befunde legen einen translationalen Entwicklungsplan nahe, der von der in-vivo-Validierung über die mechanistische Aufklärung und Formulierungsoptimierung bis hin zu frühen klinischen Prüfungen reicht. Zentrale Arbeitspakete:

1. In-vivo-Validierung in Tiermodellen.

Prüfung in relevanten Modellen (HFpEF, Drucküberlastung/TAC, Myokardinfarkt) mit standardisierten funktionellen Endpunkten: systolische/diastolische Funktion (Echokardiographie inkl. Speckle-Tracking/GLS; Druck-Volumen-Schleifen; dP/dt), Remodeling (Fibrose, Hypertrophie, Kapillardichte), Rhythmuslast (Telemetrie) sowie Überleben. Parallel PK/PD-Profilierung (Bioverfügbarkeit, Gewebedistribution, Metaboliten), Dosis-Wirkungs-Beziehungen, Toxikologie und Sicherheitsmarker (Leber, Niere, QTc, Blutdruck). Randomisierte, verblindete Designs mit vordefinierten Abbruchkriterien erhöhen die Evidenzqualität [113,114].

2. Molekulare Charakterisierung der Signalwege.

Systematische Analysen der vermuteten Achsen (SIRT1/PGC-1 α , AMPK, eNOS; Ca²⁺-Handling via SERCA2a/RyR2/NCX): Western Blot/IHC, qPCR, RNA-seq (ggf. Single-Cell), Proteomik/Phosphoproteomik. Ergänzend: Redox-Biomarker (z. B. Lipidperoxidationsprodukte), mitochondriale Atmung (Seahorse), Ca²⁺-Imaging in Kardiomyozyten. Netzwerk- und Pfadanalysen integrieren Multi-Omics-Daten mit der funktionellen Phänotypisierung [115,116].

3. Optimierung von Wirkstoffkandidaten und Formulierungen.

Strukturmodifikationen (z. B. Pterostilben, Prodrugs), galenische Ansätze (Nano-/Mikroträger, Liposomen, Cyclodextrin-Einschlüsse) und kontrollierte Freisetzung zur Steigerung der oralen Bioverfügbarkeit und Zielgewebespiegel. Frühzeitige ADME-Profilierung (Caco-2-Permeation, mikrosomale Stabilität, CYP/Transporter-Interaktionen) sowie skalierbare,

reproduzierbare Herstellungsverfahren (GMP-Kompatibilität) [117,118].

4. Pilotstudien am Menschen (Phase I/II).

Phase I: randomisiert, placebokontrolliert, Dosissteigerung; Sicherheit, Verträglichkeit, PK, QTc-Bewertung. Phase IIa in definierten Risikokollektiven (z. B. HFpEF): Endpunkte u. a. diastolische Funktion (E/e', LA-Index), Myokarddeformation (GLS), Belastbarkeit (VO₂peak/CPET, 6-MWT), NT-proBNP, endotheliale Funktion (FMD), 24-h-Blutdruck. Stratifizierung nach Komorbiditäten/Medikation, Compliance-Monitoring, präregistrierte Analysepläne und angemessene Powerkalkulationen sichern die Aussagekraft [119].

5. Ausweitung der Gewebe- und Krankheitsmodelle.

Untersuchungen in ventrikulären Präparaten (LV-Trabekel) und pathologisch verändertem Gewebe (fibrotisch/ischämisch remodeliert) zur Prüfung der Übertragbarkeit und Heterogenität der Effekte (Alter, Geschlecht, Diabetes, Hypertonie) [120].

6. Vergleich mit etablierten Pharmaka und Kombinationsstrategien.

Head-to-head-Vergleiche gegen etablierte Mechanismen (z. B. Ca²⁺-Handling-Modulatoren) und systematische Kombinations-Screens mit weiteren Naturstoffen (Quercetin, EGCG, Curcumin) zur Erfassung additiver/synergistischer Effekte (z. B. Bliss-Independence, Loewe-Isobogramme); gleichzeitige Sicherheits- und PK-Interaktionsprüfung ist obligat [121].

7. Integration in Prävention und Ernährung.

Entwicklung standardisierter, alkoholfreier Extrakte/Supplemente mit definierter Polyphenolsignatur; Prüfung im Rahmen diätetischer Interventionen (polyphenolreiche Kost) auf kardiometabolische Marker und Herzfunktion. Ergebnisse sollten in evidenzbasierte Empfehlungen und Leitlinien münden; Real-World-Daten und Adhärenzstrategien (z. B. digitale Begleitung) unterstützen die Implementierung [52].

5.4. Fazit

In diesem ex-vivo-Modell des humanen Vorhofmyokards zeigten polyphenolische Rotweinbestandteile substanzabhängige, überwiegend günstige Effekte auf die Kontraktion. Die systolischen Parameter Developed Force und dF/dt_{max} nahmen unter mehreren Polyphenolen signifikant vs. ctrl zu (u. a. CA und trans bei 10^{-5} ; GA, trans, cis und CA bei 10^{-4}), wobei Kaffeesäure (CA) insgesamt das robusteste Profil aufwies und Gallussäure (GA) bereits bei niedriger Dosis ansprach. cis-Resveratrol erreichte Signifikanz erst hochdosiert; trans-Resveratrol zeigte vor allem eine Steigerung der Kontraktionsrate.

Die diastolische Funktion wurde nicht konsistent verändert: RT50 blieb ohne signifikante Effekte, Tau zeigte lediglich einen Konzentrationseffekt ohne Substanzspezifik, und dF/dt_{min} wies selektiv Verbesserungen auf (CA 10^{-4} vs. ctrl;

GA 10^{-6} vs. BL). Eine Zunahme der diastolischen Spannung trat nicht auf. Ethanol wirkte demgegenüber überwiegend depressiv, was die Bedeutung der Polyphenole gegenüber dem Alkohol für kardioprotektive Effekte unterstreicht [10] und eine differenzierte Einordnung des „French Paradox“ unterstützt [2].

In Summe sprechen die Daten für positive inotrope und punktuell lusitrope Wirkungen ausgewählter Polyphenole im humanen Gewebe, mit CA als stärkstem Kandidaten. Angesichts der therapeutischen Lücke bei HFpEF sind diese Befunde hypothesenbildend, bedürfen jedoch der Validierung durch mechanistische Analysen (z. B. Ca^{2+} -Handling/SERCA-Achse), pharmakologische Studien (Dosis-Wirkung, Bioverfügbarkeit) und klinische Prüfungen (Wirksamkeit, Sicherheit, Langzeitnutzen).

6. Literaturverzeichnis

1. Lucerón-Lucas-Torres M, Saz-Lara A, Díez-Fernández A, Martínez-García I, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, et al. Association between wine consumption with cardiovascular disease and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(12):2785. doi:10.3390/nu15122785.
2. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992;339(8808):1523–1526. doi:10.1016/0140–6736(92)91277-F.
3. Piano MR, Marcus GM, Aycock DM, Buckman J, Hwang C-L, Larsson SC, et al. Alcohol use and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2025 Jun 9. Epub ahead of print. doi:10.1161/CIR.0000000000001341.
4. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*. 2012;4(7):759–781. doi:10.3390/nu4070759.
5. Akbari G. Molecular mechanisms underlying gallic acid effects against cardiovascular diseases: an update review. *Avicenna J Phytomed*. 2020;10(1):11–23. doi:10.22038/ajp.2019.13537.
6. Silva H, Lopes NMF. Cardiovascular effects of caffeic acid and its derivatives: a comprehensive review. *Front Physiol*. 2020;11:595516. doi:10.3389/fphys.2020.595516.
7. Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A. Wine and cardiovascular health: a comprehensive review. *Circulation*. 2017;136(15):1434–1448. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030387.
8. Neumann J, Schwarzer D, Fehse C, Schwarz R, Marusakova M, Kirchhefer U, et al. Functional interaction of H2-receptors and 5-HT4-receptors in atrial tissues isolated from double transgenic mice and from human patients. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021;394(12):2401–2418. doi:10.1007/s00210-021-02145-8.
9. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart failure with preserved ejection

- fraction: JACC scientific statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1810–1834.doi:10.1016/j.jacc.2023.01.049.
10. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: WHO; 2018.
 11. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d671.
 12. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2437–2445.
 13. Leong DP, Smyth A, Teo KK, et al.; INTERHEART Investigators. Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation.* 2014;130(5):390–398.
 14. Xi B, Veeranki SP, Zhao M, Ma C, Yan Y, Mi J. Relationship of alcohol consumption to all-cause, cardiovascular, and cancer-related mortality in U.S.adults. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):913–922.
 15. Lucerón-Lucas-Torres M, Llamas-Elvira JM, García-Álvarez A, et al. Wine Consumption and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15(12):2785.
 16. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, de Gaetano G. Metaanalysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation.*2002;105(24):2836–2844.
 17. Errichiello F, De Franceschi P, Buboltz P, et al. Secondary Metabolites in Winemaking: Biochemical Challenges and Approaches. *Plants (Basel).* 2024;13(15)
 18. Gutiérrez-Escobar R, Aliaño-González MJ, Cantos-Villar E. Wine Polyphenols: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(3):371.
 19. Serreli G, Deiana M. Impact of Polyphenols on Cardiovascular Pathophysiology and Its Impact on Health: Focus on Heart Failure. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(4):780.
 20. Ali F, Rahul, Naz F, Jyoti S, Siddique YH. Phenolic acids and human health: A review. *Rev Clin Pharmacol Pharmacother.* 2020;[].

21. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003;425(6954):191–196.
22. Prysazhna O, Rudyk O, Eaton P. Blood pressure lowering by the antioxidant resveratrol is mediated by activation of PKG1 α . *Circulation*. 2019;140(14):126–137.
23. Gal R, Deres L, Varga ZV, et al. The Effect of Resveratrol on the Cardiovascular System from Molecular Mechanisms to Clinical Results. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10152.
24. Lin JF, Lin SM, Chih CL, et al. Resveratrol reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. *Life Sci*. 2008;83(9–10):313–317.
25. Silva TAF, Menezes R, e Silva AC, et al. Caffeic acid on arterial hypertension and cardiovascular disease: a review. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:543–558.
26. Akbari G, Hassan-Zadeh V, Mokarram P, et al. Molecular mechanisms underlying the effects of gallic acid against cardiovascular disease: A mini review. *Avicenna J Phytomed*. 2020;10(4):297–307.
27. Tangney CC, Rasmussen HE. Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(5):324.
28. Zhang H, Morgan B, Potter BJ, et al. Resveratrol, a SIRT1 activator, upregulates SERCA2a and improves cardiac function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(5):H1876–H1887.
29. Zhang Y, Zhao X, Li X, et al. Resveratrol protects against ischemia-reperfusion injury of the heart: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1443080.
30. Neumann J, Lehmann LH, Saad M, et al. Concentration-dependent effects of 5-HT on force of contraction of human atrial myocardium: involvement of 5-HT₄ receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021;394:2337–2350.
31. Upchurch GR Jr, Henke PK. In vitro contractile studies within isolated tissue baths. *Methods Mol Biol*. 2022;2410:213–232.
32. Kockskämper J, von Lewinski D, Khafaga M, et al. The slow force response to

- stretch in human atrial myocardium. *Basic Res Cardiol.* 2008;103(3):308–319.
33. Schotten U, Verheule S, Ausma J, et al. Atrial remodeling. *Cardiovasc Res.* 2003;58(1):25–34.
 34. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
 35. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. (Nachlast Kapitel.).
 36. Bers DM. Cardiac excitation–contraction coupling. *Nature.* 2002;415(6868):198–205. doi:10.1038/415198a.
 37. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. (Herzfrequenz/Herzzeitvolumen.).
 38. Anderson RH, Yanni J, Boyett MR, Chandler NJ, Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Europace.* 2009;11(3):iii3–iii9. doi:10.1093/europace/eup229.
 39. Goodwill AG, Dick GM, Kiel AM, Tune JD. Regulation of coronary blood flow. *Compr Physiol.* 2017;7(2):321–382. doi:10.1002/cphy.c160016.
 40. Fountain JH, Lappin SL. *Physiology, Renin Angiotensin System.* In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
 41. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of HFpEF. *N Engl J Med.* 2006;355(3):251–259. doi:10.1056/NEJMoa052256.
 42. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
 43. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195.
 44. Borlaug BA, Shah SJ, Kass DA, Lam CSP. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1835–1878. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.040.
 45. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline

- for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032.doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
46. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591–602. doi:10.1038/nrcardio.2017.65.
47. Kapelios CJ, Shahim B, Lund LH, Savarese G. Epidemiology, clinical characteristics and cause specific outcomes in HFpEF. *Card Fail Rev*. 2023;9:e14.doi:10.15420/cfr.2023.03.
48. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose HFpEF: the HFA PEF diagnostic algorithm. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):391–412. doi:10.1002/ejhf.1741.
49. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for HFpEF: comorbidities drive myocardial dysfunction through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–271. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
50. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of HFpEF. *Circulation*. 2015;131(3):269279.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
51. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (H2FPEF score). *Circulation*. 2018;138(9):861–870.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
52. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. 53. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7–11. doi:10.15420/cfr.2016:25:2.
54. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research priorities for HFpEF: mechanistic insights and therapeutic targets. *Circulation*. 2020;141(12):1001–1026. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
55. Gutiérrez Escobar R, Aliaño González MJ, Cantos Villar E. Wine polyphenol content and its influence on wine quality and properties: a review. *Molecules*. 2021;26(3):718. doi:10.3390/molecules26030718.
56. Del Rio D, Rodriguez Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier

- A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal*.2013;18(14):1818–1892. doi:10.1089/ars.2012.4581.
57. Gal R, Deres L, Varga ZV, et al. Resveratrol: a multifunctional molecule in cardioprotection—focus on mitochondrial function and calcium homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10152.doi:10.3390/ijms221910152.
58. Akbari G, Sadeghi H, Asadi MH, et al. Gallic acid and cardiovascular health: a review of preclinical evidence. *Biomed Pharmacother*. 2020;128:110268. doi:10.1016/j.biopha.2020.110268.
59. Del Bo' C, Bernardi S, Marino M, et al. Polyphenols, cardiovascular health and disease: a review. *Nutrients*. 2019;11(10):2335. doi:10.3390/nu11102335.
60. Visioli F, Davalos A. Polyphenols and cardiovascular health: facts, uncertainties, and perspectives. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13(6):530–535. doi:10.1007/s11886–011-0229-x.
61. Nummi A, Nieminen T, Pätilä T, Lampinen M, Lehtinen ML, Kivistö S, et al. Epicardial delivery of autologous atrial appendage micrografts during coronary artery bypass surgery—safety and feasibility study. *Pilot Feasibility Stud*.2017;3:74. doi:10.1186/s40814–017-0217–9.
62. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.
63. Herrmann C, Wray J, Travers F, Barman T. Effect of 2,3-butanedione monoxime on myosin and myofibrillar ATPases: an example of an uncompetitive inhibitor. *Biochemistry*. 1992;31(48):12227–12232. doi:10.1021/bi00163a036.
64. Stapleton MT, Fuchsbauer CM, Allshire AP. BDM drives protein dephosphorylation and inhibits adenine nucleotide exchange in cardiomyocytes.*Am J Physiol*. 1998;275(4 Pt 2):H1260–H1266. doi:10.1152/ajpheart.1998.275.4.H1260.
65. Chung CS, Mechas C, Campbell KS. Myocyte contractility can be maintained by storing cells with the myosin ATPase inhibitor 2,3-butanedione monoxime.*Physiol Rep*. 2015;3(6):e12445. doi:10.14814/phy2.12445.
66. Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt A, et al. Gene

- expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation*.2000;102(25):3074–3079. doi:10.1161/01.CIR.102.25.3074.
67. Neumann J, Hadová K, Klimas J, Hofmann B, Gergs U. Contractile Effects of Semaglutide in the Human Atrium. *Pharmaceutics*. 2024;16(9):1139. doi:10.3390/pharmaceutics16091139.
68. Upchurch WJ, Iazzo PA. In vitro contractile studies within isolated tissue baths: translational research from Visible Heart® Laboratories. *Exp Biol Med*. 2022;247(7):584–597. doi:10.1177/15353702211070535.
69. World Precision Instruments (WPI). Myobath II Instruction Manual. Sarasota, FL: WPI; 2008. [].
70. Aitken-Buck HM, Bingham KT, Lamberts RR. Preparation of human atrial trabeculae for ex vivo analysis of human myocardial function. *Methods Mol Biol*.2025;2894:53–67. doi:10.1007/978–1-0716–4342-6_6.
71. Mudalagiri NR, Mocanu MM, Di Salvo C, Kolvekar S, Hayward M, Yap J, et al. Erythropoietin protects the human myocardium against reperfusion injury via the PI3K and ERK1/2 pathways. *Br J Pharmacol*. 2008;155(6):913–920. doi:10.1038/sj.bjp.0707461.
72. ADInstruments. Tissue-Organ Bath Systems (Radnoti) – Produktbroschüre. 2025. [].
73. ADInstruments. LabChart 7 – Quick Reference. 2015. [].
74. Weisleder N, Zhou Z, Ma J. Detection of calcium sparks in intact skeletal muscle fibers. *Methods Mol Biol*. 2012;798:395–410. (enthält Standard-Tyrode-Zusammensetzungen/Prinzipien).
75. Kockskämper J, von Lewinski D, Khafaga M, Elgner A, Grimm M, Eschenhagen T, et al. The slow force response to stretch in human atrial myocardium. *Cardiovasc Res*. 2008;79(4):632–641. doi:10.1093/cvr/cvn121.
76. Trela BC, Waterhouse AL. Resveratrol: isomeric molar absorptivities and stability. *J Agric Food Chem*. 1996;44(5):1253–1257. doi:10.1021/jf9504576.
77. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, et al.

- Resveratrol: a double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*. 2018;6(3):91. doi:10.3390/biomedicines6030091.
78. Montaigne D, Marechal X, Lefebvre P, Modine T, Fayad G, Dehondt H, et al. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and oxidative stress in human obesity. *Circulation*. 2014;130(9):821–831.(enthält Definitions-/Auswerteparameter wie RT50 % und Tau).
79. Morimont P, Lambermont B, Desai T, Janssen N, Chase J-G, D'Orio V. Arterial dP/dt_max accurately reflects left ventricular contractility during shock provided adequate vascular filling. *Crit Care*. 2012;16(3):R117. doi:10.1186/cc11445.
80. GraphPad Software. Prism 7.05 – Versionshinweise/Downloads. 2017.
81. GraphPad Software. How to cite GraphPad Prism. 2024.
82. Zhang L, Zhang X, Li H, et al. Resveratrol in protection against myocardial ischemia–reperfusion injury: a meta-analysis and systematic review. *Front Pharmacol*. 2024;15:1301502. doi:10.3389/fphar.2024.1301502.
83. Lin JF, Lin SM, Chiu CC, Chen CY, Lin YS, Lin JW. Resveratrol reduces infarct size and improves ventricular function after myocardial ischemia in rats. *Life Sci*.2008;83(9–10):313–317. doi:10.1016/j.lfs.2008.06.018.
84. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC1 α .*Cell*.2006;127(6):11091122. doi:10.1016/j.cell.2006.11.013.
85. Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR, et al. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and improves cardiac function in diabetic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(5):H1988–H1995. doi:10.1152/ajpheart.00418.2009.
86. Akbari M, Ghobadi A, Moradi A, et al. Molecular mechanisms underlying gallic acid's effects against cardiovascular diseases: an update review. *Avicenna J Phytomed*. 2020;10(1):11–30.
87. Alhyari D, Al-Hadidi M, Al-Saad A, et al. The potential health benefits of gallic acid: therapeutic and food applications. *Antioxidants*. 2024;13:1001. doi:10.3390/antiox13081001.

88. Bai Y, Jones PP, Guo J, Zhong X, Clark RB, Lamothe M, et al. Phospholamban phosphorylation mediates the cardiac benefits of resveratrol postconditioning via SIRT1 and PI3K/Akt signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(2):H505–H516. doi:10.1152/ajpheart.00363.2016.
89. Viskupicova J, Chovanova Z, Hatok J, Racay P. Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase pump as a target of natural polyphenols. *J Physiol Pharmacol*. 2022;73(2):261–275.
90. McConathy J, Owens MJ. Stereochemistry in drug action. *AAPS PharmSci*. 2003;5(2):e20. doi:10.1208/ps050220.
91. Danziger RS, Sakai M, Capogrossi MC, Spurgeon HA, Hansford RG, Lakatta EG. Ethanol acutely and reversibly suppresses excitation–contraction coupling in cardiac myocytes. *Circ Res*. 1991;68(6):1660–1668. doi:10.1161/01.RES.68.6.1660.
92. Chiva-Blanch G, Urpí-Sardà M, Ros E, et al. Dealcoholized red wine decreases systolic and diastolic blood pressure and increases plasma nitric oxide. *Circ Res*. 2012;111(8):1065–1068. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.275636.
93. Aitken-Buck HM, Formstatter J, Smith A, et al. Preparation of human atrial trabeculae for ex vivo analysis of human myocardial function. *Methods Mol Biol*. 2025;2736:1–22.
94. Bøtker HE, Hausenloy D, Andreadou I, et al. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2018;113(5):39. doi:10.1007/s00395–018-0696–8.
95. Heusch G. Critical issues for the translation of cardioprotection. *Circ Res*. 2017;120(7):1165–1174. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310820.
96. Santini A, Novellino E. Nutraceuticals: a paradigm of proactive medicine. *Eur J Pharm Sci*. 2017;96:53–61. doi:10.1016/j.ejps.2016.09.006.
97. Jhanji M, Jensen JN, Mohlin J, et al. Cis- and trans-resveratrol have opposite effects on histone serine-ADP-ribosylation and neurodegeneration. *Nat Commun*. 2022;13:3164. doi:10.1038/s41467–022-30785–8.
98. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of

- alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
99. Aitken-Buck HM, Bingham KT, Lamberts RR. Preparation of human atrial trabeculae for ex vivo analysis. *Methods Mol Biol*. 2025;2894:53–67.
 100. Bøtker HE, Hausenloy D, Andreadou I, et al. Rigor and reproducibility in cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2018;113(5):39.
 101. Milani-Nejad N, Janssen PML. Small and large animal models in cardiac contraction. *Prog Biophys Mol Biol*. 2014;115(2–3):155–176.
 102. Bers DM. Cardiac excitation–contraction coupling. *Nature*. 2002;415(6868):198–205.
 103. Kockskämper J, von Lewinski D, Khafaga M, et al. The slow force response to stretch in human atrial myocardium. *Cardiovasc Res*. 2008;79(4):632–641.
 104. Heusch G. Critical issues for the translation of cardioprotection. *Circ Res*. 2017;120(7):1165–1174.
 105. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of HFpEF. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–259.
 106. Heusch G. Critical issues... *Circ Res*. 2017;120(7):1165–1174.
 107. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research priorities for HFpEF. *Circulation*. 2020;141(12):1001–1026.
 108. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, et al. High absorption but very low bioavailability of resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(12):1377–1382.
 109. Valero-Muñoz M, Backman W, Sam F. Murine models of HFpEF. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(6):770–789.
 110. Gao E, Lei YH, Shang X, et al. A novel model of MI and ischemia–reperfusion in mice. *J Vis Exp*. 2010;(51):e2469.
 111. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006;444(7117):337–342.
 112. Zang M, Xu S, Maitland-Toolan KA, et al. Polyphenols stimulate AMPK and improve lipid profile. *J Biol Chem*. 2006;281(41):31418–31424.
 113. McCormack D, McFadden D. A review of pterostilbene antioxidant activity and health effects. *J Surg Res*. 2013;173(2):e53–e61.

114. Neves AR, Lucio M, Lima JLFC, Reis S. Novel delivery systems for resveratrol. *Colloids Surf B*. 2012;111:302–309.
115. Timmers S, Konings E, Bilet L, et al. Calorie restriction-like effects of resveratrol in obese men. *Cell Metab*. 2011;14(5):612–622.
116. Hasenfuss G, Reinecke H, Studer R, et al. Relation between myocardial function and gene expression in failing human myocardium. *Circulation*. 1994;90(2):525–532.
117. Pérez-Vizcaíno F, Duarte J. Flavonols and cardiovascular disease. *Mol Aspects Med*. 2010;31(6):478–494.
118. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, et al. Polyphenol intake and mortality in a Mediterranean population: PREDIMED. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(6):639–647.
119. Munro ML, Shen X, Ward M, Ruygrok PN, Crossman DJ, Soeller C. Highly variable contractile performance correlates with myocyte content in trabeculae from failing human hearts. *Sci Rep*. 2018;8:2957. doi:10.1038/s41598-018-21199-y.
120. Carr CS, Hill RJ, Masamune H, Kennedy SP, Knight DR, Tracey WR, et al. Evidence for a role for both the adenosine A1 and A3 receptors in protection of isolated human atrial muscle against simulated ischaemia. *Cardiovasc Res*. 1997;36(1):52–59. doi:10.1016/S0008-6363(97)00160-0.
121. Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *J Am Stat Assoc*. 1955;50(272):1096–1121. doi:10.1080/01621459.1955.10501294.
122. Gal R, Deres L, Varga ZV, et al. Cardiovascular benefits of resveratrol: from molecular mechanisms to clinical evidence. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10152. doi:10.3390/ijms221810152.
123. Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR, et al. Resveratrol upregulates SERCA2a... *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H1988–H1995.
124. Lund LH, Butt JH, Bozkurt B, Lam CSP, Solomon SD. Obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: current evidence and future perspectives with emerging therapies. *Eur Heart J*. 2024;45(27):2910-23. doi:10.1093/eurheartj/ehae252
125. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Böhm M, Gheorghide M, et al.

Finerenone in heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2023;389(13):1139-1150.

doi:10.1056/NEJMoa2305599.

126. Kosiborod MN, Komajda M, Böhm M, Martinez FA, Ponikowski P, Shah SJ, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069-1084.

doi:10.1056/NEJMoa2307563.

127. Lam CSP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Verma S, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2024;391(20):1905-1917. doi:10.1056/NEJMoa2407056.

128. Janssen PML, Stull LB, Marbán E. Myofilament properties comprise the rate-limiting step for cardiac relaxation at body temperature in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(1):H66-H73.

doi:10.1152/ajpheart.01289.2008.

7. Anhang

Trabekel	030523CH7	120523CH8	150523CH8	120623CH5	200623CH8	260623CH1	241023CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
Diastolic Force (mN/mm2)										
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	98,88	98,36	97,33	99,18	95,01	100,45	102,90	98,87	2,46	0,93
20	94,49	97,43	96,23	97,53	92,63	100,22	103,27	97,40	3,54	1,34
30	94,02	96,93	95,96	96,92	92,11	100,97	102,35	97,04	3,61	1,36
40	96,65	96,96	95,92	96,61	91,39	100,90	104,31	97,53	4,07	1,54
50	100,17	96,68	95,83	96,47	90,75	102,17	102,53	97,80	4,16	1,57
60	101,09	96,89	95,22	97,65	90,15	103,81	103,32	98,31	4,86	1,84

Tab.2. Diastolic force unter Gallussäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Trabekel	030523CH7	120523CH8	150523CH8	120623CH5	200623CH8	260623CH1	241023CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
dev. Force (mN/mm2)										
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	109,37	151,46	144,13	114,42	126,76	96,82	104,24	121,03	20,57	7,78
20	121,49	167,83	153,13	113,52	153,56	96,50	112,38	131,20	26,73	10,10
30	122,10	177,35	148,77	105,08	171,42	82,52	109,35	130,94	35,75	13,51
40	123,96	194,28	141,76	93,62	188,28	70,42	110,28	131,80	46,44	17,55
50	120,07	201,12	126,61	73,41	181,23	62,37	107,55	124,62	51,43	19,44
60	127,67	203,36	132,86	69,99	183,18	62,43	108,84	126,91	52,87	19,98

Tab.3. Developed force unter Gallussäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Trabekel	030523CH7	120523CH8	150523CH8	120623CH5	200623CH8	260623CH1	241023CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
dF/dtmax (mN/mm2/s)										
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	109,41	149,89	152,48	105,94	118,85	102,46	103,94	120,42	21,69	8,20
20	124,43	166,24	167,05	107,96	131,90	101,19	112,42	130,17	26,91	10,17
30	125,21	178,64	159,36	105,92	144,59	90,83	109,51	130,58	31,61	11,95
40	128,11	198,31	152,91	96,69	154,27	84,35	111,17	132,26	39,36	14,88
50	123,52	206,89	135,31	90,78	148,62	82,50	106,10	127,67	42,14	15,93
60	130,58	208,69	142,28	88,15	147,46	79,54	107,13	129,12	43,71	16,52

Tab.4. dF/dt max unter Gallussäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Trabekel	030523CH7	120523CH8	150523CH8	120623CH5	200623CH8	260623CH1	241023CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
dF/dtmin (mN/mm2/s)										
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	106,70	131,85	127,95	104,82	109,80	98,71	102,16	111,71	12,95	4,89
20	116,62	135,64	129,57	103,99	119,30	100,98	106,39	116,07	13,19	4,98
30	116,84	133,11	123,93	96,87	126,20	89,02	108,94	113,56	16,14	6,10
40	116,73	140,02	117,52	94,86	135,93	86,72	112,39	114,88	19,52	7,38
50	112,96	140,77	105,81	90,77	130,99	81,41	110,97	110,53	20,82	7,87
60	119,44	139,87	106,84	87,99	129,89	80,85	110,42	110,76	21,28	8,04

Tab.5. dF/dt min unter Gallussäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Trabekel	030523CH7	120523CH8	150523CH8	120623CH5	200623CH8	260623CH1	241023CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
RT 50%										
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	101,39	99,20	103,36	107,27	84,83	102,31	98,51	99,55	7,11	2,69
20	102,72	94,90	102,37	107,62	81,49	102,18	95,02	98,04	8,59	3,25
30	102,32	94,90	104,13	112,43	78,39	106,86	92,39	98,77	11,29	4,27
40	102,85	98,25	103,82	114,97	78,61	113,08	89,40	100,14	12,85	4,86
50	102,85	99,52	101,38	115,76	80,05	114,81	92,60	101,00	12,41	4,69
60	104,38	100,08	108,02	117,25	83,34	126,64	92,82	104,65	14,54	5,50

Tab.6. RT50% unter Gallussäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Trabekel	030523CH7	120523CH8	150523CH8	120623CH5	200623CH8	260623CH1	241023CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
Tau (ms)										
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	100,79	90,99	96,87	105,93	79,45	100,77	99,48	96,32	8,71	3,29
20	102,06	81,17	94,59	102,88	73,46	100,31	96,17	92,95	11,31	4,27
30	101,69	78,97	95,15	104,58	70,22	106,78	95,86	93,32	13,71	5,18
40	101,71	81,57	94,80	108,52	68,71	114,80	95,84	95,13	15,77	5,96
50	101,13	81,05	92,58	106,28	71,04	114,53	98,27	94,98	14,90	5,63
60	102,88	81,75	99,70	107,36	73,28	124,20	100,14	98,47	16,73	6,32

Tab.7. Tau unter Gallussäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Trabekel	030523CH8	120523ch5	150523ch5	200623.ch7	220623ch5	231023CH5	181223CH	Mittelwert	Stabw	SEM
Diastolic Force (mN/mm ²)										
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	99,65	98,20	94,40	95,65	99,91	97,77	100,38	97,99	2,26	0,85
20	99,80	100,05	92,22	91,80	98,21	98,88	97,00	96,85	3,46	1,31
30	101,29	99,51	90,38	91,02	97,64	101,92	94,54	96,61	4,73	1,79
40	102,16	97,23	89,28	91,02	98,11	104,02	93,36	96,45	5,53	2,09
50	102,83	96,62	89,41	91,38	97,97	99,24	93,76	95,89	4,67	1,77
60	103,32	97,52	88,51	91,95	98,21	97,84	91,06	95,49	5,15	1,95

Tab.8. Diastolic force unter trans-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

dev. Force (mN/mm ²)	030523CH8	120523ch5	150523ch5	200623.ch7	220623ch5	231023CH5	181223CH	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	99,41	103,13	115,96	121,82	97,24	91,78	93,38	103,24	11,45	4,33
20	95,92	113,37	127,02	136,88	116,86	89,04	92,10	110,17	18,39	6,95
30	92,11	171,61	117,40	148,83	120,98	85,08	90,02	118,00	32,59	12,32
40	87,04	179,95	112,44	160,45	127,32	88,82	90,71	120,96	37,08	14,02
50	76,13	183,51	104,67	160,74	119,98	79,60	63,03	112,52	45,35	17,14
60	73,65	180,90	112,62	164,72	128,61	82,19	73,19	116,56	43,82	16,56

Tab.9. Developed force unter trans-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes

(SEM).

dF/dtmax (mN/mm2/s)	030523CH8	120523ch5	150523ch5	200623.ch7	220623ch5	231023CH5	181223CH	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	108,78	105,35	110,46	123,73	106,74	95,89	94,05	106,43	9,89	3,74
20	148,65	119,74	120,08	143,99	115,10	94,93	95,31	119,69	21,05	7,96
30	116,57	177,47	114,84	156,66	117,04	96,20	97,35	125,16	30,51	11,53
40	132,99	186,59	109,13	167,72	119,83	96,03	100,61	130,41	34,62	13,08
50	133,76	188,43	102,44	171,15	117,93	89,49	63,18	123,77	44,46	16,81
60	145,92	189,30	110,48	177,61	120,09	92,35	70,89	129,52	43,64	16,49

Tab.10. dF/dt max unter trans-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

dF/dtmin (mN/mm2/s)	030523CH8	120523ch5	150523ch5	200623.ch7	220623ch5	231023CH5	181223CH	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	109,42	103,43	107,75	115,98	100,21	99,67	104,62	105,87	5,72	2,16
20	126,29	128,55	110,64	132,70	106,51	96,02	107,52	115,46	13,73	5,19
30	99,73	149,28	109,65	145,52	106,32	92,81	115,59	116,98	22,02	8,32
40	106,75	139,95	100,52	152,19	110,33	95,65	114,39	117,11	21,01	7,94
50	112,96	134,52	91,90	154,82	105,49	90,97	70,33	108,71	28,55	10,79
60	115,11	134,87	99,41	159,07	108,98	93,47	75,87	112,40	27,58	10,42

Tab.11. dF/dt min unter trans-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

RT 50%	030523CH8	120523ch5	150523ch5	200623.ch7	220623ch5	231023CH5	181223CH	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	97,34	101,61	89,06	106,30	104,85	95,81	91,34	98,04	6,56	2,48
20	117,69	55,90	93,62	104,92	109,04	94,44	80,93	93,79	20,53	7,76
30	116,07	66,32	95,56	104,24	113,92	95,56	70,56	94,60	19,61	7,41
40	119,19	63,15	96,85	105,44	119,35	95,60	69,88	95,64	22,11	8,36
50	98,84	67,06	93,43	105,72	131,84	94,38	118,49	101,40	20,56	7,77
60	128,96	72,74	89,94	105,21	146,18	93,26	116,68	107,57	25,05	9,47

Tab.12. RT50% unter trans-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Tau (ms)	030523CH8	120523ch5	150523ch5	200623.ch7	220623ch5	231023CH5	181223CH	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	108,96	113,94	85,33	111,99	104,82	94,64	90,03	101,39	11,34	4,29
20	126,87	51,50	91,20	110,68	112,99	94,55	85,61	96,20	24,39	9,22
30	135,38	57,36	89,80	109,42	119,46	96,42	82,74	98,66	25,62	9,69
40	151,30	44,15	94,53	111,70	126,75	96,99	82,33	101,11	34,02	12,86
50	123,53	45,47	80,57	112,81	147,27	95,68	103,61	101,28	32,46	12,27
60	189,07	56,61	74,88	112,78	169,49	96,69	192,97	127,50	55,98	21,16

Tab.13. Tau unter trans-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Trabekel	030523CH6	200623CH6	111023CH5	191023CH7	231023CH6	181223CH5	070224CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
Diastolic Force (mN/mm2)										
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	99,52	99,37	99,38	98,31	102,19	89,61	114,50	100,41	7,37	2,78
20	98,48	99,32	99,13	97,48	103,19	76,98	111,21	97,97	10,38	3,92
30	98,21	99,41	99,50	100,27	104,41	91,96	82,00	96,54	7,40	2,80
40	98,21	99,41	101,23	102,17	105,24	87,59	75,83	95,67	10,36	3,92
50	97,91	99,71	104,27	100,52	106,10	82,51	47,30	91,19	20,82	7,87
60	97,74	99,85	104,58	99,20	106,04	78,34	67,88	93,38	14,47	5,47

Tab.14. Diastolic force unter cis-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

dev. Force (mN/mm2)	030523CH6	200623CH6	111023CH5	191023CH7	231023CH6	181223CH5	070224CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	101,03	116,33	128,88	99,15	111,31	114,20	77,88	106,97	16,23	6,14
20	90,29	143,61	153,10	99,96	109,89	106,33	80,08	111,89	26,96	10,19
30	82,56	153,75	172,08	103,89	111,71	128,34	76,35	118,38	35,45	13,40
40	77,53	156,53	186,66	105,96	115,38	140,37	77,96	122,91	40,67	15,37
50	66,93	138,31	200,03	104,27	115,61	144,98	77,22	121,05	45,22	17,09
60	63,78	106,56	167,27	102,66	112,91	138,07	75,02	109,47	35,35	13,36

Tab.15. Developed force unter cis-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

dF/dtmax (mN/mm2/s)	030523CH6	200623CH6	111023CH5	191023CH7	231023CH6	181223CH5	070224CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	102,43	111,55	113,47	105,92	106,04	110,14	109,44	108,43	3,81	1,44
20	90,13	128,25	126,09	109,11	105,07	107,42	100,62	109,53	13,57	5,13
30	83,54	131,14	135,39	112,22	104,49	136,40	86,78	112,85	22,39	8,46
40	78,99	131,45	143,62	112,64	107,97	146,46	88,31	115,64	26,27	9,93
50	69,31	120,44	153,03	110,04	109,13	142,88	92,58	113,92	28,56	10,79
60	67,38	104,38	131,33	108,42	104,87	133,24	85,49	105,02	23,45	8,86

Tab.16. dF/dt max unter cis-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

dF/dtmin (mN/mm2/s)	030523CH6	200623CH6	111023CH5	191023CH7	231023CH6	181223CH5	070224CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	99,02	107,67	104,60	118,60	100,63	110,17	114,89	107,94	7,20	2,72
20	96,00	120,44	108,33	124,21	100,91	122,33	96,05	109,75	12,51	4,73
30	93,66	122,15	116,93	125,43	99,66	128,99	89,08	110,84	16,33	6,17
40	90,04	127,93	118,98	127,20	100,17	138,83	87,95	113,01	20,19	7,63
50	86,49	114,42	127,66	124,88	103,98	134,95	97,33	112,82	17,65	6,67
60	81,51	101,77	116,93	124,27	102,05	135,41	88,43	107,20	19,37	7,32

Tab.17. dF/dt min unter cis-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

RT 50%	030523CH6	200623CH6	111023CH5	191023CH7	231023CH6	181223CH5	070224CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	95,87	96,96	103,83	75,05	103,66	83,91	91,55	92,98	10,50	3,97
20	91,62	98,11	111,28	69,51	103,94	66,83	82,44	89,10	16,95	6,41
30	85,85	98,11	115,55	70,35	102,84	64,91	78,80	88,06	18,33	6,93
40	85,85	96,05	115,08	71,18	104,21	62,33	82,74	88,21	18,41	6,96
50	80,31	98,03	117,77	71,76	102,47	68,70	83,05	88,87	17,85	6,75
60	87,49	96,79	112,63	71,50	103,85	73,97	82,44	89,81	15,34	5,80

Tab.18.RT50% unter cis-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Tau (ms)	030523CH6	200623CH6	111023CH5	191023CH7	231023CH6	181223CH5	070224CH5	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	93,74	101,04	103,60	72,00	103,36	80,03	91,28	92,15	12,19	4,61
20	90,62	100,74	99,71	65,03	104,27	62,63	80,93	86,27	17,18	6,49
30	86,31	98,98	101,55	65,58	105,36	58,64	75,68	84,58	18,45	6,98
40	87,33	98,74	99,92	66,40	105,34	49,61	78,95	83,76	20,23	7,64
50	83,83	101,13	103,34	67,57	104,03	60,55	79,49	85,71	17,74	6,71
60	90,82	102,54	99,20	67,08	106,20	72,24	84,76	88,98	15,09	5,70

Tab.19. Tau unter cis-Resveratrol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Trabekel	030523CH5	120523CH6	150523CH6	200623CH5	280623CH7	231023CH8	241023CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Diastolic Force (mN/mm2)										
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	98,20	99,34	98,90	95,22	96,48	105,40	100,73	99,18	3,30	1,25
20	97,97	103,19	98,27	92,47	94,30	103,15	102,49	98,84	4,34	1,64
30	96,86	101,77	97,96	90,60	94,62	115,45	103,57	100,12	8,02	3,03
40	95,62	101,20	97,54	88,27	92,32	108,48	104,03	98,21	6,94	2,62
50	97,18	100,65	97,08	87,40	90,85	108,93	103,77	97,98	7,36	2,78
60	96,57	99,81	97,11	87,28	90,65	129,33	103,08	100,55	13,77	5,20

Tab.20. Diastolic force unter Kaffeesäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

dev. Force (mN/mm2)	030523CH5	120523CH6	150523CH6	200623CH5	280623CH7	231023CH8	241023CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	98,54	111,50	142,67	118,04	133,77	98,74	95,04	114,04	18,56	7,01
20	99,84	120,24	164,19	131,03	149,27	100,10	92,53	122,46	27,22	10,29
30	98,79	127,24	173,68	136,34	171,02	100,20	91,44	128,38	34,08	12,88
40	97,57	138,01	181,08	135,67	183,64	100,85	91,52	132,62	38,55	14,57
50	99,51	155,91	196,18	129,19	184,20	98,19	93,01	136,60	42,81	16,18
60	100,40	172,94	201,66	122,14	187,43	99,60	91,68	139,41	46,52	17,58

Tab.21. Developed force unter Kaffeesäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

dF/dtmax (mN/mm2/s)	030523CH5	120523CH6	150523CH6	200623CH5	280623CH7	231023CH8	241023CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	96,47	110,42	124,98	123,19	127,40	98,70	98,67	111,40	13,70	5,18
20	99,27	122,00	132,14	126,74	141,73	101,65	96,60	117,16	17,92	6,77
30	98,86	125,31	138,61	133,00	154,87	100,91	96,32	121,12	22,81	8,62
40	94,94	133,22	141,57	131,84	163,07	101,30	97,26	123,31	25,99	9,82
50	98,30	144,68	151,20	126,36	164,07	99,42	98,23	126,04	27,92	10,55
60	97,89	156,14	152,86	124,50	165,60	100,12	98,35	127,92	30,00	11,34

Tab.22. dF/dt max unter Kaffeesäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

dF/dtmin (mN/mm2/s)	030523CH5	120523CH6	150523CH6	200623CH5	280623CH7	231023CH8	241023CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	93,86	102,69	127,59	122,25	124,67	96,81	97,72	109,37	14,78	5,59
20	94,11	119,23	137,46	122,83	142,72	101,32	95,11	116,11	19,84	7,50
30	96,01	116,17	140,95	126,98	156,56	96,53	94,71	118,27	24,44	9,24
40	90,69	124,65	143,76	126,04	163,96	100,98	94,71	120,68	27,12	10,25
50	93,86	132,12	146,95	123,31	161,40	98,58	95,55	121,68	26,83	10,14
60	94,32	135,24	147,92	119,31	163,96	100,78	95,40	122,42	27,50	10,39

Tab.23. dF/dt min unter Kaffeesäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

RT 50%	030523CH5	120523CH6	150523CH6	200623CH5	280623CH7	231023CH8	241023CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	102,43	83,20	101,60	90,39	98,23	98,58	96,17	95,80	6,82	2,58
20	102,43	62,60	103,84	89,73	95,92	99,07	97,80	93,06	14,20	5,37
30	101,86	49,27	105,17	86,69	100,67	97,59	98,43	91,38	19,45	7,35
40	104,72	43,49	111,56	85,67	103,29	97,67	98,87	92,18	22,89	8,65
50	104,82	44,34	120,44	85,73	104,02	96,64	100,88	93,84	24,17	9,13
60	104,29	45,43	127,52	85,85	105,30	98,11	100,38	95,27	25,26	9,55

Tab.24. RT50% unter Kaffeesäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Tau (ms)	030523CH5	120523CH6	150523CH6	200623CH5	280623CH7	231023CH8	241023CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
10min	103,27	89,85	93,95	85,82	94,30	98,47	95,95	94,51	5,66	2,14
20	104,00	66,30	97,50	84,81	92,63	99,34	98,68	91,89	12,82	4,84
30	104,45	47,47	100,73	81,05	95,21	99,26	99,82	89,71	20,09	7,59
40	107,27	39,23	110,78	79,09	98,40	99,02	100,58	90,63	24,79	9,37
50	107,09	39,19	119,32	78,63	98,91	98,73	103,35	92,18	26,34	9,96
60	106,45	39,98	126,26	79,60	99,81	100,71	103,52	93,76	27,35	10,34

Tab.25. Tau unter Kaffeesäure (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Trabekel	121120 CH6	111220 CH5	111220 CH7	110121CH5	190121CH6	220121CH6	250121CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Diastolic Force (mN/mm2)										
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
30	74,73	91,30	60,88	84,89	124,95	127,39	75,49	91,38	25,58	9,67
60	73,27	86,55	36,99	87,68	131,96	122,25	69,11	86,83	32,34	12,22
90	81,13	64,67	22,25	86,12	136,76	124,78	63,12	82,69	38,88	14,70

Tab.26. Diastolic force unter Alkohol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

dev. Force (mN/mm2)	121120 CH6	111220 CH5	111220 CH7	110121CH5	190121CH6	220121CH6	250121CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
30	81,25	93,32	112,64	89,50	100,93	98,21	95,99	95,98	9,77	3,69
60	56,36	74,70	99,50	86,28	92,82	84,36	78,40	81,77	13,97	5,28
90	32,18	59,74	70,90	80,70	84,32	77,18	66,39	67,34	17,66	6,68

Tab.27. Developed force unter Alkohol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

dF/dtmax (mN/mm2/s)	121120 CH6	111220 CH5	111220 CH7	110121CH5	190121CH6	220121CH6	250121CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
30	84,11	92,76	138,13	87,99	105,16	98,85	98,69	100,81	17,93	6,78
60	65,13	74,66	118,29	84,98	94,15	85,63	82,57	86,49	16,75	6,33
90	41,49	62,57	89,79	78,45	83,55	79,39	72,28	72,50	16,15	6,10

Tab.28. dF/dt max unter Alkohol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

dF/dtmin (mN/mm2/s)	121120 CH6	111220 CH5	111220 CH7	110121CH5	190121CH6	220121CH6	250121CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
30	74,40	96,35	204,05	99,07	102,68	99,02	98,64	110,60	42,27	15,98
60	46,08	75,89	175,05	97,20	93,65	88,49	82,62	94,14	39,50	14,93
90	27,70	57,99	118,63	93,38	83,58	82,13	68,83	76,03	28,64	10,83

Tab.29. dF/dt min unter Alkohol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

RT 50%	121120 CH6	111220 CH5	111220 CH7	110121CH5	190121CH6	220121CH6	250121CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
30	127,15	97,12	58,78	91,57	102,71	101,47	96,49	96,47	20,21	7,64
60	147,06	99,42	59,07	89,96	99,67	97,73	92,86	97,97	25,88	9,78
90	133,99	104,28	61,09	87,66	98,10	99,32	93,96	96,91	21,66	8,19

Tab.30. RT50% unter Alkohol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

Tau (ms)	121120 CH6	111220 CH5	111220 CH7	110121CH5	190121CH6	220121CH6	250121CH7	Mittelwert	Stabw	SEM
Lmax (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00
30	122,78	104,51	67,98	93,03	102,44	97,03	97,78	97,94	16,35	6,18
60	121,21	105,97	70,86	95,00	104,80	97,43	99,02	99,18	15,20	5,74
90	132,55	111,59	76,14	94,98	107,40	97,23	99,80	102,81	17,30	6,54

Tab.31. Tau unter Alkohol (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L). Werte der einzelnen Muskelpräparate an den jeweiligen Messpunkten, angegeben als Prozentsatz der Baseline (BL). Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM).