

CACAO & LA QUÍMICA DEL BIENESTAR: REVISIÓN DE LOS RESULTADOS DE INVESTIGACIONES ACTUALES

Hugo Metcalfe [Consultor Psicólogo de Investigación y Líder de Investigación y Desarrollo – CacaoAmor]

Traducción al español por Deya Davila Boschetti

Email: admin@cacaoamor.com

Publicado en inglés: Mayo, 2020 Traducido al español: Mayo 2022

“Planta Medicinal” & Bienestar

El uso de plantas y hierbas para apoyar la salud mental y bienestar ha sido evidente por siglos en la cultura humana. Es considerable la cantidad de literatura que describe el potencial de beneficios en la salud del rango de componentes “bioactivos” encontrados en productos naturales, desde el té a la miel (1,2,3,4,5). El consumo de Cacao tiene igualmente una larga historia de usos medicinales beneficiosos, que se puede rastrear en la cultura temprana Azteca y en prácticas medicinales Mayas.

Cacao nace de la semilla del árbol *Theobroma Cacao*, que crece entre los trópicos de Cancer y Capricornio, con variedades originarias de la selva de Sudamérica (6). Las mazorcas del árbol de cacao producen las semillas, estas son fermentadas, secadas y tostadas para producir el llamado “licor” de Cacao, también conocido como pasta de cacao, el cual es la base para los productos de “chocolate” (7,8,9).

Remedios derivados de las semillas del cacao fueron usados en el pasado para tratar una variedad de dolencias físicas como dolores de estómago, diarrea, fiebres, así como para promover fortaleza antes de una batalla o relación sexual (10). Muchos de estos beneficios están apoyados en la literatura junto con evidencia más reciente que sugiere una relación positiva entre el consumo de Cacao y salud cardiovascular y la reducción de presión arterial, y propiedades anti-gripales, anti-cancerígenas y anti diabéticas (11). Investigaciones también han identificado que el consumir cacao tiene una cantidad de posibles beneficios psicológicos incluyendo la mejora del rendimiento cognitivo, manejo del estrés, estado de ánimo, bienestar y reducción de los síntomas de ansiedad (12,13).

La Química del Cacao

En este artículo exploraremos con más detalle algunos de los beneficios psicológicos relacionados con el consumo del cacao. Para esto empezaré explorando los posibles mecanismos químicos asociados a algunos de los componentes bioactivos presentes en el Cacao. Cacao contiene mas de 300 componentes bioactivos (14). Aquellos identificados en las investigaciones con mayor impacto en la mejora de la salud mental y en el bienestar son los siguientes:

1. Feniletilamina
2. Anandamida
3. Triptófano
4. Metilxantinas
5. Polifenoles & Flavonoides

1.- Feniletilamina

La feniletilamina es una hormona estimulante que se produce de manera natural y actúa como un neurotransmisor (15,16,17). Trabaja para inhibir la “recaptación”, incrementando la fuerza y efectividad, de un número de neurotransmisores importantes en el cerebro. Estos incluyen la dopamina, norepinefrina, acetilcolina, y serotonina (18). Un incremento en estos neurotransmisores provee una cantidad de beneficios incluyendo un rápido efecto edificante del estado de ánimo, incremento en enfoque, actividad mental, motivación, creatividad y sentimientos de placer (19).

Feniletilamina también puede funcionar como un afrodisiaco. Lo hace así estimulando el hipotálamo, induciendo sensaciones placenteras junto al incremento de la producción de serotonina y endorfinas, esto a su vez, tiene un impacto positivo en el deseo sexual (20, 21). La liberación de estos neurotransmisores puede elevar el estado de ánimo mencionado anteriormente, junto con el aumento de la presión arterial, incremento en palpitaciones del corazón y una incitación de sentimientos de bienestar y euforia, frecuentemente asociados con la atracción y el amor (22,23,24). Un punto a tomar en cuenta, es la sugerencia en las investigaciones de que las mujeres parecen ser más susceptibles a los efectos de la feniletilamina y serotonina que los hombres (23).

2.- Anandamida

Anandamida, también conocida como la “Molécula del Gozo y Dicha”, es un neurotransmisor que produce el cuerpo, a menudo asociado con el sistema de “recompensa” del cerebro o después de mantener relaciones sexuales. Se une a los receptores canabinoides localizados a lo largo del cuerpo, estimulando un sentimiento de felicidad, incrementando el bienestar y la motivación (25,26,27,28,29,30). Los receptores canabinoides son los mismos receptores que se activan con el uso de la marihuana, y son encontrados en el cerebro, sistema nervioso, corazón, hígado, piel y órganos reproductores, así como otras regiones del cuerpo. El papel del sistema receptor canabinoide es apoyar y mantener un estado de homeostasis en el cuerpo y en el cerebro. (31, 32).

A día de hoy, solo conocemos dos alimentos que tengan cantidades rastreables de anandamina, y uno de ellos es el Cacao. Además el Cacao promueve la producción de esta molécula en el cuerpo y contiene componentes que reducen la descomposición de la anandamida ya presente. (20,33). Esta disponibilidad de anandamida se asocia con el incremento de un buen estado de ánimo y bienestar, reducción de dolor, estrés, miedo, reducción de ansiedad así también como la atenuación de síntomas de TEPT (Trastorno de Estrés Posttraumático) (34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41). Por el contrario, niveles bajos de anandamida se asocian a condiciones de salud relacionadas con el stress incluyendo la depresión, migrañas, fibromialgia y SSI (Síndrome de la Soledad Inquieta) (42; 43, 44, 35, 45).

Un artículo reciente sugiere que diferencias en las “tasas de felicidad” auto-informadas de diferentes países, pueden estar relacionadas con la presencia de genes que influyen en los niveles de producción de anandamida. Los investigadores notaron que la variante genética RS324420 estaba directamente relacionada con los niveles de anandamida y de felicidad. (46). Si tienes curiosidad, las naciones más felices identificadas en el estudio incluyeron Ghana, Nigeria y el norte de América Latina, que, quizá no sea sorprendente, son regiones donde Theobroma Cacao se cultiva ampliamente.

3.- Triptófano

El triptófano es un aminoácido esencial del que depende la síntesis de la serotonina. Es encontrado en una serie de alimentos incluyendo el Cacao. La serotonina está descrita como el “Neurotransmisor de la Felicidad” y es clave para el bienestar (47,48,49). La reducción de serotonina está asociada con la reducción de habilidad cognitiva, depresión, ansiedad, incremento en estrés, disfunción del sueño, ansiedad o antojos hacia los alimentos y una variedad de enfermedades mentales (50,51). Investigaciones sugieren que la reducción de triptófano se asocia a síntomas depresivos y un bajo estado de ánimo (52,53,54). Por el contrario, se ha demostrado que los niveles elevados de triptófano reducen los niveles de cortisol, aumentan la resistencia al estrés y reducen la susceptibilidad a los trastornos afectivos como la ansiedad, la depresión, así también como el TDAH y el TOC. (55, 56,57,58).

Curiosamente, investigaciones indican que los niveles elevados de triptófano pueden estar asociados con un sesgo emocional positivo, lo que promueve un cambio en el procesamiento de la información hacia palabras positivas y un procesamiento reducido de asociaciones negativas (59,60). De manera similar, se ha demostrado que este sesgo positivo influye en la inhibición del comportamiento relacionada con el castigo (la medida en que cambiamos nuestros comportamientos después del castigo), en el sentido de que aquellos con niveles más altos de triptófano tienen menos probabilidades de inhibir comportamientos como resultado del castigo (61).

4.- Metilxantinas

Las metilxantinas se consumen en todo el mundo, siendo las más comunes la cafeína, la teofilina y la teobromina, presentes en el café, el té, el cacao y los refrescos, incluidas las bebidas de cola. Las metilxantinas se absorben en el intestino y son capaces de penetrar en el sistema nervioso central, donde actúan como psicoestimulantes (62).

La cafeína y la teobromina son las metilxantinas más abundantes en el cacao y sus efectos fisiológicos son notables. Las metilxantinas se derivan de las xantinas y se producen tanto en plantas como en animales. Actúan como bloqueadores de los receptores de adenosina, lo que significa que bloquean o amortiguan las respuestas biológicas derivadas de las adenosinas, mejorando así la excitación, el estado de ánimo, los niveles de concentración, reduciendo la ansiedad y aumentando la actividad neuronal. (63, 33, 64, 65, 66).

Aunque ambas son Metilxantinas, theobroma parece comportarse de manera diferente a la cafeína en el cuerpo humano. A diferencia de la cafeína, que se encuentra en cantidades mucho más bajas en el cacao que en el café, se ha demostrado que la teobromina, en comparación con otros suplementos dietéticos, contribuye significativamente a la duración y la calidad del sueño (67). Teobromina también demuestra una vida media más larga que la cafeína, por lo que permanece activa en el cuerpo por más tiempo. (68). La combinación de teobromina y cafeína en el cacao parece ofrecer muchos de los beneficios asociados con las metilxantinas con pocos de los efectos negativos asociados con el consumo exclusivo de cafeína. Finalmente, las metilxantinas sirven para aumentar la absorción de los componentes benéficos de flavonoides (ver abajo) presentes en el cacao. (69).

5.- Polifenoles & Flavonoides

El cacao es una de las fuentes más ricas en polifenoles, que también se encuentran en el té, las frutas y las verduras. (70, 71). De los polifenoles presentes en el Cacao, los de especial interés son los flavonoides (69,72,73). Estas estructuras tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias y están asociadas con muchos de los beneficios del cacao. (63, 74, 75). Los flavonoides son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y afectan la neurotransmisión, la función cognitiva y el flujo sanguíneo cerebral (76, 77, 78, 79, 80, 81). En un estudio, una dosis de cacao con alto contenido de flavonoides mejoró el flujo sanguíneo cerebral durante cuatro horas después del consumo (82).

Las investigaciones sugieren que los flavonoides pueden cumplir una función neuroprotectora, reduciendo el riesgo de depresión, Alzheimer y demencia (83, 84, 85, 86,87).

Las investigaciones también han indicado que los flavonoides pueden reducir comportamientos similares a la depresión asociados con la fatiga crónica (88, 89). El mecanismo de esta aparente reducción de los síntomas depresivos es variado; sin embargo, se ha descubierto que los flavonoides aumentan la disponibilidad de neurotransmisores monoaminas, de manera similar a las acciones de los IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa) que se utilizan actualmente en el tratamiento de la depresión (90, 91, 92, 93, 94).

Sin embargo, en última instancia, el contenido de metilxantinas y la cantidad de compuestos fenólicos presentes en los granos de cacao y el chocolate dependen no solo de las características genéticas del árbol, sino también de otros factores, como el clima, las propiedades del suelo, la región de cultivo y el procesamiento del cacao (95, 96, 97, 98, 99, 100, 101).

Nota: Cacao & Ondas Cerebrales

Además de los efectos psicológicos y neuro-químicos de los compuestos activos del cacao, investigaciones más recientes han sugerido que el cacao también puede tener un impacto directo en la actividad de las ondas cerebrales (102). Los seres humanos muestran cinco diferentes patrones eléctricos de "ondas cerebrales" en la corteza cerebral; Gamma (30-80Hz), Beta (12-30 Hz), Alpha (8-12 Hz), Theta (4-8 Hz), y Delta (<4 Hz). Las ondas gamma son las más rápidas de las frecuencias de ondas cerebrales y están asociadas con un mayor estado de atención, mayor memoria, concentración y una función cognitiva óptima. (103, 104, 105, 106). Investigaciones han sugerido que la ingesta de cacao puede aumentar la frecuencia de las ondas gamma y que el consumo habitual de cacao se asocia con una mayor capacidad neuropsicológica, incluyendo la memoria espacial, la memoria de trabajo y el razonamiento abstracto. (107,102). Se observan aumentos similares en la actividad de las ondas cerebrales gamma en personas que escuchan el canto de Om, practican Yoga Pranayama y durante procesos emocionales hábiles. (108, 109, 110). Esto puede explicar algunas de las experiencias 'Espirituales', 'Pacíficas' o 'Iluminadoras' y los sentimientos de 'Conexión' atribuidos al consumo de Cacao.

El Cacao como Medicina

Ha sido una creencia arraigada que el consumo de cacao tiene un efecto positivo en la salud, el estado de ánimo y el bienestar. Descrito como 'La Comida De Los Dioses' (111), el Cacao ha sido utilizado por siglos en medicina por diferentes culturas. Estas creencias ahora están respaldadas por una amplia gama de hallazgos de investigación en diferentes contextos. Los efectos positivos observados en la salud mental y el bienestar en humanos pueden ser el resultado de la combinación única de compuestos bioactivos en el cacao y su interacción con la producción de neurotransmisores claves, la actividad cerebral y el procesamiento cognitivo asociado con la resistencia al estrés y el estado de ánimo.

Las investigaciones actuales indican que los efectos favorables sobre el estado de ánimo asociados con el consumo de cacao pueden deberse a la combinación de metilxantinas (cafeína y teobromina), serotonina y agonistas de los receptores de cannabinoides (como la anandamida), respaldados por las funciones antioxidantes de los flavonoides clave y el asociado aumento en sentimientos de positividad, estado de ánimo y sesgo emocional positivo. Con un espectro tan amplio de beneficios potencialmente positivos para la salud mental como resultado de los compuestos bioactivos claves del cacao, la posible aplicación del cacao para promover estados de ánimo positivos y como tratamiento alternativo para una serie de enfermedades mentales es clara.



Referencias

1. Frost-Meyer, N. J., & Logomarsino, J. V. (2012). Impact of coffee components on inflammatory markers: A review. *Journal of functional foods*, 4(4), 819-830.
2. John, J. A., & Shahidi, F. (2010). Phenolic compounds and antioxidant activity of Brazil nut (*Bertholletia excelsa*). *Journal of Functional Foods*, 2(3), 196-209.
3. Ramadan, M. F., & Al-Ghamdi, A. (2012). Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. *Journal of functional foods*, 4(1), 39-52.
4. Torres, M. A. O., de Fátima Braga Magalhães, I., Mondêgo-Oliveira, R., de Sá, J. C., Rocha, A. L., & Abreu-Silva, A. L. (2017). One plant, many uses: a review of the pharmacological applications of *Morinda citrifolia*. *Phytotherapy Research*, 31(7), 971-979.
5. Crozier, S. J., Preston, A. G., Hurst, J. W., Payne, M. J., Mann, J., Hainly, L., & Miller, D. L. (2011). Cacao seeds are a "Super Fruit": A comparative analysis of various fruit powders and products. *Chemistry central journal*, 5(1), 1-6.
6. Vishal P, Shivendra Kumar D and Yusuf Ali J Chocolates as dosage for man-overview, *International Journal of Pharmaceutical and Research Sciences*. 2012; 1(6):397-412.
7. Vinson, J. A., Proch, J., & Zubik, L. (1999). Phenol antioxidant quantity and quality in foods: cocoa, dark chocolate, and milk chocolate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(12), 4821-4824.
8. Vinson, J. A., & Motisi, M. J. (2015). Polyphenol antioxidants in commercial chocolate bars: Is the label accurate?. *Journal of functional foods*, 12, 526-529.
9. Wollgast, J., & Anklam, E. (2000). Review on polyphenols in *Theobroma cacao*: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. *Food Research International*, 33(6), 423-447.
10. Wilson, P. K. (2010). Centuries of seeking chocolate's medicinal benefits. *The Lancet*, 376(9736), 158-159.
11. Ishaq, S., & Jafri, L. (2017). Biomedical importance of cocoa (*Theobroma cacao*): significance and potential for the maintenance of human health.
12. Mastroiacovo D, Kwik-Urbe C, Grassi D, Necozone S, Raffaele A, Pistacchio L, Righetti R, Bocale R, Lechiara MC, Marini C, Ferri C, Desideri G (2015) Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: the cocoa, cognition, and aging (CoCoA) study—a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 101:538–548
13. Desideri, G., Kwik-Urbe, C., Grassi, D., Necozone, S., Ghiadoni, L., Mastroiacovo & Marini, C. (2012). Benefits in cognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) study. *Hypertension*, 60(3), 794-801.
14. Haritha, K., Kalyani, L., & Rao, A. L. (2014). Health benefits of dark chocolate. *Journal of advanced drug delivery*, 1(4), 184-94.
15. Premont, R. T., Gainetdinov, R. R., & Caron, M. G. (2001). Following the trace of elusive amines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(17), 9474-9475.
16. Ziegler, G., Stojacic, E., & Stumpf, B. (1992). Occurrence of beta-phenylethylamine and its derivatives in cocoa and cocoa products. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und-Forschung*, 195(3), 235-238. *opsychopharmacology*.
17. Granvogl, M., Bugan, S., & Schieberle, P. (2006). Formation of amines and aldehydes from parent amino acids during thermal processing of cocoa and model systems: new insights into pathways of the Strecker reaction. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(5), 1730-1739.
18. Xie, Z., & Miller, G. M. (2008). β -phenylethylamine alters monoamine transporter function via trace amine-associated receptor 1: implication for modulatory roles of trace amines in brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 325(2), 617-628.
19. Kaur, N., & Kumari, B. (2016). PHENYLETHYLAMINE: HEALTH BENEFITS-A REVIEW.
20. di Tomaso E, Beltramo M, Piomelli D. Brain cannabinoids in chocolate. *Nature* 1996; 382
21. Hurst W.J, Martin R.A, Zoumas B.L, Tarka S.M (1982). Biogenic amines in chocolate – a review. *Nutrition Reports International* ; 26: 1081–1086.
22. Tunick, M. H., & Nasser, J. A. (2019). The Chemistry of Chocolate and Pleasure. In *Sex, Smoke, and Spirits: The Role of Chemistry* (pp. 33-41). American Chemical Society.

23. Salonia A, Fabbri F, Zanni G, et al. Chocolate and women's sexual health: an intriguing correlation. *Journal of Sexual Medicine* 2006; 3(3): 476–482.
24. Rozin P. Chocolate craving and liking (1991). *Appetite*; 17: 199–212.
25. Canseco-Alba, A., & Rodríguez-Manzo, G. (2019). Sexual interaction is essential for the transformation of non-copulating rats into sexually active animals by the endocannabinoid anandamide. *Behavioural brain research*, 359, 418-427.
26. Morena, M., Aukema, R. J., Leitel, K. D., Rashid, A. J., Vecchiarelli, H. A., Josselyn, S. A., & Hill, M. N. (2019). Upregulation of anandamide hydrolysis in the basolateral complex of amygdala reduces fear memory expression and indices of stress and anxiety. *Journal of Neuroscience*, 39(7), 1275-1292.
27. Scherma, M., Masia, P., Satta, V., Fratta, W., Fadda, P., & Tanda, G. (2019). Brain activity of anandamide: a rewarding bliss?. *Acta pharmacologica Sinica*, 40(3), 309-323.
28. Verdejo-Garcia, A., Martin-Perez, C., Forcano, L., Pastor, A., Christensen, E., Andrews, Z., & De la Torre, R. (2019, January). Endocannabinoid signaling of homeostatic status modulates connectivity in the brain's reward system. In *European Neuropsychopharmacology* (Vol. 29, pp. S173-S173).
29. Kelishadi, R. (2010). Cacao to cocoa to chocolate: healthy food?. *ARYA Atherosclerosis*, 1(1).
30. Matias, I., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2006). Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *International journal of obesity*, 30(1), S7-S12.
31. Mackie, K. (2008). Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *Journal of neuroendocrinology*, 20, 10-14.
32. Komorowski, J., & Stepień, H. (2007). The role of the endocannabinoid system in the regulation of endocrine function and in the control of energy balance in humans. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*, 61, 99-105.
33. Nehlig, A. (2010). Is caffeine a cognitive enhancer?. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(s1), S85-S94.
34. Carnevali, L., Statello, R., Vacondio, F., Ferlenghi, F., Spadoni, G., Rivara, S., ... & Sgoifo, A. (2020). Antidepressant-like effects of pharmacological inhibition of FAAH activity in socially isolated female rats. *European Neuropsychopharmacology*.
35. Yin, A. Q., Wang, F., & Zhang, X. (2019). Integrating endocannabinoid signaling in the regulation of anxiety and depression. *Acta pharmacologica Sinica*, 40(3), 336-341.
36. Zimmermann, T., Bartsch, J. C., Beer, A., Lomazzo, E., Guggenhuber, S., Lange, M. D., ... & Lutz, B. (2019). Impaired anandamide/palmitoylethanolamide signaling in hippocampal glutamatergic neurons alters synaptic plasticity, learning, and emotional responses. *Neuropsychopharmacology*, 44(8), 1377-1388.
37. Prospéro-García, O., Contreras, A. E. R., Gómez, A. O., Herrera-Solís, A., Méndez-Díaz, M., de la Universidad, G. D. N., & de México, N. A. (2019). Endocannabinoids as therapeutic targets. *Archives of Medical Research*, 50(8), 518-526.
38. Hill, M. N., & Patel, S. (2013). Translational evidence for the involvement of the endocannabinoid system in stress-related psychiatric illnesses. *Biology of mood & anxiety disorders*, 3(1), 19.
39. Berardi, A., Schelling, G., & Campolongo, P. (2016). The endocannabinoid system and Post Traumatic Stress Disorder (PTSD): From preclinical findings to innovative therapeutic approaches in clinical settings. *Pharmacological research*, 111, 668-678.
40. Panlilio, L. V., Justinova, Z., & Goldberg, S. R. (2013). Inhibition of FAAH and activation of PPAR: new approaches to the treatment of cognitive dysfunction and drug addiction. *Pharmacology & therapeutics*, 138(1), 84-102.
41. Rabinak, C. A., Angstadt, M., Sripada, C. S., Abelson, J. L., Liberzon, I., Milad, M. R., & Phan, K. L. (2013). Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. *Neuropharmacology*, 64, 396-402.
42. Yang, B., Lin, L., Bazinet, R. P., Chien, Y. C., Chang, J. P. C., Satyanarayanan, S. K., ... & Su, K. P. (2019). Clinical Efficacy and Biological Regulations of ω -3 PUFA-Derived Endocannabinoids in Major Depressive Disorder. *Psychotherapy and psychosomatics*, 88(4), 215-224.
43. Russo, E. B. (2008). Clinical endocannabinoid deficiency (CECD). *Neuroendocrinology Letters*, 29(2).
44. Yassin, M., Oron, A., & Robinson, D. (2019). Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study. *Clin Exp Rheumatol*, 37(Suppl 116), S13-S20.
45. Hill, M. N., & Patel, S. (2020). Endocannabinoid signaling and stress resilience. In *Stress Resilience* (pp. 349-362). Academic Press.
46. Minkov, M., & Bond, M. H. (2017). A genetic component to national differences in happiness. *Journal of Happiness Studies*, 18(2), 321-340.

47. Rogers, P. J. (2001). A healthy body, a healthy mind: long-term impact of diet on mood and cognitive function. *Proceedings of the Nutrition Society*, 60(1), 135-143.
48. Smith PA (2015) Brain, meet gut. *Nature*, 526: 312-314
49. Diana TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF (2015) Collective unconscious: how gut microbes shape human behaviour. *Journal of Psychiatric Research*, 63: 1-9
50. Gibson, E. L. (2018). Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(2), 174-188.
51. Robinson, O. J., & Sahakian, B. J. (2009). Acute tryptophan depletion evokes negative mood in healthy females who have previously experienced concurrent negative mood and tryptophan depletion. *Psychopharmacology*, 205(2), 227-235.
52. Neumeister, A., Praschak-Rieder, N., Hesselmann, B., Vitouch, O., Rauh, M., Barocka, A., & Kasper, S. (1998). Effects of tryptophan depletion in fully remitted patients with seasonal affective disorder during summer. *Psychological Medicine*, 28(2), 257-264.
53. Hughes, J. H., Gallagher, P., Stewart, M. E., Matthews, D., Kelly, T. P., & Young, A. H. (2003). The effects of acute tryptophan depletion on neuropsychological function. *Journal of Psychopharmacology*, 17(3), 300-309.
54. Van der Does, A. W. (2001). The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms. *Journal of affective disorders*, 64(2-3), 107-119.
55. Robinson, O. J., Cools, R., & Sahakian, B. J. (2012). Tryptophan depletion disinhibits punishment but not reward prediction: implications for resilience. *Psychopharmacology*, 219(2), 599-605.
56. Elliott, R., Sahakian, B. J., & Charney, D. (2010). The neural basis of resilience. *Mental capital and wellbeing*, 111-118.
57. Murphy, S. E., Longhitano, C., Ayres, R. E., Cowen, P. J., Harmer, C. J., & Rogers, R. D. (2009). The role of serotonin in nonnormative risky choice: the effects of tryptophan supplements on the "reflection effect" in healthy adult volunteers. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(9), 1709-1719.
58. Firk, C., & Markus, C. R. (2009). Mood and cortisol responses following tryptophan-rich hydrolyzed protein and acute stress in healthy subjects with high and low cognitive reactivity to depression. *Clinical Nutrition*, 28(3), 266-271.
59. Gibson, E. L., Vargas, K., Hogan, E., Holmes, A., Rogers, P. J., Wittwer, J., Kloek, R. Goralczyk & Mohajeri, M. H. (2014). Effects of acute treatment with a tryptophan-rich protein hydrolysate on plasma amino acids, mood and emotional functioning in older women. *Psychopharmacology*, 231(24), 4595-4610.
60. Murphy, S. E., Longhitano, C., Ayres, R. E., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2006). Tryptophan supplementation induces a positive bias in the processing of emotional material in healthy female volunteers. *Psychopharmacology*, 187(1), 121-130.
61. Crockett, M. J., Clark, L., & Robbins, T. W. (2009). Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *Journal of Neuroscience*, 29(38), 11993-11999.
62. Oñatibia-Astibia, A., Franco, R., & Martínez-Pinilla, E. (2017). Health benefits of methylxanthines in neurodegenerative diseases. *Molecular nutrition & food research*, 61(6), 1600670.
63. Franco, R., Oñatibia-Astibia, A., & Martínez-Pinilla, E. (2013). Health benefits of methylxanthines in cacao and chocolate. *Nutrients*, 5(10), 4159-4173.
64. Mori, A. (2014). *Adenosine receptors in neurology and psychiatry*. Academic Press.
65. Chiu, G. S., Darmody, P. T., Walsh, J. P., Moon, M. L., Kwakwa, K. A., Bray, J. K., McCusker R. H. & Freund, G. G. (2014). Adenosine through the A2A adenosine receptor increases IL-1 β in the brain contributing to anxiety. *Brain, behavior, and immunity*, 41, 218-231.
66. Zheng, X., & Hasegawa, H. (2017). Pharmacological Intervention of Brain Neurotransmission Affects Exercise Capacity. In *Physical Activity and the Aging Brain* (pp. 53-64). Academic Press.
67. Grandner, M.A.; Jackson, N.; Gerstner, J.R.; Knutson, K.L. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite* 2013, 64, 71–80.
68. Lelo, A.; Birkett, D.J.; Robson, R.A.; Miners, J.O (1986). Comparative pharmacokinetics of caffeine and its primary demethylated metabolites paraxanthine, theobromine and theophylline in man. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 22, 177–182.
69. Sansone, R., Ottaviani, J. I., Rodriguez-Mateos, A., Heinen, Y., Noske, D., Spencer, J. P. & Heiss, C. (2017). Methylxanthines enhance the effects of cocoa flavanols on cardiovascular function: randomized, double-masked controlled studies. *The American journal of clinical nutrition*, 105(2), 352-360.

70. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2012). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to cocoa flavanols and maintenance of normal endothelium-dependent vasodilation pursuant to Article 13 (5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 10(7), 2809.
71. Lee, H. H., Yang, L. L., Wang, C. C., Hu, S. Y., Chang, S. F., & Lee, Y. H. (2003). Differential effects of natural polyphenols on neuronal survival in primary cultured central neurons against glutamate- and glucose deprivation-induced neuronal death. *Brain research*, 986(1-2), 103-113.
72. McShea, A., Ramiro-Puig, E., Munro, S. B., Casadesus, G., Castell, M., & Smith, M. A. (2008). Clinical benefit and preservation of flavonols in dark chocolate manufacturing. *Nutrition reviews*, 66(11), 630-641.
73. Aron, P. M., & Kennedy, J. A. (2008). Flavan-3-ols: Nature, occurrence and biological activity. *Molecular nutrition & food research*, 52(1), 79-104.
74. Ebrahimi, A., & Schluesener, H. (2012). Natural polyphenols against neurodegenerative disorders: potentials and pitfalls. *Ageing research reviews*, 11(2), 329-345.
75. Maes, M. (2011). Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 664-675.
76. Faria, A., Meireles, M., Fernandes, I., Santos-Buelga, C., Gonzalez-Manzano, S., Dueñas, de Freitas, V., Mateus, N., & Calhau, C. (2014). Flavonoid metabolites transport across a human BBB model. *Food chemistry*, 149, 190-196.
77. Francis, S. T., Head, K., Morris, P. G., & Macdonald, I. A. (2006). The effect of flavanol-rich cocoa on the fMRI response to a cognitive task in healthy young people. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 47, S215-S220.
78. Vauzour D, Vafeiadou K, Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Spencer JPE (2008). The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes & Nutrition*, 3(3-4):115-126.
79. Schroeter, H., Heiss, C., Balzer, J., Kleinbongard, P., Keen, C. L., Hollenberg, N. K., & Kelm, M. (2006). (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(4), 1024-1029.
80. Ramirez-Sanchez, I., Maya, L., Ceballos, G., & Villarreal, F. (2011). (-)-Epicatechin induces calcium and translocation independent eNOS activation in arterial endothelial cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 300(4), C880-C887.
81. Scholey, A. B., French, S. J., Morris, P. J., Kennedy, D. O., Milne, A. L., & Haskell, C. F. (2010). Consumption of cocoa flavanols results in acute improvements in mood and cognitive performance during sustained mental effort. *Journal of Psychopharmacology*, 24(10), 1505-1514.
82. Fisher, N. D., Sorond, F. A., & Hollenberg, N. K. (2006). Cocoa flavanols and brain perfusion. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 47, S210-S214.
83. Fisher, N. D., Hughes, M., Gerhard-Herman, M., & Hollenberg, N. K. (2003). Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. *Journal of hypertension*, 21(12), 2281-2286.
84. Sokolov, A. N., Pavlova, M. A., Klosterhalfen, S., & Enck, P. (2013). Chocolate and the brain: neurobiological impact of cocoa flavanols on cognition and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2445-2453.
85. Geday, J., Hermansen, F., Rosenberg, R., & Smith, D. F. (2005). Serotonin modulation of cerebral blood flow measured with positron emission tomography (PET) in humans. *Synapse*, 55(4), 224-229.
86. Smith, D. F., & Geday, J. (2001). PET neuroimaging of clomipramine challenge in humans: focus on the thalamus. *Brain research*, 892(1), 193-197.
87. Messaoudi, M., Bisson, J. F., Nejd, A., Rozan, P., & Javelot, H. (2008). Antidepressant-like effects of a cocoa polyphenolic extract in Wistar-Unilever rats. *Nutritional neuroscience*, 11(6), 269-276.
88. Sachdeva, A. K., Kuhad, A., & Chopra, K. (2011). Epigallocatechin gallate ameliorates behavioral and biochemical deficits in rat model of load-induced chronic fatigue syndrome. *Brain research bulletin*, 86(3-4), 165-172.
89. Singal, A., Kaur, S., Tirkey, N., & Chopra, K. (2005). Green tea extract and catechin ameliorate chronic fatigue-induced oxidative stress in mice. *Journal of Medicinal Food*, 8(1), 47-52.
90. Smith, D. F. (2013). Benefits of flavanol-rich cocoa-derived products for mental well-being: A review. *Journal of Functional Foods*, 5(1), 10-15.
91. Millan, M. J. (2006). Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacology & therapeutics*, 110(2), 135-370.

92. Millan, M. J. (2009). Dual-and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs. *Neurotherapeutics*, 6(1), 53-77.
93. Racagni, G., & Popoli, M. (2010). The pharmacological properties of antidepressants. *International clinical psychopharmacology*, 25(3), 117-131.
94. Rocha, F. F., Lima-Landman, M. T. R., Souccar, C., Tanae, M. M., De Lima, T. C. M., & Lapa, A. J. (2007). Antidepressant-like effect of *Cecropia glazioui* Sneth and its constituents—in vivo and in vitro characterization of the underlying mechanism. *Phytomedicine*, 14(6), 396-402.
95. Jalil, A. M. M., & Ismail, A. (2008). Polyphenols in cocoa and cocoa products: is there a link between antioxidant properties and health?. *Molecules*, 13(9), 2190-2219.
96. Payne, M. J., Hurst, W. J., Miller, K. B., Rank, C., & Stuart, D. A. (2010). Impact of fermentation, drying, roasting, and Dutch processing on epicatechin and catechin content of cacao beans and cocoa ingredients. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(19), 10518-10527.
97. Ioannone, F., Di Mattia, C. D., De Gregorio, M., Sergi, M., Serafini, M., & Sacchetti, G. (2015). Flavanols, proanthocyanidins and antioxidant activity changes during cocoa (*Theobroma cacao* L.) roasting as affected by temperature and time of processing. *Food chemistry*, 174, 256-262.
98. Hurst, W. J., Krake, S. H., Bergmeier, S. C., Payne, M. J., Miller, K. B., & Stuart, D. A. (2011). Impact of fermentation, drying, roasting and Dutch processing on flavan-3-ol stereochemistry in cacao beans and cocoa ingredients. *Chemistry Central Journal*, 5(1), 53.
99. Chin, E., Miller, K. B., Payne, M. J., Hurst, W. J., & Stuart, D. A. (2013). Comparison of antioxidant activity and flavanol content of cacao beans processed by modern and traditional Mesoamerican methods. *Heritage Science*, 1(1), 1-7.
100. Hu, S., Kim, B. Y., & Baik, M. Y. (2016). Physicochemical properties and antioxidant capacity of raw, roasted and puffed cacao beans. *Food chemistry*, 194, 1089-1094.
101. Deus, V. L., Cerqueira E Silva, M. B. D., Maciel, L. F., Miranda, L. C. R., Hirooka, E. Y., Soares, S. E., de Souza Ferreira & Bispo, E. D. S. (2018). Influence of drying methods on cocoa (*Theobroma cacao* L.): antioxidant activity and presence of ochratoxin A. *Food Science and Technology*, 38, 278-285.
102. Crichton GE, Elias MF, Alkerwi A (2016). Chocolate intake is associated with better cognitive function: The Maine-Syracuse Longitudinal Study. *Appetite*;100:126-132.
103. Galinsky, V. L., & Frank, L. R. (2020). Universal theory of brain waves: From linear loops to nonlinear synchronized spiking and collective brain rhythms. *Physical Review Research*, 2(2), 023061.
104. Muthukumaraswamy, S. (2019). Brain waves: How to decipher the cacophony. In *Casting Light on the Dark Side of Brain Imaging* (pp. 43-47). Academic Press.
105. Jia, X., & Kohn, A. (2011). Gamma rhythms in the brain. *PLoS biology*, 9(4).
106. Lopes da Silva F (1991). Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*;79(2):81-93
107. Silver, S., Al-Tikriti, R., & Jin, N. (2018). Dark Chocolate (70% Cacao) Modulates Gamma Wave Frequencies in Vigorously Active Individuals.
108. Sachdev, S., & Sittiprapaporn, P. (2020). Electroencephalographic study of auditory system while listening to Ohm chanting. *Asian Journal of Medical Sciences*, 11(1), 75-79.
109. Bhik-Ghanie, R. (2019, July). Pranayama Yoga: Measuring Brainwaves via EEG. In *Proceedings of the 13th International RAIS Conference on Social Sciences and Humanities* (pp. 311-316). Scientia Moralitas Research Institute.
110. Neshir, G., & Ranjan, P. (2019). EEG based emotion recognition of image stimuli.
111. Montagna, M. T., Diella, G., Triggiano, F., Caponio, G. R., Giglio, O. D., Caggiano, G. & Portincasa, P. (2019). Chocolate, "Food of the Gods": History, Science, and Human Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(24), 4960.