

# Kakao

---

**Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann**  
**Institut für Rechtsmedizin der Universität Freiburg**

**Anliegendes Review enthält eine Auswahl vorwiegend neuerer Literatur,  
wenn möglich systematische Reviews**

Fachärztin für Allgemeinmedizin

Zusatzausbildung in Naturheilverfahren und spezieller Schmerztherapie

Bereich Phytotherapie, Institut für Rechtsmedizin der Universität  
Freiburg im Breisgau

[www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/forschung/phytomedizin.html](http://www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/forschung/phytomedizin.html)

[sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de](mailto:sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de)

---

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Botanischer und geschichtlicher Steckbrief zum Kakao</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Kakaosorten</b> .....	<b>5</b>
<b>4. Herstellung von Kakaoprodukten</b> .....	<b>5</b>
<b>5. Epidemiologische Studien zum Kakaokonsum</b> .....	<b>7</b>
<b>6. Inhaltsstoffe</b> .....	<b>8</b>
<b>7. Bioverfügbarkeit der Flavanole</b> .....	<b>10</b>
<b>8. Anwendungsbereich für Kakaoflavanole</b> .....	<b>11</b>
<b>9. Dosisempfehlung</b> .....	<b>11</b>
<b>10. Volkstümliche Anwendung</b> .....	<b>12</b>
<b>11. Experimentell nachgewiesene Wirkungen</b> .....	<b>12</b>
<b>11.1. Auf das Herz-Kreislaufsystem</b> .....	<b>12</b>
<b>11.1.1. Blutdrucksenkende Wirkung</b> .....	<b>13</b>
<b>11.1.2. Wirkung auf die Hämostase und die Thrombozytenfunktion</b> .....	<b>14</b>
<b>11.1.3. Antioxidative Wirkung</b> .....	<b>14</b>
<b>11.1.4. Gefäßprotektive Wirkung</b> .....	<b>15</b>
<b>11.1.5. Kardioprotektive Wirkung</b> .....	<b>15</b>
<b>11.2. Auf das Gehirn</b> .....	<b>15</b>
<b>11.2.1. Neuroprotektive Wirkung</b> .....	<b>16</b>
<b>11.2.2. Hirnleistungssteigernde Wirkung</b> .....	<b>16</b>
<b>11.3. Auf den Stoffwechsel</b> .....	<b>16</b>
<b>11.4. Andere Wirkungen</b> .....	<b>16</b>
<b>11.4.1. Antikanzerogene Wirkung</b> .....	<b>16</b>
<b>11.4.2. Präbiotische Wirkung</b> .....	<b>17</b>
<b>11.4.3. Methylxanthin-Wirkung (hauptsächlich durch Theobromin)</b> .....	<b>17</b>
<b>12. Wirksamkeitsevidenz</b> .....	<b>18</b>
<b>12.1. Kardiovaskuläre Wirksamkeit</b> .....	<b>18</b>
<b>12.1.1. Verbesserung der Fliesseigenschaft des Blutes</b> .....	<b>18</b>
<b>12.1.2. Massnahmen der Primärprävention</b> .....	<b>19</b>
<b>12.1.3. Blutdrucksenkung</b> .....	<b>20</b>
<b>12.2. Beeinflussung des Stoffwechsels</b> .....	<b>21</b>
<b>12.3. Steigerung der Hirnleistung</b> .....	<b>22</b>
<b>12.4. Bei Reizdarm mit Obstipation und Durchfall</b> .....	<b>23</b>
<b>12.5. Bei anderen Indikationen</b> .....	<b>23</b>
<b>12.6. Wirksamkeit von Theobromin</b> .....	<b>24</b>

<b>13. Unerwünschte Wirkungen</b> .....	25
<b>14. Interaktionen</b> .....	25
<b>15. Kontraindikationen</b> .....	25
<b>16. Toxikologische Daten</b> .....	25
<b>16.1. Akute Toxizität</b> .....	25
<b>16.2. Chronische Toxizität</b> .....	25
<b>16.3. Mutagenität, Carcinogenität und Reproduktionstoxizität</b> .....	26
<b>17. Literatur</b> .....	28

## 1. Zusammenfassung

Die Kakaopflanze wurde schon 3000 v.Ch. von der Menschheit genutzt. Die indigene Bevölkerung Südamerikas verwendete die Kakaobohnen als Opfergabe, Zahlungsmittel und für einen Gewürztrank. Im 16. Jahrhundert gelangten die Kakaobohnen nach Europa und das Kultivieren der Kakaobäume weitete sich vom Amazonasgebiet auf tropische Gebiete in Afrika und Asien aus. Industrielle Kakaerzeugnisse enthalten zu wenig Wirkstoff für klinisch relevante Wirkungen. Mit 100 mg (-)-Epicatechin in Kakaoprodukten lässt sich eine Verbesserung der Fliesseigenschaft des Blutes erzielen, die zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse beitragen kann. Der EFSA-Claim zur verbesserten Fliesseigenschaft des Blutes mit 200 mg Flavanolen/Tag in Kakaoprodukten berücksichtigt nicht, dass Schokolade mit 200 mg Flavanolen im Mittel nur etwa 50 mg und nicht 100 mg (-)-Epicatechin enthält. Um vom Wirkstoff profitieren zu können, sollte der Flavanol- und der (-)-Epicatechingehalt auf Kakaoprodukten deklariert werden. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde durch 500 mg Flavanole/Tag mit 80 mg (-)-Epicatechin nicht gesenkt. Die Studie sollte mit einer (-)-Epicatechindosis  $\geq 100$  mg wiederholt werden.

Der Kakaowirkstoff senkte im Tiermodell den Blutdruck und beeinflusste die Hämostase. Die Wirkungsmechanismen sind weitgehend aufgeklärt. Die experimentell nachgewiesene antioxidative Wirkung der Flavanole erklärt die organprotektive Wirkung an den Gefäßen, am Herz und im Gehirn. Versuche an Nagern mit Übergewicht und Stoffwechselstörungen weisen auf eine Senkung des Gewichts, der Hyperglykämie, Dyslipidämie, erhöhten Insulinresistenz und der erhöhten Entzündungsmarker im Blut. Kakaopolyphenole wirken präbiotisch.

Objektive Messparameter zeigen, dass Flavanoldosen  $\geq 900$  mg zur unterstützenden Behandlung bei Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (hoher Blutdruck, erhöhtes Thromboserisiko, Arteriosklerose) und zur Verbesserung der zerebralen Durchblutung und der Hirnleistung geeignet ist.

Zu kakaobedingten unerwünschten Ereignissen zählen Migräne oder Kopfschmerzen, Darmbeschwerden, vor allem Obstipation, und selten allergische Reaktionen. Kakaoflavanole erhöhen die Bioverfügbarkeit von Clopidogrel und verstärken bei simultaner Einnahme die Wirkung von Aspirin. Schwangere und stillende Mütter sollten den Kakaowirkstoff nur in Massen zu sich nehmen.

## 2. Botanischer und geschichtlicher Steckbrief zum Kakao

Der Kakaobaum, *Theobroma cacao*, ist eine alte Kulturpflanze aus der Familie der Malvengewächse. Nach der Bestäubung entwickelt sich aus der Blüte eine bis zu 30 cm lange Frucht (Bohne), die bis zu 60 in Reihen angeordnete Samen enthält. Die Kakaobohnen werden auch «Speise der Götter» genannt (altgriechisch *theos* = Gott, *broma* = Speise). Tongefässe aus Ecuador und Honduras mit Anhaftungen von Theobromin legen eine Nutzung der Kakaobohnen ab etwa 3000 v. Chr. nahe. Vermutlich wurde damals das zuckerhaltige Fruchtfleisch zu einem alkoholhaltigen Getränk vergoren. Für die Maya waren die Kakaobohnen als Geschenk des Gottes Quetzalcoatl heilig. Sie wurden als Opfergabe, Zahlungsmittel und zur Zubereitung eines herben Gewürztranks verwendet. Der Geschmack dieses Getränks, einer Mischung aus Wasser, Kakao, Mais, Vanille, Cayennepfeffer und etwas Salz, unterschied sich deutlich vom heutigen Kakaogetränk. Eine neue Untersuchung an 54 archäologisch gefundenen Keramikgefässen aus El Pilar (Belize/Guatemala, 600 – 900 vor Chr.) weist darauf hin, dass die gesamte Maya-Bevölkerung Zugang zum Kakaogetränk hatte (Ford et al., 2022). Auch andere indigene Völker wie die Inkas und Azteken schätzten die Kakaobohnen. Nachdem die Spanier im Jahr 1519 die Azteken unterworfen hatten, brachten sie das «Braune Gold» nach Europa. Durch die Verbreitung des Kakaogetränks erhöhte sich der Bedarf an Kakaobohnen. War der Kakaobaum ursprünglich im Amazonasgebiet heimisch, wird er heute in den tropischen Gebieten Afrikas, Asiens, Mittel- und Südamerikas angebaut. Zusätzlich zu Wärme und Feuchtigkeit benötigt der Kakaobaum ausreichend Schatten. Dies wird bei den Plantagen durch Mischbepflanzung mit Kokospalmen, Bananestauden, Kautschauk, Avocados etc. berücksichtigt, die zusätzlich Windschutz bieten. Kakaobäume erreichen normalerweise eine Höhe von bis zu 20 Metern. Durch die Mischbepflanzung wird das Wachstum auf etwa sechs Meter Höhe begrenzt, was die Ernte erleichtert. Der immergrüne Kakaobaum blüht bei günstigen Voraussetzungen ganzjährig. Die Bestäubung erfolgt meist durch Ameisen, Milben und Läuse. Im Alter von fünf bis sechs Jahren blüht der Baum das erste Mal, nach 12 Jahren wird der volle Ertrag erreicht. Kakao wird zweimal im Jahr von Hand geerntet (zum Ende der Regenzeit und zu Beginn der folgenden Regenzeit). Die Kakaobauern hauen die Früchte mithilfe von Macheten vom Baum. Werden die Kakaoschoten zu früh geerntet, sind die Früchte noch nicht reif, bei zu später Ernte trocken (Blaschek et al., 2016, Webseiten 1, 2014 und 2, 2022).

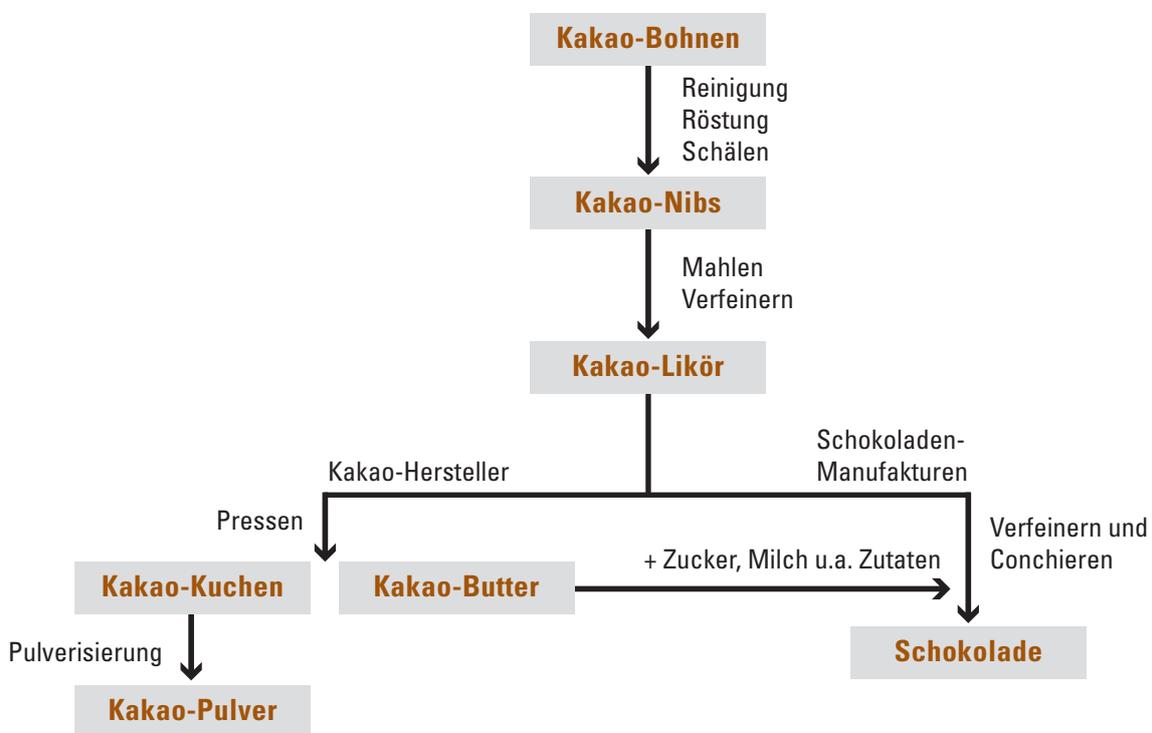
## 3. Kakaosorten

Durch natürliche Entwicklung, Kreuzung und Kultivierung entstanden aus den Kakao-Arten Subspezies mit eiförmigen oder ellipsenförmigen Bohnen, im Querschnitt meist rund, weiss oder leicht gelblich gefärbt, der «Criollo-Typ» und die Subspecies «Sphaerocarpum» mit mehr oder weniger stark abgeplatteten, purpur-rötlichen bis dunkel-violetten Bohnen. Die Criollo-Sorte stammt vermutlich aus Peru, während die gegen Krankheiten widerstandsfähige, aber geschmacklich unterlegene Forastero-Sorte vermutlich aus dem Amazonasgebiet Brasiliens stammt. Letztere macht heute über 80% des weltweiten Anbaus aus. Die schwerer zu kultivierende Criollo-Sorte (obwohl geschmacklich besser) deckt wegen ihrer Empfindlichkeit heute nur noch bis 5% der Ernte ab. Auch eine Kreuzung aus Criollo und Forastero, die robusten Trinitario-Sorten, werden für Edelschokoladen verwendet. Heutzutage ist es üblich, die Kakaosorten nach ihrem genetischen Code einzuteilen. Offiziell gibt es elf Kakaocluster: Criollo, Marañon, Curaray, Iquitos, Nanay, Contamana, Amelonado, Purus, Guiana, Nacional und Nacional Boliviano (Blaschek et al., 2016, Webseite 3).

## 4. Herstellung von Kakaoprodukten

Nach der Ernte werden die Kakaobohnen etwa eine Woche auf Bananenblättern oder in Bottichen fermentiert, damit der bittere Geschmack verschwindet. Das weisse, zuckerhaltige Fruchtfleisch beginnt sehr schnell zu gären und entwickelt dabei Temperaturen von etwa 50 °C. Die beginnende Keimung der Bohnen wird durch den bei der Gärung entstehenden Alkohol gestoppt und die Bohnen verlieren einen Teil der Bitterstoffe. Sie entwickeln während dieses etwa zehn Tage dauernden Vorgangs der Fermentation ihre typischen Geschmacks- und Aromastoffe sowie ihre Farbe. Der Schokoladengeschmack wird durch Trocknung in praller Sonne intensiviert, heutzutage aber auch in Trockenöfen. Die Bohnen sind danach nur noch halb so gross, werden in Säcke verpackt und in schokoladenproduzierende Länder verschifft.

Zu den industriellen Kakaoerzeugnissen zählen die Kakaomasse (Kakao-Likör), Kakaopulver, Kakaobutter und Schokolade (Abb. 1). Hierzu werden die Bohnen zuerst maschinell gereinigt und dann während 30 bis 45 Minuten bei einer Temperatur von 100 °C (zunehmend auf 130 °C) geröstet. Das Rösten erleichtert das Schälen der Bohnen, verbessert das typische Kakaoaroma, generiert Melanoidine (gesundheitsfördernde Bräunungsprodukte), erleichtert das folgende Mahlen der Kakaokerne und verringert die mikrobielle Belastung der Endprodukte (Peña-Correa et al., 2022). Bisher wurden mehr als 460 Aroma-Komponenten identifiziert. Aber nur für den Bittergeschmack sind die molekularen Strukturen bekannt; es handelt sich um eine Komplexbildung von Theobromin mit den im Röstprozess entstehenden Diketopiperazinen im Verhältnis 2:1. Nach dem Rösten werden die abgekühlten Kakaobohnen gebrochen und die Schalen sowie die Keimwurzeln vom Kakaokernbruch abgetrennt. Da im Kakaokernbruch die Fettphase noch in den Zellverbänden eingeschlossen ist, können zu diesem Zeitpunkt unerwünschte Aromastoffe entfernt werden, z. B. mit Wasserdampf. Durch Alkalisieren mit Pottasche, Löschkalk oder Soda kann eine Verbesserung von Geruch und Farbe erzielt werden. Dieses sogenannte Dutching wurde 1830 vom Holländer Van Houten eingeführt. Der veredelte Kakaokernbruch wird dann zur feinkörnigen Kakaomasse vermahlen. Die in Wärme zu Tafeln geformte Kakaomasse schmeckt angenehm, mild ölig und bitter. Sie wird als Hilfsstoff und Geschmacks-korrigens in galenischen Zubereitungen wie Kau- und Lutschtabletten oder Sirupen verwendet.



**Abb. 1**

*Herstellung der Kakao-Endprodukte aus den Kakao-Bohnen (modifiziert nach Montagna et al., 2019).*

Zur Herstellung von Kakaopulver wird aus der alkalisierten Kakaomasse bei 90 bis 100 °C unter Druck mit bis 500 bar die Kakaobutter abgepresst. Der verbleibende Kakaopresskuchen enthält dann noch etwa 20% Fett. Der ausgekühlte Kakaopresskuchen wird in der Stachelwalze zu Kakaopulver gemahlen.

Schokolade ist eine Mischung aus fein zerkleinerter Kakaomasse, Zucker, Fett (statt Kakaobutter werden oft andere Fette zugesetzt) und Aromastoffen, die mit Milchbestandteilen, Nussmassen, Kaffeepasten etc. oder auch grob zerstückelten Mandeln, Hasel- oder Walnüssen, Pinienkernen, Pistazien und/oder Sultaninen versetzt wird. Der stufenweisen Zerkleinerung der Grundmasse folgt eventuell das Conchieren, ein patentiertes Verfahren, in welchem über bis zu 27 Stunden starke Scherkräfte bei variierender Temperatur die Schokolademasse fließfähiger machen. Dadurch erhält die Schokolade ihren Oberflächenglanz und den zarten Schmelz. Beim Dutching und beim Conchieren werden aber die Flavanole, der wertvolle Kakaowirkstoff, zerstört (Blaschek et al., 2016, Montagna et al., 2019, Webseite 3). Bei jedem Schritt der Herstellung der Kakaoerzeugnisse geht Kakaowirkstoff verloren (Goya et al., 2022).

Kürzlich wurden die Geschmackskomponenten der dunklen Schokolade auf molekularer Ebene decodiert. Der säuerliche und fruchtige Geschmack beruht auf hohen, über den Schwellenwerten liegenden Dosen von Essigsäure bzw. fruchtig riechenden Estern wie Ethyl-2-Methylbutanoat, Ethyl-3-Methylbutanoat und 3-Methylbutylacetat. Der Schoggi- und der Röst-Geschmack beruhen auf den Substanzen 2-Methylbutanal, 3-Methylbutanal, 4-Hydroxy-2,5-Dimethylfuran-3(2H)-on und Dimethyltrisulfan. Der blumige und adstringierende Geschmack geht auf (–)-Epicatechin, Procyanidin B2, Procyanidin C1 und 2-Phenylethan-1-ol zurück (Ullrich et al., 2022).

Um kalorienärmere Kakaoprodukte herzustellen, kann ein Teil des Zuckers durch künstliche oder natürliche Süsstoffe ersetzt werden. Als natürliche Süsstoffe werden Pfefferminze, Reissirup, getrocknete Karotten, Yaconknollen (*Smallanthus sonchifolius*), Robinienblüten (Scheinakazie), Lúcum-Frucht (*Pouteria obovata lucuma*) und Agavensirup zugesetzt. Sie reduzieren nicht nur die Kalorien, sondern erhöhen durch ihren Polyphenolgehalt auch die antioxidative Kapazität. Die Kakaobutter wird zum Teil durch Hydrokolloide, lipophile Gele mit dem Verdickungsmittel Methylcellulose, Okragummi, Kollagenhydrolysat, raffiniertes Palm-Olein, Baumwollsamensöl, Rapsöl oder Sojabohnenöl ersetzt. Eine neue Technologie ist die Entfernung von bis zu 20% Fett aus der flüssigen Schokolade mit einem elektrischen Sieb (Joseph et al., 2022).

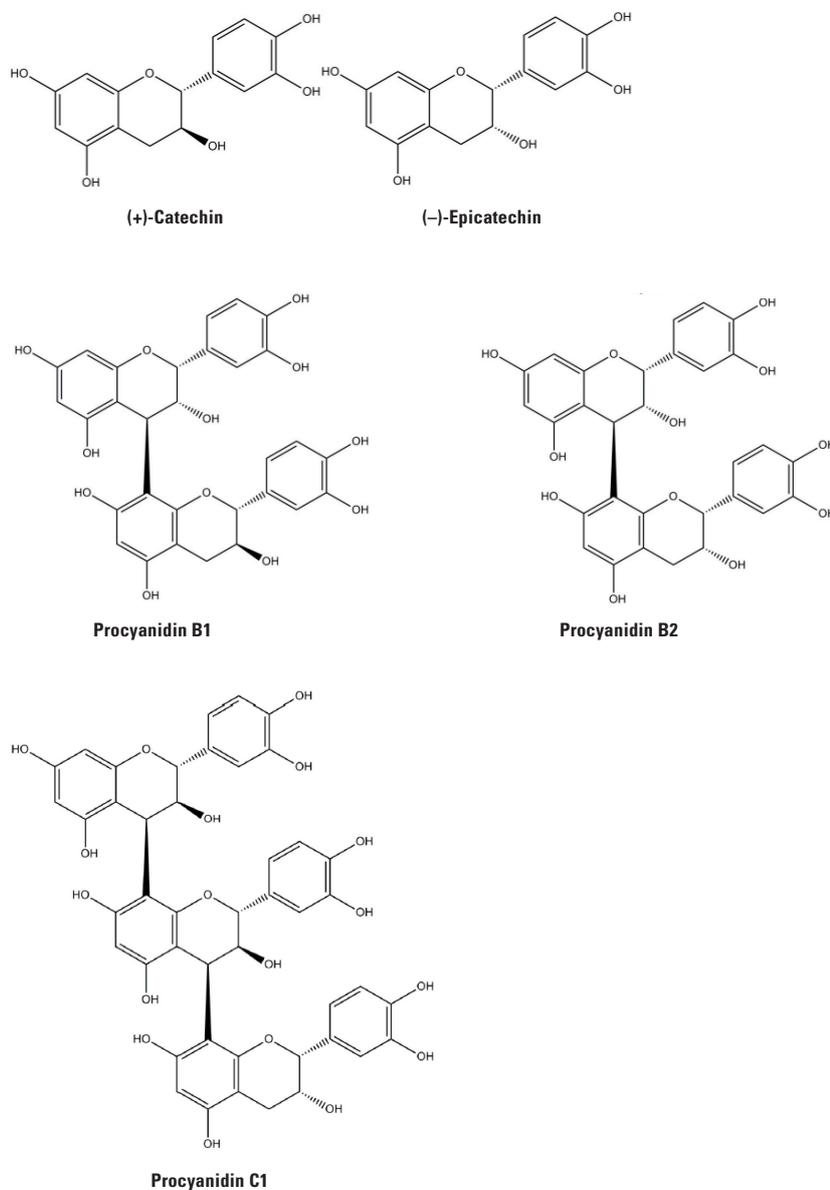
## 5. Epidemiologische Studien zum Kakaokonsum

Epidemiologische Studien sind Beobachtungsstudien am Menschen unter realen Umweltbedingungen. Drei systematische Reviews mit Beobachtungsstudien kommen zu dem Schluss, dass der Konsum von Schokolade das Herz-Kreislauf-Risiko gemessen am Auftreten eines Schlaganfalls senkt und auch die damit in Zusammenhang stehende Mortalität. In allen Studien gaben die Studienteilnehmer selbst an, wieviel Schokolade sie pro Woche konsumiert hatten. Die Kakaoprodukte waren nicht genannt und die tägliche Zufuhr an Flavanolen inklusive (–)-Epicatechin war nicht angegeben (Vlachojannis et al., 2016). Umbrella-Reviews tragen die Ergebnisse bereits veröffentlichter systematischer Übersichtsarbeiten zusammen und werten sie aus, um einen komprimierten Überblick zur aktuellen Evidenzlage einer bestimmten Fragestellung zu liefern. So favorisiert auch das Umbrella-Review zur Schlaganfall-Prävention mit Nahrungsmitteln den Konsum von Schokolade. Doch wird aus dem Review ersichtlich, dass der Konsum von Schokolade nur ein Faktor von vielen ist, die zur Senkung des Schlaganfallrisikos beitragen. Ein gutes körperliches und seelisches Befinden und Zufriedenheit mit der Lebenssituation trugen wesentlich zur Senkung des Schlaganfallrisikos bei (Wang et al., 2022). Mehr als 5 g Schokolade pro Tag (Selbstangaben) senkten in einer Meta-Analyse die Gesamt-Mortalität, die Mortalität bei Herz-Kreislauf- und bei Krebserkrankungen (Zhao et al., 2022a) sowie bei der Alzheimer-Demenz (Zhong et al., 2021). Eine prospektive Kohortenstudie, in die 84.709 Frauen nach den Wechseljahren einbezogen wurden (mittlere Beobachtungszeit 19 Jahre) fand jedoch nur eine geringe Abnahme der Gesamt-Mortalität, der Mortalität bei Herz-Kreislaferkrankungen und bei Demenz. Die Mortalität bei Krebserkrankungen wurde nicht beeinflusst (Sun et al., 2022). Zwei Kohortenstudien aus Schweden mit 38.823 Frauen und 45.472 Männern über eine mediane Beobachtungszeit von 22 Jahren kamen zu dem Schluss, dass u.a. der Konsum von Schokolade das Risiko für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit reduziert (Yuan et al., 2022). Ein Langzeitkonsum von Schokolade senkte die kardiometabolischen Biomarker beim Typ-2-Diabetes (LDL-Cholesterin, Triglyceride, Nüchtern-Blutzucker, C-reaktives Protein) (Chen et al., 2022). Eine Querschnittsstudie aus Spanien mit 944 Jugendlichen im Alter von 11 bis 14 Jahren weist auf den Zusammenhang zwischen hohem Schokoladenkonsum und einem geringeren Gewicht und weniger Bauchfett (Laveriano-Santos et al., 2022). Bei Zufuhr von mehr als 100 g Schokolade pro Woche kam es bei Jugendlichen und Erwachsenen häufiger zu Akne (Roengritthid et al., 2021, Rudzińska et al., 2022). In Korea ging der Konsum von Schokolade mit einem gesünderen Lebensstil und einer geringeren Prävalenz des metabolischen Syndroms einher (Kim und Jeon, 2021). Die allgemeine Lebensqualität besserte sich bei Zufuhr von mehr als 10 g Schokolade pro Tag nicht (Balboa-Castillo et al., 2015, Tan et al., 2021).

Keine der epidemiologischen Studien kann ohne Angabe des Flavanol- bzw. (–)-Epicatechingehalts der konsumierten Produkte eine definitive Aussage zur Wirksamkeit von Kakaoprodukten machen und alle Schlussfolgerungen müssen überprüft werden. Auch sollte geprüft werden, ob unter einem hohen Konsum von dunkler Schokolade die Harnsäure ansteigt (Skrypnik et al., 2020) und der Body Mass Index bei Adipositas abnimmt (Garcia-Oropesa et al., 2021).

## 6. Inhaltsstoffe

Unfermentierte Kakaobohnen enthalten mehr als 50% Fett (Kakaobutter), bis 16% Proteine (Albumine, Globuline), bis 9% Kohlenhydrate (mehr als 90% Saccharose). Etwa 18% der Trockenmasse umfassen phenolische Verbindungen wie monomere Flavanole mit (–)Epicatechin und (–)-Catechin, oligomere Flavanole (Procyanidine, hauptsächlich B2, B5, C1, Tetramere bis Heptamere und Typ A-Dimere), Flavonole (hauptsächlich Quercetinderivate), Hydroxyzimtsäureamide etc. (Abb. 2, Vlachoianis et al., 2016). Die Anthocyane 3- $\alpha$ -L-Arabinosylcyanidin und 3- $\beta$ -D-Galactosylcyanidin sind für die rote Pigmentierung der Bohnen verantwortlich, sie fehlen in den reinen Criollo-Bohnen. Im letzten Drittel der Samenreife werden bis 3,5% Purinalkaloide gebildet, die Methylxanthine Theobromin (Hauptalkaloid), Coffein (Nebenalkaloid) und Spuren von Theophyllin. Criollo-Bohnen enthalten bis zu 50% Coffein, Amazonas Forastero-Bohnen dagegen weniger als 1%. Die meisten biogenen Amine entstehen vermutlich erst bei der Fermentation der Kakaobohnen. Der Wirkstoffgehalt ist abhängig vom Standort der Kakaobäume, der Reife der Samen, dem Klima, dem Zeitpunkt der Ernte und der Lagerungszeit nach der Ernte (Blaschek et al., 2016, Vlachoianis et al., 2016). Der Nährwert von Kakao, dunkler und Milkschokolade ist in Tabelle 1 zusammengefasst.



**Abb. 2**

Die chemische Struktur der monomeren Flavanole (+)-Catechin und (–)-Epicatechin sowie der Proanthocyanidin-Dimere B1 und B2 und des Proanthocyanidin-Trimers C1 (modifiziert nach Aprotosoaie et al., 2016).

Die Konzentrationen der Hydroxycarbonsäurederivate liegen weit unter dem gesundheitsgefährdenden Bereich (Guizzellini et al., 2023), wie auch die Spuren von Chrom (Álvarez-Cilleros et al., 2018). Die Grenzwerte von Cadmium, Kupfer und Blei sollten nicht überschritten werden (Silva et al., 2021). So darf der Cadmiumgehalt in Kakaopulver gemäss der EU-Vorgabe No 488/2014 aus dem Jahr 2019 maximal 0,6 mg/kg betragen (Recknagel et al., 2022). Das krebserregende Cadmium besitzt eine Halbwertszeit von bis zu 30 Jahren. Es wirkt nierentoxisch und hemmt die Calciumaufnahme in den Körper, was den Knochenstoffwechsel beeinträchtigt. Der Cadmiumgehalt in Schokolade lässt sich bei Berücksichtigung entsprechender Vorsichtsmassnahmen minimieren (Maddela et al., 2020). Eine Kontrolle ist erforderlich. So überschritten in Japan die Cadmiumwerte bei 8 von 180 Schokoladen den Grenzwert um das bis zu Vierfache und bei 26 von 140 Kakaopulverprodukten um das Dreifache (Kataoka et al., 2018).

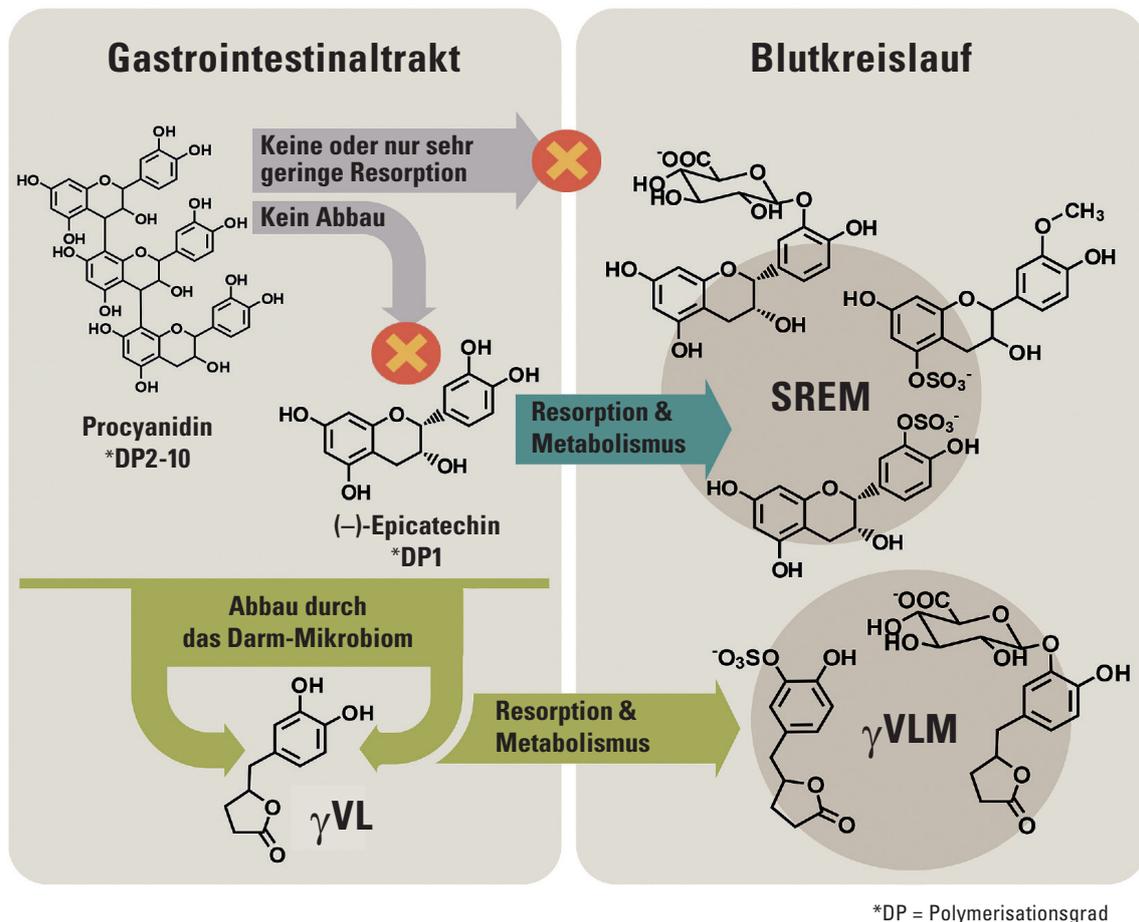
**Tabelle 1**

*Inhaltsstoffe und Nährwert pro 100 g Kakao, dunkler Schokolade und Milkschokolade (modifiziert nach Montagna et al., 2019).*

Gehalt	Kakao	Dunkle Schokolade	Milch-Schokolade
Wasser (g)	2,5	0,5	0,8
Eiweisse (g)	20,4	6,6	7,3
Fette (g)	25,6	33,6	36,3
Cholesterol (mg)	0	0	10
Kohlenhydrate (g)	11,5	49,7	50,5
Zucker (g)	Spuren	49,7	50,5
Fasern (g)	–	8	3,2
Natrium (mg)	–	11	120
Kalium (mg)	–	300	420
Eisen (mg)	14,3	5	3
Kalzium (mg)	51	51	262
Phosphat (mg)	685	186	207
Thiamin (mg)	0,08	0,07	0,09
Riboflavin (mg)	0,3	0,07	0,39
Niacin (mg)	1,7	0,6	0,6
Vitamin A (µg)	7	9	25
Phenole (mg)	996–3781	579	160
Flavonoide (mg)	–	28	13
Theobromin (mg)	–	802	125
Energie (kcal)	355	515	545
Energie (kJ)	1486	2155	2281

## 7. Bioverfügbarkeit der Flavonole

Flavonole werden im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 25%. Mehr als 70% der Flavonole erreichen den Dickdarm, wo sie durch die Darmbakterien zu kürzeren phenolischen Verbindungen abgebaut werden, die dann von den Darmwand- oder Leberzellen weiter abgebaut werden (Abb. 3). Während die Flavonole vor allem als Prodrug fungieren, sind die Abbauprodukte wirksamkeitsmitbestimmend.



**Abb. 3**

Abbau der Flavonole im Gastrointestinaltrakt (modifiziert nach Rodriguez-Mateos et al., 2018). Nur das monomere Flavanol (-)-Epicatechin wird im Dünndarm resorbiert und hauptsächlich zu strukturverwandten (-)-Epicatechinmonomeren (SREMs) abgebaut wie (-)-Epicatechin-3'-O-glucuronid, 3'-O-Methyl(-)-Epicatechin-5-sulfat und (-)-Epicatechin-3'-sulfat. Die oligomeren Procyanidine werden nicht resorbiert und nicht metabolisiert. Sie werden durch die Darmflora im Dickdarm abgebaut, z.B. zu  $\gamma$ -Valerolacton ( $\gamma$ -VL), das weiter zu  $\gamma$ -Valerolactonmetaboliten ( $\gamma$ -VLM) abgebaut wird.

Nach dem Konsum von Kakaoprodukten wurden im Blut 48 zirkulierende Flavonolabbauprodukte identifiziert, hauptsächlich Phase 2-Konjugate der monomeren und dimeren Flavan-3-ole und einfache Phenolabbauprodukte. Die 10 Phenyl- $\gamma$ -Valerolactonderivate könnten als Biomarker für die Zufuhr der Flavan-3-ol-Monomere und Procyanidine genutzt werden (Abb. 4, Di Pede et al., 2022). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass nach Aufnahme von  $\approx 1308 \mu\text{mol}$  Flavanol  $\approx 217 \mu\text{mol}$  Phenyl- $\gamma$ -Valerolactone in den Urin ausgeschieden werden (etwa 1/5) und nach Aufnahme von  $303 \mu\text{mol}$  Flavan-3-olen etwa  $1 \mu\text{mol}$  Phenylvaleronsäure.

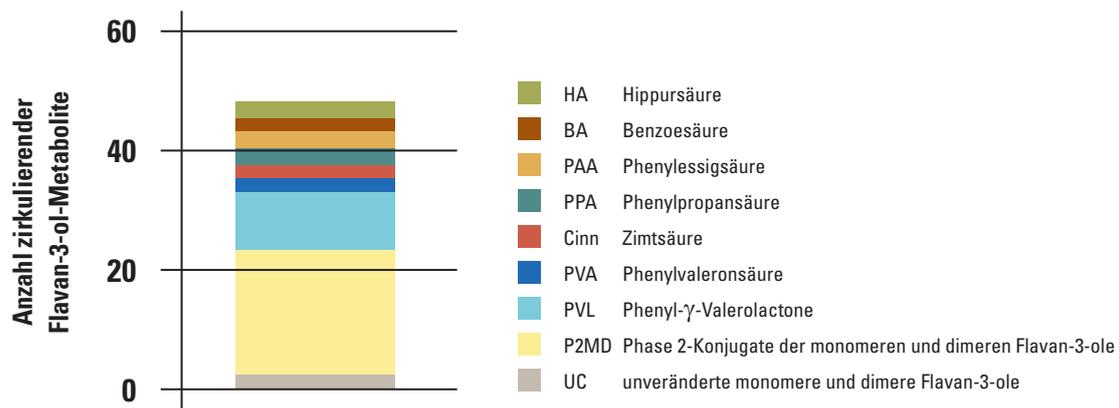


Abb. 4

Kakao-Abbauprodukte (modifiziert nach Di Pede et al., 2022).

## 8. Anwendungsbereich für Kakaoflavanole

Zur Unterstützung der Primärprävention bei arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Begünstigt durch individuelle Risikofaktoren und einen ungesunden Lebensstil sind schätzungsweise 27% der Bevölkerung gefährdet, einen kardiovaskulären Vorfall wie Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden (Webseite 4, 2022), vor allem Menschen mit

- Bluthochdruck, hohen Blutfetten und Diabetes mellitus
- Bewegungsmangel, Übergewicht und viel Stress
- Menschen (60+), Raucher, Frauen unter Östrogeneinnahme
- Flugreisende mit Risikofaktoren (Aryal et al., 2006, Bradford, 2007, Gavish und Brenner, 2011)

## 9. Dosisempfehlung

Kakaoflavanole mit mindestens 100 mg (–)-Epicatechin (Vlachoianis et al., 2016)

Durch den Zusatz von schwarzem Knoblauchextrakt (Chrubasik-Hausmann, 2016) und Coenzym Q10 (Ghafari et al., 2020, Tabrizi et al., 2018, Cicero et al., 2015) kann die Wirkung der Flavonole inklusive (–)-Epicatechin verstärkt werden. Nach Zufuhr von 1200 mg Extrakt aus geruchlosem Knoblauch plus 120 mg CoQ10 hatten die Elastizität der Gefäße und die Endothelfunktion im Vergleich zum Placebokollektiv zugenommen (Larijani et al., 2013) und der computertomographisch gemessene Kalkgehalt in den Arterien und das CRP abgenommen (Zeb et al., 2012). Weitere Studien müssten noch klären, welche Dosen der einzelnen Komponenten als Zusatz zu den Kakaoflavanolen zu einem optimalen Therapieergebnis führen (Mohammadi et al., 2022). Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction senkte die Zufuhr von >100 mg Coenzym Q10 pro Tag über 6 Monate die kardiovaskuläre Mortalität um 55% (Mareev et al., 2022). Besonders Menschen mit Hyperlipidämien und Diabetes mellitus profitieren von einem Zusatz von 100 oder 200 mg Coenzym Q10 (Zhao et al., 2022b). Bei Menschen mit geringer bis mässiger Hyperlipidämie waren 200 mg Coenzym Q10 nicht wirksamer als 100 mg, um die Fliesseigenschaft des Blutes zu steigern (Sabbatinelli et al., 2020). Bei Diabetikern trägt Coenzym Q10 hauptsächlich durch Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins zur Primärprävention bei (Dludla et al., 2020).

Es gibt Hinweise aus der Literatur, dass nicht alle Menschen auf Kakaoextrakt ansprechen (sog. Non-Responder, Ottaviani et al., 2015, Jafarnejad et al., 2020, Bapir et al., 2022), wie das auch vom schwarzen Knoblauch bekannt ist (Vlachojannis et al., 2016, Chrubasik-Hausmann, 2016). Weitere Studien müssten noch zeigen, ob durch Zusatz von Coenzym Q10 die Therapieresponse erhöht werden kann.

## 10. Volkstümliche Anwendung

In der Volksmedizin wird Kakao zur Anregung genutzt (auch in Kombination mit Cola oder Kaffee), zur körperlichen Kräftigung und Steigerung der Harnproduktion. In Kombination mit anderen Naturstoffen wurden Kakaobohnen bei Darminfektionen und Durchfall, zur Schleimlösung in den Bronchien, zu Schwitzkuren, bei Asthma, Atembeschwerden, Reizhusten und auch beim Kropf eingesetzt. In den Ursprungsländern wird eine wässrige Zubereitung von Kakao bei Durchfällen und Verdauungsstörungen getrunken. Diese Anwendung scheint aufgrund der Inhaltsstoffe plausibel (Blaschek et al., 2016).

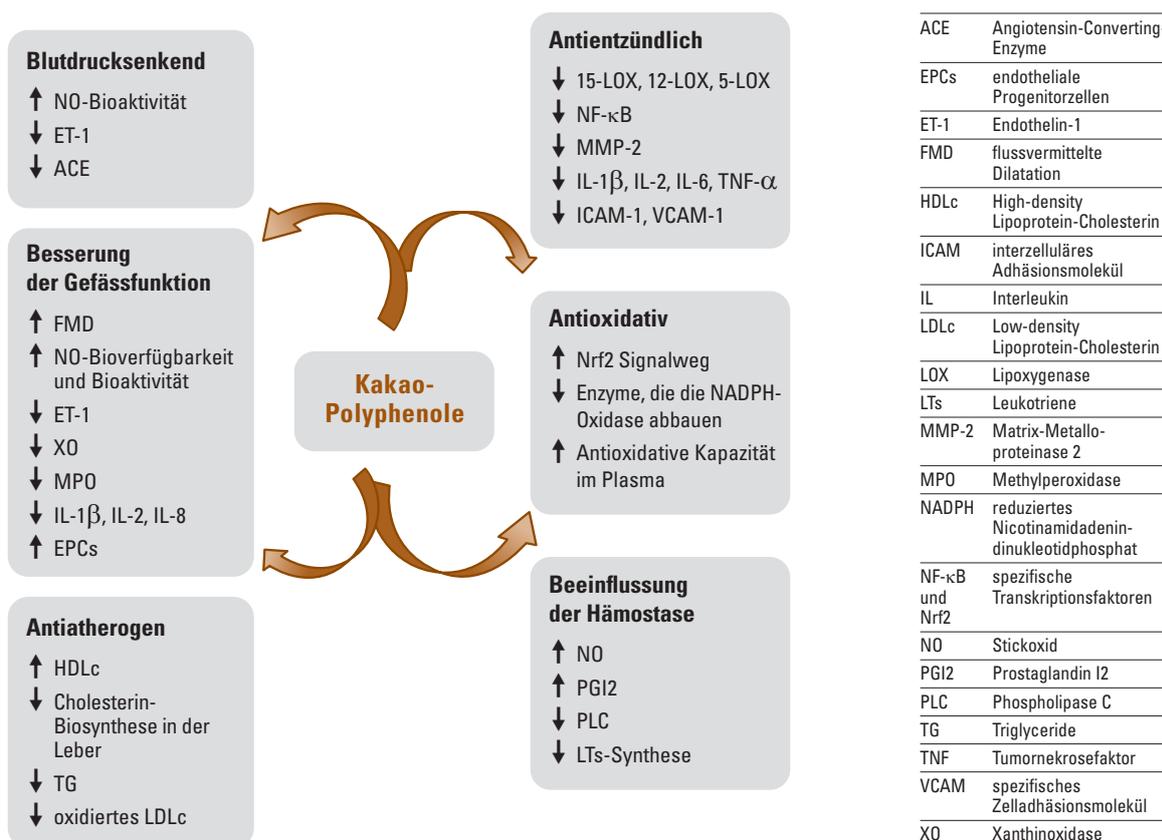
## 11. Experimentell nachgewiesene Wirkungen

### 11.1. Auf das Herz-Kreislaufsystem

In Abb. 5 sind die Mechanismen der kardiovaskulären Wirkung zusammengefasst.

#### 11.1.1. Blutdrucksenkende Wirkung

Bei spontan hypertensiven Ratten (SHR), ein Tiermodell für die essentielle (oder primäre) Hypertonie, wurde die antihypertensive Wirkung des polyphenolreichen patentierten Kakaopulvers CoccoanOX un-



**Abb. 5**

Mechanismen der kardiovaskulär protektiven Wirkungen (modifiziert nach Aprotosoie et al., 2016).

tersucht. Das Präparat enthält 129 mg/g Gesamt-Procyanidine mit 54 mg/g Monomeren, Dimeren und Trimeren und 19,4 mg/g (-)-Epicatechin. Verabreicht wurden 50, 100, 300 bzw. 600 mg/kg. Bei den Ratten sank der systolische Blutdruck nach Gabe von 300 mg/kg maximal und im selben Ausmass wie nach Gabe von 50 mg/kg Captopril. Bei normotensiven Wistar-Kyoto-Ratten wurde dagegen kein Blutdruckabfall beobachtet. Der diastolische Blutdruck sank maximal nach Gabe von 100 mg/kg CocoanOX. 24 bzw. 48 Stunden nach der Verabreichung des Pulvers bzw. von Captopril waren der systolische und diastolische Blutdruck wieder auf den Ausgangswert angestiegen (Cienfuegos-Jovellanos et al., 2009). Der Ceilingeffekt (maximaler Effekt nach 300 mg/kg, nach Gabe von 600 mg/kg war der systolische Blutdruck wieder angestiegen) wurde von Quiñones et al., (2011a) bestätigt. Am antihypertensiven Wirkungsmechanismus ist ein Anstieg der Stickoxid-Bioverfügbarkeit beteiligt und eine Verbesserung der Struktur und Funktion der Mitochondrien (Quiñones et al., 2011b, Galleano et al., 2013). Ältere Ratten profitierten im SHR-Modell nicht vom Kakaosextrakt (Paredes et al., 2018). Die blutdrucksenkende Wirkung von (-)-Epicatechin wurde auch in einem anderen Tiermodell (Provokation der Hypertonie mit Desoxycorticosteronacetat und Salz) bestätigt (Jackson et al., 2018). Die Flavan-3-ole (-)-Epicatechin, (+)-Catechin und (-)-Catechin senkten den systolischen Blutdruck bei SHR-Ratten nicht so stark wie Captopril in einer Dosierung von 50 mg/kg und bei normotensiven Wistar-Kyoto-Ratten überhaupt nicht. (-)-Epicatechin in einer Dosierung von 6 mg/kg war am wirksamsten. Die blutdrucksenkende Wirkung von (-)-Catechin war geringer als die der anderen Flavanolmonomere. Die Glucuronid- und Methylglucuronidmetaboliten der Flavanolmonomere senkten den Blutdruck nicht und besaßen keine antioxidative Wirkung (Quiñones et al., 2015). Es gibt einen Hinweis darauf, dass auch die adrenergen Rezeptoren im Flavanolwirkungsmechanismus der Blutdrucksenkung involviert sind (Saito et al., 2016). Die Blutdrucksenkung des Kakaowirkstoffs beruht zum Teil auch auf einer Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms, das den Gefässwiderstand senkt und so vasodilatierend wirkt (Coronado-Cáceres et al., 2021).

Bei einseitig nephrektomierten Ratten mit hohem Blutdruck senkte ein flavanolangereichertes Futter den Blutdruck und besserte die Stickoxid-Bioverfügbarkeit und den antioxidativen Status. Die erhöhten Entzündungsmarker im Blut und der oxidative Stress nahmen ab (Jayeola et al., 2019). Weitere Studien siehe Aprotosoia et al. (2016).

### 11.1.2. Wirkung auf die Hämostase und die Thrombozytenfunktion

Die Flavonole beeinflussten die Hämostase über Endothelfaktoren wie Stickoxid und Prostacyclin, die die Fließeigenschaft des Blutes erhöhen, über fibrinolytische Faktoren wie den Plasminogenaktivator Typ I und über die Abnahme der Thrombozytenaggregation. Der Wirkungsmechanismus ist in Abb. 6 zusammengefasst. Die Wirkung beruht auf der Summe der Flavanolabbauprodukte, die 2 bis 4 Stunden nach dem Flavanolkonsum ihre maximalen Plasmakonzentrationen erreichen, vor allem 3' oder 4'-O-Methylepicatechin-7/5-b-D-glucuronide, Epicatechin-7/5-b-D-glucuronide, (-)-Epicatechin, (-)-Catechin und 3' oder 4'-O-Methylepicatechin (Holt et al., 2006).

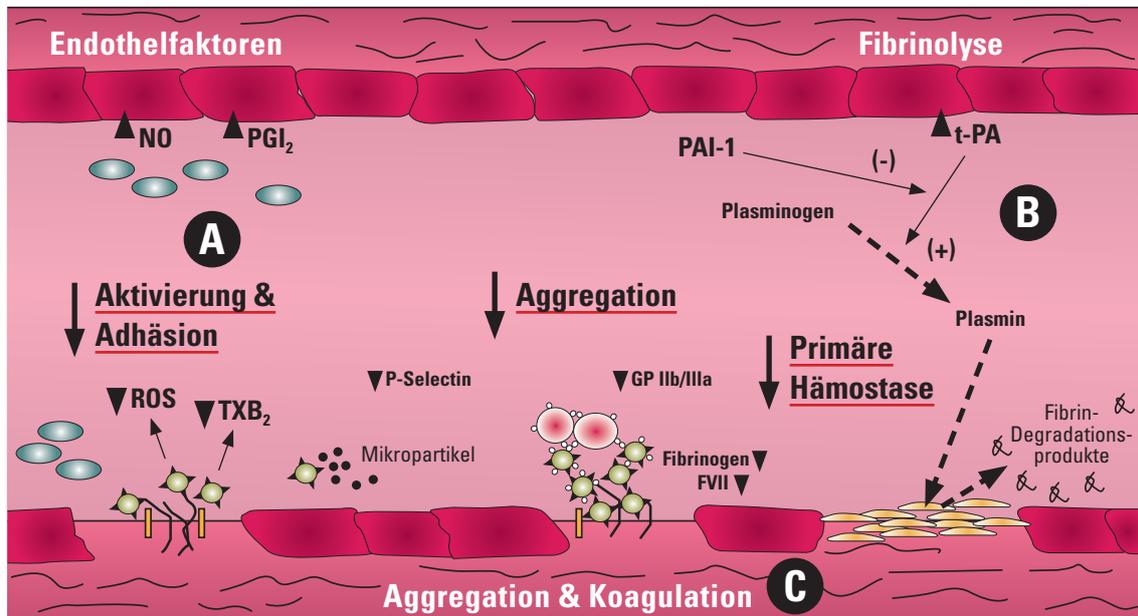


Abb. 6

Beeinflussung der Hämostase durch (A) Endothelfaktoren wie Stickoxid (NO) und Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), (B) fibrinolytische Faktoren wie Plasminogenaktivator (t-PA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ I (PAI-1) sowie (C) Aggregation und Koagulation, gemessen an der Reduktion der Thrombozytenaggregation, primären Hämostase und Koagulationsfaktoren (Fibrinogen und Faktor VII (FVII)), sowie Marker der Thrombozytenaktivierung wie P-Selectin and Glykoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) und Reduktion der Faktoren, die die Thrombozytenreaktion fördern wie Sauerstoffradikale (ROS) und Thromboxan B2 (TXB<sub>2</sub>). (modifiziert nach Holt et al., 2006).

Bei hyperkalorisch ernährten Ratten, die über das Futter Kakaopulver, Kakaosextrakt oder die reinen Flavonole (-)Epicatechin, (+)Catechin oder Procyanidin B2 erhielten, nahmen die Biomarker der gestörten Blutgerinnung ab. Die Fibrinolyse wurde stimuliert, gemessen am von-Willebrand Faktor, dem fibrinolytischen Protein PAI-1, Faktor VIII und Fibrinogen. Unter der Flavanolzufuhr sanken der Blutdruck und das Thromboserisiko (Rabadán-Chávez et al., 2016). Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um alle Details zum Wirkungsmechanismus zu komplettieren.

### 11.1.3. Antioxidative Wirkung

Nabavi et al., (2015) haben im Jahr 2015 die In-Vitro- und In-Vivo-Untersuchungen zur antioxidativen Wirkung des Kakaowirkstoffs zusammengefasst. In den einzelnen Studien wurden meist mit Methanol oder Ethanol extrahierte Wirkstoffkomponenten eingesetzt. Aber auch die wässrige Fraktion wirkte antioxidativ (Carballeda Sangiao et al., 2021).

Kakaosextrakt und reines (-)-Epicatechin senkten in menschlichen Endothelzellen die stressinduzierte Bildung der Sauerstoffradikale und Biomarker (u.a. Malondialdehyd), erhöhten den antioxidativen Glutathionspeicher und das Überleben der Zellen (Martins et al., 2020). Auch durch Darmbakterien gebildete Metabolite der Monomeren erhöhten die Stickoxidbildung und schützten vor stressinduzierter endothelialer Dysfunktion und dem Zelltod (Álvarez-Cilleros et al., 2018). Die seneszenzassoziierte  $\beta$ -Galactosidase ist in alternden Endothelzellen auf das Doppelte erhöht. Bei Behandlung mit (-)-Epicatechin war der Anstieg

der  $\beta$ -Galactosidase geringer, die verringerte Stickoxidproduktion normalisierte sich, ebenso andere Komplexe wie das erniedrigte phosphorylierte Sirtuin-1 und das Mitofilin. (–)-Epicatechin verstärkte die durch Acetylcholin induzierte sklerosierte Aortendilatation und senkte durch Erhöhung der Stickoxidkonzentration den Blutdruck (Ramirez-Sanchez et al., 2018). Kakaoextrakt hemmte aufgrund seiner antioxidativen Wirkung auch die seneszenzinduzierte Aktivierung des apoptotischen Signalwegs bei gealterten Zellen aus dem Gehör (Del Mar Rivas-Chacón et al., 2022).

#### 11.1.4. Gefäßprotektive Wirkung

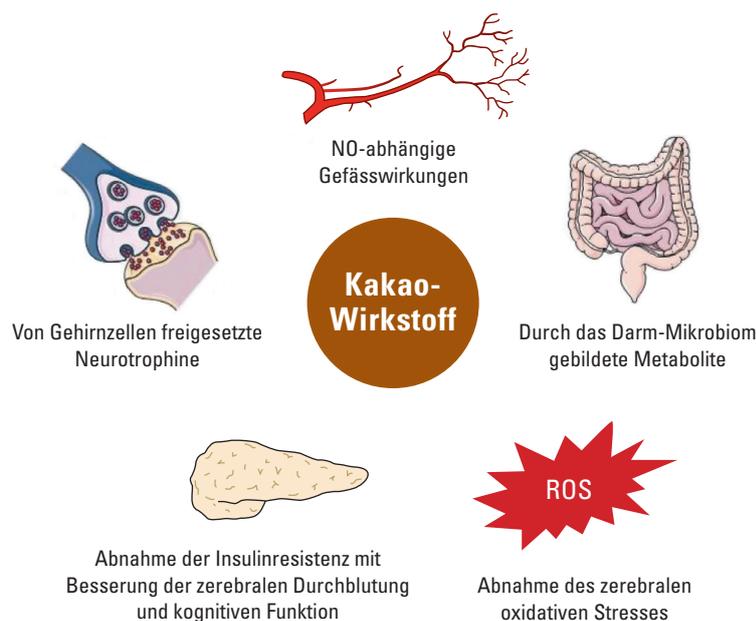
Ratten mit Diabetes, hohem Blutdruck und erhöhter Steifigkeit der Aorta wurde von Woche 10 bis Woche 20 ein flavanolreiches Futter verabreicht. Blutdruck und Steifigkeit der Aorta nahmen ab. Als Wirkungsmechanismus wurde ein Anstieg von Sirtuin-1 und der NADPH-Oxidasen sowie eine Hemmung des Nrf2-Signalwegs identifiziert. Der oxidative Stress im Endothel der Aorta wurde reduziert (Álvarez-Cilleros et al., 2019). Die endotheliale Dysfunktion der mesenterialen Arteriolen bei übergewichtigen Ratten wurde durch den Zusatz von 2% Kakao zum Futter über 6 Wochen gebessert (Osakabe und Shibata, 2012). (–)-Epicatechin stimulierte die Stickoxidsynthese über die endotheliale Stickoxidsynthase, AKT (Proteinkinase B) und HSP90 (Hitzeschockprotein-90) (Ramirez-Sanchez et al., 2012).

#### 11.1.5. Kardioprotektive Wirkung

Durch orale Gabe von (–)-Epicatechin in einer Dosis von 1 mg/kg 10 Tage vor einem koronaren Verschluss wurde bei Ratten die Infarktgröße um 33% reduziert (Yamazaki et al., 2010). Oxidativer Stress und Entzündungsfaktoren sind die Ursache einer Fibrose des linken Ventrikels. (–)-Epicatechin reduzierte die Fibrosebildung. Dies korrelierte mit der Abnahme von Markern des oxidativen Stresses und der Entzündung, ohne dass die kontraktile Funktion des linken Ventrikels beeinflusst wurde (Bustamante-Pozo et al., 2022).

### 11.2. Auf das Gehirn

(–)-Catechin und (–)-Epicatechin passieren die Blut-Hirnschranke und können so am Gehirn ihre Wirkung entfalten. Sie stimulieren die Freisetzung von Neurotrophinen, Signalproteinen aus der Klasse der Zytokine, die als Neuromodulatoren je nach Rezeptor zielgerichtete Verbindungen zwischen den Neuronen bewirken. Die Steigerung der Hirnleistung geht vor allem auf die durch Stickoxid induzierte flussvermittelte Vasodilatation und die Zunahme der Durchblutung zurück. Die monomeren Flavanole erhöhen die Bioverfügbarkeit von Stickoxid (Zeli et al., 2022). Sie senken darüber hinaus auch die Insulinresistenz, die zur Abnahme der zerebralen Durchblutung und der kognitiven Leistung beiträgt. Durch das Darmmikrobiom gebildete Metabolite tragen zur zentralen Wirkung bei (Abb. 7, Zeli et al., 2022).



**Abb. 7**

*Mechanismen der zerebralen protektiven Wirkung (modifiziert nach Zeli et al., 2022)*

### 11.2.1. Neuroprotektive Wirkung

Bei weiblichen C57BL/6-Mäusen im oder ausserhalb des Laufrads besserte (–)-Epicatechin das räumliche Gedächtnis, es kam zu einem Anstieg der Angiogenese und der Dichte der Neuronen im Rückenmark. In der «Microarray Analysis» fand sich eine Hochregulierung der Gene für das Lernen und eine Herunterregulierung der Marker der Neurodegeneration im Hippocampus (van Praag et al., 2007).

Parkinson ist charakterisiert durch einen Mangel an Dopamin in den Synapsen des Hirnareals Striatum. Es kommt zur Akkumulation von  $\alpha$ -Synuclein im endoplasmatischen Retikulum. Im Zell-Modell der Parkinsonkrankheit wurde die PERK Hemmung (Hemmung der «protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase») in durch 6-Hydroxydopamin stimulierten SH-SY5Y menschlichen Neuroblastomzellen untersucht. Der Kakaowirkstoff entfaltete über PERK seine antioxidative und antiapoptotische Wirkung und hemmte die Akkumulation von  $\alpha$ -Synuclein in den stimulierten Zellen (Vestuto et al., 2022).

### 11.2.2. Hirnleistungssteigernde Wirkung

Auch bei älteren Ratten besserten sich die motorischen und dreidimensionalen Leistungen und ebenso bei Nagern im Alzheimer- und Parkinson-Modell. Im Alzheimer-Modell nahmen die Marker der Erkrankung wie der Anstieg des löslichen  $\beta$ -Amyloids und die Tau-Protein-Hyperphosphorylierung ab (Lalonde et al., 2022).

## 11.3. Auf den Stoffwechsel

Ratten mit Übergewicht, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie und Bluthochdruck erhielten oral über 2 Wochen 1 mg (–)-Epicatechin pro Tag. Unter der (–)-Epicatechinzufuhr sanken die Gewichtszunahme, der hohe Blutzucker und die erhöhten Blutfettwerte. Im Skelettmuskel und im abdominalen Fettgewebe nahm die Sirtuinkonzentration ab und ebenso der «peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 $\alpha$ », Mitofilin, «transcription factor A mitochondrial», «uncoupling protein 1» und die Deiodinase (Gutiérrez-Salmeán et al., 2014). Darüber hinaus kam es zum Anstieg der Carnitin-Palmitoyltransferase-2 in der Leber sowie der mittelkettigen Acyl-CoA Dehydrogenase im Gastrocnemius und der Leber (Osakabe et al., 2014).

Bei hyperkalorisch ernährten Ratten, die über das Futter Kakaoapulver, Kakaoextrakt oder die reinen Flavanoide (–)-Epicatechin, (+)-Catechin oder Procyanidin B2 erhielten, nahmen das Malondialdehyd im Serum, die Dyslipidämie und die Insulinresistenz ab. Die Marker der Entzündung (TNF- $\alpha$ , IL-6 und CRP) besserten sich im Vergleich zur Kontrolle ohne Flavanolzufuhr (Rabadán-Chávez et al., 2016).

Im Diabetes-Modell erhielten BTBR.Cg-Lepob/ob/WiscJ-Mäuse und «wild type»-Kontrollen über 10 Wochen Kakaoextrakt. Schon nach 2 Wochen hatte bei den weiblichen Mäusen der Nüchternblutzucker abgenommen. Im weiteren Verlauf besserte sich die Hyperinsulinämie bei den männlichen Mäusen. Bei den weiblichen verschlechterten sich die Hyperlipidämie und Hyperinsulinämie, aber die Überlebenszeit der Beta-Zellen wurde verlängert. Das Ergebnis bedarf weiterer Abklärung (Racine et al., 2022). Ebenso sollte die geschlechtsspezifische Wirkung auf die Gewichtsabnahme überprüft werden (Weikart et al., 2022).

## 11.4. Andere Wirkungen

### 11.4.1. Antikarzinogene Wirkung

In vitro hemmte der Kakaowirkstoff in fast allen Konzentrationen das Überleben und die Proliferation der Melanom-Zelllinie B16-F10 und die Proliferation der Zelllinie A-375. Fibroblasten wurden nicht geschädigt. Die Wirkung von Paclitaxel auf A-375-Zellen gemessen an der reduzierten Proliferation und dem Anstieg des oxidativen Stresses wurde verstärkt (Mello et al., 2022). Die Wirkung verschiedener Kakaoinhaltsstoffe auf andere Krebszelllinien ist in einem Review zusammengefasst (Baharum et al., 2016). (–)-Epicatechin hemmte im dreifach negativen Brustkrebsmodell bei Mäusen (dreifach negativ bedeutet, es fehlen Rezeptoren für Progesteron, Östrogen und dem epidermalen Wachstumsfaktor «human epidermal growth factor receptor 2»), die Zellproliferation ebenso effizient wie Doxorubicin (74% vs. 79%). Am Wirkungsmechanismus ist eine Modulation der gestörten Signalwege über AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase), der Akt-Phosphorylierung und der mTOR-Expression beteiligt. Die Überlebenszeit der Mäuse wurde im Vergleich zu den Kontrolltieren um 44% verlängert (unter Doxorubicin 30%) (Almaguer et al., 2021).

### 11.4.2. Präbiotische Wirkung

Mäuse erhielten über 8 Tage Futter ohne Zusatz, Futter mit 1,22% Kakaolignin oder Futter mit 1,97% Kakaoproteinen und 1,22% Kakaolignin. Das Stuhlgewicht hatte unter dem Futter mit Kakaoprotein und -lignin signifikant zugenommen, das Mikrobiom enthielt mehr *Lactococcus*- und *Mucispirillum*-Bakterienstämme im Vergleich zu den anderen Gruppen. Unter Futter mit Kakaolignin waren die *Anaerotruncus*-, *Oscillospira*- und *Roseburia*-Bakterienstämme vermehrt. Unter dem Zusatz des unverdaulichen Kakaoproteins wurde die Defäkation der Mäuse erleichtert (Koga et al., 2022).

Aus einem Review geht hervor, dass Kakaopolyphenole das Wachstum von *Clostridium perfringens* im Stuhl-Mikrobiom hemmten und eine Vermehrung der *Lactobacillus*- und *Bifidus*-Bakterien bewirkten (sog. präbiotische Wirkung). Das Mikrobiom seinerseits beeinflusste den Flavon- und Flavonolmetabolismus, den Abbau von Aminobenzoat und die Verstoffwechslung der Fettsäuren (Farag et al., 2022).

### 11.4.3. Methylxanthin-Wirkung (hauptsächlich durch Theobromin)

Die mässig diuretische, broncholytische, vasodilatatorische, herzstärkende und leicht muskelrelaxierende Wirkung nach Konsum von Schokolade beruht vermutlich auf dem Gehalt an Methylxanthinen. Auch bei der Antikrebswirkung, neuroprotektiven, antidiabetogenen und fertilitätssteigernden Wirkung etc. wird diskutiert, ob die Methylxanthine wirksamkeitsmitbestimmend sind. Methylxanthine in Kakaoprodukten sind dabei schwächer wirksam als die Reinalkaloide. In Tabelle 2 ist die Wirkstärke der Methylxanthine bei verschiedenen pharmakologischen Wirkungen zusammengefasst. Am Wirkungsmechanismus sind ein Adenosin-Rezeptor-Antagonismus, die Hemmung der Phosphodiesterase, die Modulation der GABA-Rezeptoren und eine Aktivierung der Ryanodin-Kalziumkanäle beteiligt (Monteiro et al., 2019, Valada et al., 2022). Darüber hinaus stimulierte Theobromin die Immunantwort über NF- $\kappa$ B und den MAPKinasen-Signalweg und wirkte entzündungshemmend (Lee et al., 2022).

**Tabelle 2**

*Wirkstärke der Methylxanthine (modifiziert nach Monteiro et al., 2019).*

ZNS-Stimulation	Coffein > Theophyllin > Theobromin
Atemstimulierende Wirkung	Coffein > Theophyllin > Theobromin
Koronararteriendilatation	Theophyllin > Theobromin > Coffein
Herzmuskelkontraktionssteigernde Wirkung	Theophyllin > Theobromin > Coffein
Bronchodilatation	Theophyllin > Coffein > Theobromin
Diuretische Wirkung	Theophyllin > Coffein > Theobromin
Stimulation der Skelettmuskulatur	Coffein > Theophyllin > Theobromin

In ihrem Review kamen Goya und Mitarbeiter (2022) zu dem Schluss, dass die Theobrominwirkung hauptsächlich mit dem Fettsäuremetabolismus, der Mitochondrienfunktion und den Signalwegen des Energiemetabolismus in Zusammenhang steht, während die Flavanole hauptsächlich über die Signalwege der Proteinkinasen MAPK und PI3K/Akt wirken und durch Hemmung des oxidativen Stresses über die Transkriptionsfaktoren Nrf2 und Keap1. Beide zusammen (Theobromin und Flavanole) wirken im Gehirn vermutlich über Stickoxid sowie neurotrophische bzw. neuroplastische Faktoren.

Theobromin wird rasch aus Kakao und Schokoladenprodukten resorbiert und verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 2 bis 3 Stunden nach der Zufuhr gemessen. Die Halbwertszeit von Theobromin betrug 6 bis 10 Stunden (Blaschek et al., 2016).

## 12. Wirksamkeitsevidenz

### 12.1. Kardiovaskuläre Wirksamkeit

#### 12.1.1. Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes

Der Kakaoinhaltsstoff (–)-Epicatechin steigert die Fließeigenschaft des Blutes. Am Wirkungsmechanismus ist eine vermehrte Stickoxidproduktion und eine Hemmung des Stickoxidabbaus beteiligt. Studien zeigen, dass eine Dosis von mindestens 100 mg (–)-Epicatechin zur Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes erforderlich ist (Vlachojannis et al., 2016). Ein systematisches Review ermittelte die zur Verbesserung der Endothelfunktion durch 95 mg (–)-Epicatechin äquivalente Menge an Flavanolen mit 710 mg und die von (–)-Catechin mit 25 mg (Sun et al., 2019). Allerdings sollte das Ergebnis in einer konfirmatorischen Studie überprüft werden.

Der EFSA Claim zur Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes bezieht sich auf den Konsum von 200 mg Flavanolen/Tag, der in 2,5 g Kakaopulver bzw. 10 g dunkler Schokolade enthalten sein soll. Unsere systematische Untersuchung zum Wirkstoffgehalt in Schokoladen hat gezeigt, dass Schokolade mit 200 mg Flavanolen im Allgemeinen nur etwa 50 mg (–)-Epicatechin enthält. Insofern sollten der (–)-Epicatechingehalt und der Flavanolgehalt auf Kakaoprodukten deklariert werden, damit der Wirkstoff medizinisch genutzt werden kann (Vlachojannis et al., 2016).

Um den Wirkungsmechanismus auf molekularer Ebene zu untersuchen, erhielten 20 gesunde Männer zweimal täglich einen Drink mit 450 mg Flavanolen. Mit DNA-Mikroarrays (Biochips) wurde die Genexpression von 2235 verschiedenen Genen analysiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass der gefäßprotektiven Wirkung eine Stärkung der Integrität der immunologischen Endothelbarrierefunktion zugrunde liegt, die die Immunantwort, die Zelladhäsion und das Zytoskelett beeinflusst (Milenkovic et al., 2022). Endotheliale Mikropartikel (EMP) sind Blutmarker der endothelialen Funktionsintegrität. Bei älteren Menschen sind die Plasmakonzentrationen der EMPs CD31+/41-, CD144+ und CD62e+ im Vergleich zum jungen Menschen erhöht. Die EMPs korrelierten mit dem Alter, dem systolischen Blutdruck und der Pulswellengeschwindigkeit. Nach Zufuhr von 450 mg Flavanolen pro Tag nahmen die Konzentrationen von CD31+/41- und CD62e+ bei den älteren und jungen Menschen ab. Je besser die Fließeigenschaft des Blutes, umso niedriger waren die EMPs (Gröne et al., 2020).

Bei 32 prähypertensiven Personen wurden vor und nach 4-wöchigem Konsum von 100 mg (–)-Epicatechin oder Placebo (Auswaschphase 2 Wochen) die Genexpressionsprofile der peripheren Monozyten analysiert. Dabei stellte sich heraus, dass die Expression zwischen der (–)-Epicatechin- und Placebogruppe bei 234 von 1180 Genen differierte. (–)-Epicatechin reguliert vermutlich die Signalwege der Entzündung herab und ebenso die der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren und die Signalwege der Adipogenese in Immunzellen (Esser et al., 2018). Ein systematisches Review mit 13 Studien (Originalartikel, Meta-Analysen, experimentelle und klinische Studien), die zwischen 2002 und 2022 veröffentlicht wurden, kam zu dem Schluss, dass die anti-entzündliche, metabolische und antioxidative Wirkung von Kakaoprodukten auf den monomeren Flavanolen beruht. Diese hemmen die arteriosklerotischen Veränderungen, die Aktivierung von NF- $\kappa$ B, Adhäsionsmolekülen und proinflammatorischen Zytokinen und erhöhen die Konzentrationen des antiinflammatorisch wirkenden Zytokins IL-10. Die monomeren Flavanole senkten den Nüchternblutzucker, das glykierte Hämoglobin, das LDL-Cholesterin sowie die Triglyceride und erhöhten das HDL-Cholesterin (Silva et al., 2022). Allerdings bedarf es noch konfirmatorischer Studien, um diese Schlussfolgerungen zu belegen. In einer älteren Studie bei Männern mit einem Blutdruck zwischen 125 und 150 mmHg beeinflusste die 4-wöchige Gabe von 100 mg (–)-Epicatechin die flussvermittelte Vasodilatation nicht und auch nicht die Elastizität der Arterien, die Stickoxidkonzentrationen und das Endothelin-1 im Serum (Dower et al., 2015).

Die Gabe von Kakaosextrakt mit 130 mg (–)-Epicatechin und 560 mg Procyanidinen, nicht aber mit 20 mg (–)-Epicatechin und 540 mg Procyanidinen oder Extrakt ohne Flavanole ging bei Gesunden mit einer Zunahme der flussvermittelten Vasodilatation (Hauptzielkriterium) und erhöhten Konzentration der strukturverwandten Epicatechinmetabolite im Serum einher sowie einer geringen Abnahme der Pulswellengeschwindigkeit und des Blutdrucks. Beide Kakaosextrakte senkten das Gesamt-Cholesterin. Das Ergebnis bestätigt, dass für die Gefäßfunktion des Kakaowirkstoffs die monomeren Flavanole verantwortlich sind und nicht die oligomeren Procyanidine und ihre durch die Darmbakterien gebildeten Procyanidinmetaboliten. Die Reduktion des Gesamt-Cholesterins beruht dagegen hauptsächlich auf den Procyanidinen (Rodriguez-Mateos et al., 2018). Das Ergebnis weist aber auch darauf hin, dass eine Dosis von 130 mg (–)-Epicatechin zur Primärprävention bei kardiovaskulären Erkrankungen ohne klinische Manifestation geeignet ist. Ein neueres systematisches Review mit 11 Studien bestätigte, dass die einmalige Gabe von (–)-Epicatechin bei gesunden jungen Erwachsenen die flussvermittelte Vasodilatation dosisabhängig (0,5 bis 2 mg/kg) steigerte und den peripheren arteriellen Gefäßtonus senkte, nicht aber den Glukose- und Fettstoffwechsel beeinflusste, den oxidativen Stress, die Entzündung, den Appetit und das Körpergewicht (Dicks et al., 2022). Allerdings sollte dies in einer robusten Studie bestätigt werden.

11 gesunde Teilnehmer sowie 11 Teilnehmer mit Typ-2-Diabetes erhielten in einer randomisierten, doppelblinden Cross-Over-Studie entweder 1350 mg Kakaoflavanole oder Placebo an zwei separaten Tagen. Vor und 2 Stunden nach der Intervention wurde mit Ultraschall die flussvermittelte Vasodilatation in der Femoral- und Brachialarterie gemessen. Die kutane Durchblutung wurde mittels optischer Kohärenztomographie gemessen. Das Ergebnis zeigte, dass im Vergleich zu den Gesunden bei den Diabetikern die Vasodilatation signifikant geringer war, vor allem in der Femoralarterie im Vergleich zur Brachialarterie. Nach Gabe der Kakaoflavanole stieg die flussvermittelte Vasodilatation in den Femoral- und Brachialarterien in beiden Gruppen an sowie die Durchblutung in den Füßen, jedoch nicht in den Händen. In beiden Gruppen hatten der systolische Blutdruck und die Pulswellengeschwindigkeit gering abgenommen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass es trotzdem Sinn macht, bei Diabetikern vom Typ 2 Kakaoflavanole zur Senkung des Risikos von Durchblutungsstörungen und Fussgeschwüren einzusetzen (Bapir et al., 2022b). In einer anderen Studie wurde bei Typ-2-Diabetikern nach einmaliger Gabe von etwa 2/3 der Dosis (790 mg Flavanole) weder die Fliesseigenschaft des Blutes noch der Blutdruck beeinflusst (Tanghe et al., 2022). In einer Cross-Over-Studie erhielten 18 Typ-2-Diabetiker zu einer fettreichen Mahlzeit ein Kakaotrunk mit 480 mg Flavanolen oder Placebo. Die Elastizität der grossen Arterien hatte nach 2 Stunden gering abgenommen. Der Benefit war geringer als erwartet (Basu et al., 2015). Studien mit einem beweisenden Studiendesign müssen noch die klinische Relevanz der Ergebnisse bestätigen.

Frauen mit Typ-II-Diabetes in der Menopause (N=93) erhielten über ein Jahr täglich 27 g Schokolade mit 850 mg Flavanolen (davon 90 mg (-)-Epicatechin) plus 100 mg Isoflavone oder Placebo. Nach einem Jahr unterschieden sich die Intimadicke der A. carotis communis, der Augmentationsindex (Bestandteil der Pulswellenanalyse), der Blutdruck und die Pulsdruckvariabilität zwischen den Gruppen nicht. In einer Untergruppe, die vermehrt Equol aus dem Isoflavonzusatz metabolisierte, liess sich aufgrund einer Abnahme der arteriellen Steifigkeit eine 10%ige Senkung des kardiovaskulären Risikos errechnen (Curtis et al., 2013). Equol verstärkte die Zunahme der arteriellen Elastizität (Hazim et al., 2016).

Schlafentzug führt zu einer Abnahme der Fließgeschwindigkeit des Blutes, einem Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit und einer Abnahme der Gedächtnisfunktion. Es gibt einen Hinweis, dass der Konsum flavanolangereicherter Schokolade diese Veränderungen verhindern könnte (Grassi et al., 2016).

Bei Schwangeren erhöhte die Zufuhr von 40 g Schokolade die Epicatechin- und Theobrominkonzentrationen im Blut und senkte die Pulswellengeschwindigkeit bei einem geringen Anstieg des diastolischen Blutdrucks. Die Endothelfunktion wurde nicht beeinflusst. Unter chronischer Zufuhr hoher Flavanol- und Theobromindosen war nur die Theobrominkonzentration im Blut erhöht; es wurde kein Einfluss auf die Endothelfunktion, Pulswellengeschwindigkeit und den Blutdruck registriert (Babar et al., 2018). Dies muss in weiteren Studien überprüft werden

Dunkle Schokolade hemmte bei Patienten mit Wohlstands-Syndrom (Übergewicht, hoher Blutdruck, hohe Blutfette) die Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten (Hermann et al., 2006, Flammer et al., 2007), doch muss in weiteren Studien geklärt werden, welche Flavanol- bzw. Flavanolmetabolitkonzentrationen im Blut dafür notwendig sind (Ludovici et al., 2018), und ob der Theobromingehalt der Schokolade zur Hemmung der Thrombozytenaggregation beiträgt (Rull et al., 2015).

Auch wenn an der Verbesserung der Fliesseigenschaft des Blutes durch (-)-Epicatechin bei Gesunden nicht gezweifelt werden muss, so gibt es noch viele offene Fragen zur Wirksamkeit bei Menschen mit Risikofaktoren, die in Studien mit einem beweisenden Studiendesign geklärt werden müssen.

### 12.1.2. Massnahmen der Primärprävention

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die führende Todesursache in den westlichen Industrieländern. Acetylsalicylsäure (ASS) hat einen festen Platz in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse, wenn sich die kardiovaskuläre Erkrankung bereits durch ein Ereignis manifestiert hat. Dem potenziellen Nutzen im Hinblick auf nicht-tödliche Myokardinfarkte in der Primärprävention steht aber ein ungleich grösserer möglicher Schaden durch schwere Blutungen gegenüber. Ob eine Primärprävention mit ASS trotzdem sinnvoll ist, muss im Einzelfall geprüft werden (Seshasai et al., 2012).

In die Primärprävention zur Herabsetzung der Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse werden gesunde Menschen einbezogen. Durch Ursachenbekämpfung soll das Risiko für atherogene kardiovaskuläre Erkrankungen minimiert werden. Allgemeine Massnahmen umfassen den Verzicht auf Nikotin (auch auf Passivrauchen), ausreichend Bewegung, gesunde Ernährung mit wenig mehrfach gesättigten Fettsäuren, Einhaltung eines Body-Mass-Index unter 25 kg/m<sup>2</sup>, die Senkung eines erhöhten Blutdrucks, Blutfett- bzw. Blutzuckerwerte im Normbereich sowie das Meiden bzw. das Bewältigen von Stresssituationen. Auch

durch Erhöhen der Fliesseigenschaft des Blutes kann einem kardiovaskulären Ereignis vorgebeugt werden. Um die Wirksamkeit der Kakaoflavanole inklusive Epicatechin auf die Prävention von Herz-Kreislauf- bzw. Krebserkrankungen zu evaluieren, wurde die «COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS)» durchgeführt. In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde das 2x2-faktorielle Design angewandt (zwei Faktoren werden auf jeweils zwei Stufen miteinander kombiniert, so dass insgesamt vier Gruppen untersucht werden). Ziel war es, die Wirksamkeit von Kakaosextrakt bzw. eines Multivitaminpräparats zur Prävention von Herz-Kreislauf- bzw. Krebserkrankungen bei 21.442 Erwachsenen in den USA zu untersuchen (Alter der 12.666 Frauen  $\geq 65$  Jahre, der 8776 Männer  $\geq 60$  Jahre). Die Studie begann im Dezember 2015. Die Teilnehmer erhielten täglich Kakaosextrakt mit 500 mg Flavanolen (davon 80 mg (–)-Epicatechin) oder Placebo. Hauptzielkriterium war die Gesamtzahl an kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisation, kardiovaskulär bedingter Tod, Erkrankung der Halsschlagadern, Operation an den peripheren Arterien und eine instabile Angina pectoris, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machte. In der medianen Beobachtungszeit von 3,6 Jahren hatten 410 Teilnehmer Kakaosextrakt eingenommen und 456 das Placebo. Die Gesamtzahl an kardiovaskulären Ereignissen unterschied sich nicht zwischen den Intention-To-Treat-Kollektiven der Gruppen, wohl aber zwischen den Per Protocol-Kollektiven. Unter den Nebenzielkriterien fand sich bei den kardiovaskulär bedingten Todesfällen eine 27%ige Reduktion im Kakaokollektiv. Weitere Untersuchungen müssen den Zusammenhang bestätigen (Sesso et al., 2022a). Es erscheint naheliegend, dass durch eine höhere Flavanol- und (–)-Epicatechindosis ein besseres Ergebnis erzielt werden kann. Im anderen Part der Studie hatte die tägliche Zufuhr eines Multivitamin-Multimineral-Nahrungsergänzungsmittels keinen Einfluss auf das Auftreten invasiver Krebserkrankungen verschiedener Lokalisation (Sesso et al., 2022b). Aufgrund der Datenlage erscheint es insgesamt plausibel, dass (–)-Epicatechin zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse beitragen kann. Die Wirkgrösse muss noch in konfirmatorischen Studien ermittelt werden, vor allem bei Menschen mit Stoffwechselstörungen wie Hyperlipidämien und Typ-2-Diabetes.

### 12.1.3. Blutdrucksenkung

Die blutdrucksenkende Wirkung von dunkler Schokolade wurde in mehreren systematischen Reviews untersucht, die alle zu dem Schluss kamen – auch das Cochrane-Review –, dass dunkle Schokolade den Blutdruck senkt. Aber eine Analyse der Reviews offenbarte, dass dies nicht uneingeschränkt zutrifft. So wurden photometrische Messwerte mit HPLC-Messwerten gepoolt, was nicht zulässig ist, da photometrische Messungen auch unwirksame Substanzen miteinfassen. Der wahre Flavanolgehalt kann nur mittels HPLC-Messung ermittelt werden. Darüber hinaus war in den meisten Studien die Anzahl der Blutdruckmessungen vor und nach dem Konsum von Schokolade unzureichend. Da der Blutdruck stark variiert, wäre der Goldstandard, die 24-Stunden-Blutdruckmessung, in den Studien ein geeigneteres Hauptzielkriterium gewesen als zwei Messungen zu Beginn und am Ende, wie in den meisten Studien. Alternativ hätte ein ambulantes Blutdruckprofil durch Selbstmessungen angefertigt werden können mit 2 bis 3 Messungen nach 10 Minuten Sitzen im Abstand von zwei Minuten zu verschiedenen Tageszeitpunkten mit insgesamt mehr als 12 bis optimal 45 Messungen (Vlachojannis et al., 2016). An der blutdrucksenkenden Wirkung des Kakaowirkstoffs muss dennoch nicht gezweifelt werden, auch wenn das Ausmass der individuellen Blutdrucksenkung an verschiedenen Tagen stark variierte (Bapir et al., 2022a). Da die ethnische Gruppe der Kuna, die kein kardiovaskuläres Risiko besitzen und nicht an Hypertonie erkranken, täglich mindestens 900 mg Flavanole konsumieren, kann diese Flavanoldosis als Richtwert für die Tagesdosis der kardiovaskulären Protektion genutzt werden. Die Tagesdosis wurde durch Rückrechnung aus den mit dem Urin ausgeschiedenen Flavanolmetaboliten berechnet als (–)-Epicatechinäquivalente ermittelt (Schroeter et al., 2006). Eine kürzlich veröffentlichte Neuberechnung von Daten aus neueren Studien bestätigte, dass die tägliche Zufuhr von  $>900$  mg Flavanolen und  $>100$  mg (–)-Epicatechin den Blutdruck mehr senkte als geringere Dosen (Amoah et al., 2022). Mit Schokolade kann diese Flavanolmenge wegen der hohen Kalorienzufuhr nicht konsumiert werden, da hierzu im Mittel 3 Tafeln pro Tag gegessen werden müssten (mehr als eine Tafel bis mehr als 5 Tafeln pro Tag) (Vlachojannis et al., 2016). Die Zufuhr von 50 g Schokolade reichte für eine Senkung des Blutdrucks nicht aus (Christen et al., 2020, Koli et al., 2015). Bei Frauen beeinflusste die Zufuhr von 10 g dunkler Schokolade mit einem Kakaogehalt von 99% über 6 Monate die kardiovaskulären Parameter nur unwesentlich (Garcia-Yu et al., 2020). Bei Gesunden mit einem geringen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen hatte die tägliche Zufuhr von bis zu 2000 mg Flavanolen pro Tag über 12 Wochen keinen Einfluss auf den Blutdruck (Tabelle 3), die Thrombozytenaggregation und die metabolischen Parameter (Ottaviani et al., 2015, siehe auch Tan et al., 2021).

**Tabelle 3**

Blutdruck (BD) in der Ordination und 24-Stunden-Blutdruckmessung (24-ABD) vor und nach 6 bzw. 12 Wochen Einnahme von 2000 mg Kakao-Flavanolen (KF) bei gesunden Probanden im Alter zwischen 30 und 55 Jahren (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, kein statistischer Unterschied in der Analysis of Variance mit wiederholten Messungen), (modifiziert nach Ottaviani et al., 2015).

BD und Zeit	Systolischer BD, mmHg		Diastolischer BD, mmHg	
	Kontrollgruppe (n = 23)	KF-Gruppe (n = 36)	Kontrollgruppe (n = 23)	KF-Gruppe (n = 36)
<b>Ordinations-BD</b>	111 $\pm$ 10	110 $\pm$ 12	72 $\pm$ 6	71 $\pm$ 7
<b>Woche 6</b>	112 $\pm$ 9	111 $\pm$ 10	72 $\pm$ 9	73 $\pm$ 7
<b>Woche 12</b>	113 $\pm$ 8	111 $\pm$ 11	75 $\pm$ 6	73 $\pm$ 7
<b>Washout</b>	111 $\pm$ 6	111 $\pm$ 9	73 $\pm$ 5	73 $\pm$ 5
<b>24-Std-Blutdruckmessung (ABD)</b>	120 $\pm$ 9	119 $\pm$ 11	77 $\pm$ 6	75 $\pm$ 8
<b>Woche 12</b>	121 $\pm$ 10	121 $\pm$ 11	77 $\pm$ 6	77 $\pm$ 7
<b>Tagwerte 24-Std-ABD</b>	123 $\pm$ 9	121 $\pm$ 11	80 $\pm$ 6	77 $\pm$ 8
<b>Woche 12</b>	125 $\pm$ 11	124 $\pm$ 11	80 $\pm$ 7	80 $\pm$ 7
<b>Nachtwerte 24-Std-ABD</b>	107 $\pm$ 9	107 $\pm$ 13	66 $\pm$ 6	64 $\pm$ 8
<b>Woche 12</b>	106 $\pm$ 8	107 $\pm$ 12	65 $\pm$ 5	64 $\pm$ 7

## 12.2. Beeinflussung des Stoffwechsels

Gesunde Männer mit einem Blutdruck zwischen 125 und 160 mmHg erhielten über 4 Wochen randomisiert, crossover und doppelblind 100 mg (–)-Epicatechin, 160 mg Quercetin-3-Glucosid oder Placebo. Der (–)-Epicatechinzusatz verbesserte die flussvermittelte Vasodilatation nicht (siehe oben), aber die Nüchtern-Insulinkonzentration fiel um 1,5 IE/L ab und die Insulinresistenz um 0.4. Der Nüchternblutzucker wurde nicht beeinflusst. Die 24-Stunden Blutdruckmessung blieb unbeeinflusst, ebenso die Elastizität der Arterien, die Stickoxidkonzentrationen, das Endothelin-1 im Serum und das Blutfett-Profil. Auch Quercetin-3-glucosid beeinflusste bei den gesunden Männern weder die flussvermittelte Vasodilatation, noch die Insulinresistenz oder andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Dower et al., 2015). Eine Zusammenführung von Studien mässiger bis niedriger Qualität ergab im Zeitraum von bis zu 6 Wochen eine geringe Abnahme der Triglyceride im Blut. Die Glukose- und Cholesterinkonzentrationen im Blut, der Blutdruck, anthropometrische Daten etc. wurden nicht beeinflusst. Bei den meisten Studien fehlte die Angabe zum Wirkstoffgehalt (Tan et al., 2021). Eine ältere Meta-Analyse weist dagegen darauf hin, dass das Gesamt- und LDL-Cholesterin abnahm, ohne dass das HDL-Cholesterin und die Triglyceride beeinflusst wurden. Auch hier fehlen Angaben zum Wirkstoffgehalt (Tokede et al., 2011).

Bei Diabetikern wurde durch die Einmalgabe von 790 mg Flavanolen weder die Fliesseigenschaft des Blutes noch der Blutdruck beeinflusst (Tanghe et al., 2022, siehe oben und auch Dicks et al., 2018). Zwölf Patienten mit Typ-2-Diabetes, hohem Blutdruck und Übergewicht erhielten zum Frühstück entweder Kapseln mit Kakaopulver (2500 mg Flavanole) oder Zellulose. Zwei und 4 Stunden postprandial wurde Blut entnommen zur Bestimmung der Glukose, des Insulins, der Triglyceride, des Gesamtcholesterins, des LDL- und HDL-Cholesterins und zur Berechnung der Insulinresistenz. Ausserdem wurde der Blutdruck gemessen. Keiner der Parameter wurde durch die einmalige Flavanolzufuhr beeinflusst (Rynarzewski et al., 2019). In einem Review aus dem Jahr 2016 zur Wirksamkeit von Kakaoprodukten auf Blutmarker des oxidativen Stresses und der Entzündung war das Ergebnis nicht einheitlich (Suen et al., 2016). In einer Cross-Over-Studie erhielten 18 Typ-2-Diabetiker zu einer fettreichen Mahlzeit ein Kakaogetränk mit 480 mg Flavanolen oder Placebo. Es kam in der sechsständigen Beobachtungszeit nach der Mahlzeit zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins und des Insulins, die Insulinresistenz und der Blutdruck wurden nicht beeinflusst (Basu et al., 2015). Ein systematisches Review, das die Daten von 8 Studien zusammenführte, fand nach dem Konsum dunkler Schokolade oder anderer Zubereitungen aus Kakao eine Abnahme des LDL-Cholesterins und des Nüchternblutzuckers (Darand et al., 2021). Allerdings müsste das in konfirmatorischen Studien belegt und die Wirkgrösse definiert werden (Menezes et al., 2022).

Bei Übergewichtigen ging eine tägliche kalorienarme Diät mit Zusatz von Kakaosextrakt (415 mg Flavanole pro Tag) mit einer stärkeren Abnahme des postprandialen Blutdrucks einher als eine Diät ohne Kakaosextrakt (Ibero-Baraibar et al., 2016). In einer Subgruppen-Analyse einer anderen Studie senkte der Konsum von mehr 30 g Schokolade pro Tag über bis zu 8 Wochen das Körpergewicht und den Body-Mass-Index (Kord-Varkaneh et al., 2019). Wegen der Heterogenität der Studien und der unterschiedlichen Kakaopräparate kann derzeit noch keine definitive Aussage zum Ausmass der Wirksamkeit des Kakaowirkstoffs bei Adipositas gemacht werden (Halib et al., 2020). Die tägliche Gabe von 25 mg (–)-Epicatechin hatte keine Wirkung auf den Glucose- und Fettstoffwechsel (Kirch et al., 2018). Konfirmatorische Studien müssen die Wirksamkeit von 900 mg Flavanol auf den Stoffwechsel bestätigen und die Wirkgrösse definieren.

### 12.3. Steigerung der Hirnleistung

In einem systematischen Review wurde der Effekt des Kakaowirkstoffs auf die Hirnfunktion und/oder Stimmung untersucht. Beim Poolen von 5 der 8 Studien fand sich eine Besserung der Stimmung. Bei 3 der 8 Studien besserte sich durch die Kakaoflavanole zusammen mit Theobromin die Hirnleistung. In zwei Studien konnte keine Beeinflussung der Hirnfunktion nachgewiesen werden (Scholey et al., 2013). In einem aktuellen systematischen Review fand sich eine Besserung der Emotionen und Stimmung nur nach kurzzeitiger Zufuhr flavanolreicher Kakaoprodukte; für eine Aussage zum Langzeitkonsum fehlen noch weitere Studien (Fusar-Poli et al., 2022). Nach Zufuhr dunkler Schokolade mit etwa 632 mg Flavanol über 28 Tage besserten sich die mentale und körperliche Müdigkeit (Fatigue) bei Erwachsenen zwischen 50 und 65 Jahren und auch die Lebensqualität (Nemoto et al., 2022).

Ein systematisches Review unter Einbeziehung von 11 Studien (mit 366 Kindern und Jugendlichen unter 25 Jahren) weist auf einen positiven Effekt des Kakaowirkstoffs sowohl nach akutem als auch nach chronischem Konsum unterschiedlicher Flavanolmengen. Nach akuter Zufuhr ging die Besserung der Hirnleistung mit einem Anstieg der Hirndurchblutung und der Sauerstoffsättigung einher. Nach chronischer Zufuhr besserte sich die Hirnleistung im Einklang mit erhöhten Konzentrationen von Neurotrophinen im Blut (Martin et al., 2020). In einer der eingeschlossenen randomisierten doppelblinden Studien erhielten 40 junge Männer Kakaotabletten mit 250 mg Flavanol pro Tag oder Placebo. Untersucht wurden die Stimmung und mentale Müdigkeit gemessen an der «Cognitive Demand Battery», die Hirnleistung gemessen an der «Cognitive Demand Battery», der «Swinburne University Computerized Cognitive Assessment Battery» und am «Rapid Visual Information Processing» sowie die Herz-Kreislauffunktion gemessen am peripheren und zentralen Blutdruck und der Hirndurchblutung. Nur die akute Flavanolzufuhr besserte die mentale Müdigkeit, ohne dass die anderen Parameter wesentlich beeinflusst wurden. Die subchronische Verabreichung von 250 mg Flavanol pro Tag hatte auf keinen der Parameter eine Wirkung. Die Autoren empfahlen, das Studiendesign bei Senioren zu wiederholen (Massee et al., 2015). Insgesamt ist die Evidenz der Wirksamkeit für Kakaowirkstoff bei Kindern und Jugendlichen als Booster von Denkleistung, Gedächtnisfunktion und Aufmerksamkeit derzeit noch unzureichend und konfirmatorische Studien müssen die Wirkgrösse der Kakaoflavanole bei Kindern und Jugendlichen ermitteln (Martin et al., 2020).

Der Anstieg der Hirnleistung durch die Flavanole steht vermutlich mit dem Anstieg des BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) in Zusammenhang (Neshatdoust et al., 2016). In einer Pilotstudie wurde nach 30-tägigem Konsum von 24 g dunkler Schokolade mit 540 mg Flavanol, 35 mg (–)-Epicatechin, 27 mg Coffein und 198 mg Theobromin eine Hirnleistungssteigerung in etablierten Tests und ein Anstieg des Nervenwachstumsfaktors demonstriert. Das Maximum der kognitiven Wirkung wurde 3 Wochen nach Beendigung der Schokoladenzufuhr gemessen. Das Ergebnis muss in einer konfirmatorischen Studie überprüft werden. Das in den Zubereitungen aus Kakao enthaltene Theobromin trägt zur Erhöhung des BDNF bei (Islam et al., 2019, Yoneda et al., 2017), sein Anteil an der globalen Wirkung muss deshalb ebenfalls ermittelt werden.

Der Gyrus dentatus im Hippocampus ist ein wichtiges Areal für kognitive Funktionen. Die funktionelle Magnetresonanztomographie, eine Variante der Magnetresonanztomographie, misst Veränderungen der Gewebsdurchblutung in Hirnregionen über die Veränderungen im Energiebedarf aktiver Nervenzellen. So können funktionelle Abläufe im Gehirngewebe in Form von Schnittbilderserien dargestellt werden. Diese Methode wurde in einer randomisierten Studie angewendet, in der gesunde 50 bis 69-Jährige über 3 Monate Kakaoprodukte mit entweder 900 oder 45 mg Flavanol konsumierten. Unter der 900 mg Flavanolosis war die Funktion im Gyrus dentatus angestiegen und die Ergebnisse in den kognitiven Tests waren besser als unter dem Konsum von 45 mg Flavanol pro Tag (Brickman et al., 2014). Dies konnte auch nach akuter

Gabe von 494 vs. 23 mg Kakaoflavonolen bestätigt werden (Lampert et al., 2015). Um den Wirkungsmechanismus der Flavanole im Gehirn aufzuklären, wendete die Arbeitsgruppe von Gratton (2020) doppelblind verschiedene physiologische und kognitive Herausforderungen an wie die Sauerstoffversorgung des Gehirns bei suboptimaler zerebrovaskulärer Reaktivität auf CO<sub>2</sub> und die kognitive Leistung bei hoher Anforderung mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad. Junge Erwachsene wurden 2 Stunden nach Gabe hoher Flavanoldosen (681 mg Flavanole, 150 mg (–)Epicatechin und 35,5 mg (–)Catechin) bzw. niedriger Dosen (4 mg Flavanole, < 4 mg Monomere) oder Placebo beobachtet. Das Ergebnis zeigte, dass unter CO<sub>2</sub>-Provokation bei der hohen Flavanolzufuhr die Sauerstoffversorgung im frontalen Gehirn höher war als bei niedrigem Flavanolkonsum. Im Einklang damit waren die Testergebnisse beim höchsten Schwierigkeitsgrad besser. Nur die Teilnehmer mit besserer Oxygenierung unter Hyperkapnie profitierten im Sinne einer besseren Hirnleistung (Gratton et al., 2020).

Bei 73 Frauen in der Menopause besserte die Zufuhr von 10 g Schokolade mit einem Kakaogehalt von 99% (keine Angabe zum Flavanolgehalt) die Hirnleistung im Vergleich zur Kontrolle (N=67) nur gering (Garcia-Yu et al., 2022). Auch beeinflusste die Zufuhr von 50 g dunkler Schokolade mit 410 mg Flavanolen bei älteren Menschen (65 bis 75 Jahre) weder die Hirnfunktion noch die Blutfette, den Blutzucker und das Körpergewicht (Suominen et al., 2020). Das Ergebnis dieser Studie steht im Einklang mit dem Ergebnis von Mastroiacovo et al. (2015). Die Gruppe hatte drei Flavanoldosen getestet: 993 mg, 520 mg und 48 mg pro Tag. Die Dosen > 500 mg Flavanole/Tag besserten die Hirnfunktion und die Insulinresistenz. Offenbar sind zur Verbesserung der Hirnleistung sehr hohe Flavanoldosen erforderlich. Der Konsum von 500 mg Flavanolen pro Tag über 3 Jahre verbesserte die Hirnleistung bei älteren Menschen nicht (Baker et al., 2022). Ein weiteres systematisches Review mit 12 Studien bestätigte, dass zur Besserung der Gedächtnisfunktion und Hirnleistung mindestens 750 mg Flavanole zugeführt werden sollten (Barrera-Reyes et al., 2020). Zu demselben Schluss kam das neuste systematische Review, das 9 offene und 10 Interventions-Studien zusammenführte (Zeli et al., 2022). Konfirmatorische Studien müssen die Ergebnisse bestätigen und die Wirkgrößen für die einzelnen Parameter definieren.

#### **12.4. Bei Reizdarm mit Obstipation und Durchfall**

Das regelmässige Trinken eines faserreichen Kakaotrunks erhöhte die Darmtätigkeit (Sarriá et al., 2012). Bei Kindern mit chronischer idiopathischer Verstopfung beschleunigte eine faserreiche Kakaozubereitung die Passagezeit im Dickdarm (Salas-Salvadó et al., 2006). Bei Gesunden nahm durch einen faserreichen Kakaoriegel die fäkale Stuhlmasse zu (Jenkins et al., 2000).

Kakaobohnen können wegen des Gerbstoffgehalts obstipierend wirken. Eine Befragung von 122 Teilnehmern mit chronischer Verstopfung und 766 Teilnehmern mit Reizdarm und Verstopfung weist darauf hin, dass Schokolade, Bananen und Schwarztee eine obstipierende Wirkung besitzen, während nach Konsum von Pflaumen, Kaffee, Wein, Bier und Nikotin der Stuhl eher weich wurde (Müller-Lissner et al., 2005). Die obstipierende Wirkung von Schokolade könnte bei Reizdarm mit Durchfall genutzt werden.

#### **12.5. Bei anderen Indikationen**

Die optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCTA) ist eine neue, nichtinvasive Methode, die die Durchblutung von Retina und Sehnerv quantifizieren kann. Der Konsum von 20 g dunkler Schokolade mit 400 mg Flavanolen beeinflusste im Vergleich zu 7,4 g Milkschokolade die retinale Durchblutung nicht und auch nicht das subjektive Sehvermögen (Siedlecki et al., 2019). Dies wurde von Scuderi et al. (2020) bestätigt. Eine frühere Untersuchung hatte auf eine Besserung der Sehfunktion bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie hingewiesen (Patel et al., 2015).

Ob Flavanole das Training von (nicht)professionellen Sportlern durch Senkung des oxidativen Stresses und Beeinflussung des Fett- und Kohlenhydrat-Stoffwechsels positiv beeinflussen, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten (Decroix et al., 2018). Dasselbe gilt für die Beeinflussung der kardiovaskulären Marker bei Hämodialyse-Patienten (Marx et al., 2017, Rassaf et al., 2016), für die Hemmung der Sympathikus-Überaktivität als Ursache kardiovaskulärer Erkrankungen (Bruno und Ghiadoni, 2018) und für die Zunahme der arteriellen Elastizität und die Erhöhung des HDL-Cholesterins bei Patienten mit HIV (Teixeira et al., 2017). Auch der Hinweis, dass bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch eine hohe Flavanolzufuhr (1064 mg Flavanole pro Tag) über 4 Wochen der Blutdruck und das N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid gesenkt wurden, bedarf einer Überprüfung (De Palma et al., 2016).

## 12.6. Wirksamkeit von Theobromin

Um die Wirksamkeit von Theobromin auf die Gefäßfunktion zu untersuchen, erhielten 44 gesunde Personen mit Übergewicht oder Fettsucht und niedrigem HDL-Cholesterin über 4 Wochen täglich 500 mg Theobromin. Messparameter waren die prozentuale Veränderung des Gefäßdurchmessers durch strömungsbedingte Scherkräfte, die periphere arterielle Tonometrie, der Augmentationsindex (Aix, Bestandteil der Pulswellenanalyse zur Beurteilung eines vaskulären Endorganschadens und des individuellen kardiovaskulären Risikos), die Pulswellengeschwindigkeit, der Blutdruck und die Gefäßanalyse der Retina zum Erkennen einer mikrovaskulären Dysfunktion. Die Messungen wurden nüchtern und 2,5 Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit durchgeführt. Postprandial kam es zu einer Erweiterung der peripheren Arterien und einer Abnahme des Aix. Das Ergebnis weist darauf hin, dass Theobromin allein nicht das kardiovaskuläre Risiko senken kann (Smolders et al., 2019).

Nach Konsum eines Schokoriegels mit einem hohen Gehalt an Kakaoflavanolen und Theobromin stiegen bei 131 Schwangeren mit erhöhtem Präeklampsie-Risiko die (–)-Epicatechin- und Theobrominkonzentrationen im Serum im Vergleich zur Kontrolle, die einen Riegel mit geringem Flavanol- und Theobromingehalt erhielt, an. Auch hatte die arterielle Steifigkeit abgenommen, ohne dass die Endothelfunktion beeinflusst wurde. Der diastolische Blutdruck war leicht angestiegen. Wurde der an Flavanolen und Theobromin angereicherte Riegel über 12 Wochen verzehrt, stieg zwar die Theobrominkonzentration im Serum an, ohne aber die Endothelfunktion, die arterielle Steifigkeit oder den Blutdruck zu beeinflussen (Barbar et al., 2018).

Aus einer Untersuchung an Gesunden geht hervor, dass Theobromin die Plasmakonzentrationen der (–)-Epicatechinmetabolite erhöhte mit nachfolgend zunehmenden Gefäßeffekten. Die Test-Drinks enthielten Kakaoflavanole (0–820 mg) und Methylxanthine (0–220 mg) entweder zusammen oder separat. So verstärkte die Zufuhr der Methylxanthine die flavanolinduzierte verbesserte Fliesseigenschaft des Blutes zwei Stunden nach der Einnahme, ohne sie aber – allein verabreicht – zu beeinflussen. Ebenso verstärkte sie den flavanolinduzierten Abfall der brachialen Pulswellengeschwindigkeit und des diastolischen Blutdrucks sowie die flavanolinduzierte Zunahme der zirkulierenden angiogenen Zellen. Die Verabreichung der Reinsubstanz (–)-Epicatechin mit Theobromin und Coffein bestätigte das Ergebnis (Sansone et al., 2017).

So war Theobromin auch für den Anstieg des HDL-Cholesterins um 0,16 mmol/l verantwortlich, die Kakaoflavanole beeinflussten das HDL-Cholesterin nicht. Dies geht aus einer randomisierten Doppelblindstudie hervor: Nach einer zweiwöchigen Run-In-Phase erhielten 152 Männer und Frauen entweder über 4 Wochen 200 ml eines Test-Drinks: (1) Kakao mit 150 mg Theobromin und 325 mg Flavanolen, (2) 850 mg reines TB, (3) Kakao mit 1000 mg Theobromin und 325 mg Flavanolen oder (4) Placebo. Der Flavanolzusatz beeinflusste das HDL-Cholesterin nicht. Nach Theobromin stieg es signifikant und ohne Interaktion mit den Flavanolen. Nur unter Theobromin kam es zum Anstieg des Apolipoproteins A-I und zur Abnahme von Apolipoprotein B sowie des LDL-Cholesterins (Neufingerl et al., 2013). Allerdings sind weitere Studien notwendig, den Zusammenhang zwischen Theobromin und Lipoproteinen zu klären.

Um zu untersuchen, ob die Kombination von Theobromin und Coffein einen Einfluss auf die Stimmung und die Denkleistung hat, erhielten 24 Frauen entweder (1) 700 mg Theobromin, (2) 120 mg Coffein, (3) Theobromin mit Coffein oder (4) Placebo. Nach Verabreichung von Theobromin nahm die Ruhe (Selbstangabe) nach 3 Stunden ab, nach einer Stunde fiel der Blutdruck im Vergleich zur Placebogruppe. Nach Verabreichung von Coffein stieg die Wachheit (Selbstangabe) im gesamten Zeitraum von 3 Stunden, während die Zufriedenheit über zwei Stunden zugenommen hatte und der Blutdruck nach einer Stunde im Vergleich zum Placebo angestiegen war. Nach Verabreichung von Theobromin plus Coffein war die Stimmung wie unter Coffein allein angestiegen, der Blutdruck wurde nicht beeinflusst. Das psychomotorische Messinstrument wurde durch keine Behandlung beeinflusst. Das Ergebnis zeigt, dass Theobromin und Coffein unterschiedliche Wirkungen vermitteln (Mitchell et al., 2011).

### 13. Unerwünschte Wirkungen

Kakao und Kakaoprodukte rufen selten allergische Reaktionen mit Hautmanifestationen hervor. Als Allergene kommen verschiedene Proteine in Betracht. Bei empfindlichen Personen können vermutlich durch vasoaktive Amine wie  $\beta$ -Phenylethylamin, Tyramin, Tryptamin und Serotonin Migräne und Kopfschmerzen ausgelöst werden (Blaschek et al., 2016). Auch können Darmbeschwerden, vor allem Obstipation, auftreten.

### 14. Interaktionen

Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung unter dualer gerinnungshemmender Therapie mit 81 mg Aspirin und 75 mg Clopidogrel pro Tag erhielten über eine Woche 30 g dunkle Schokolade mit einem Kakaoanteil von 65%. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation von Clopidogrel wurde um 12% verstärkt, nicht aber die von Aspirin. Dies sollte in einer Langzeitstudie überprüft werden (Seecheran et al., 2022). Der aus Clopidogrel entstehende aktive Metabolit blockiert die Bindung von Adenosindiphosphat an den Thrombozytenrezeptor (P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor), so dass die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung über den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorkomplex unterbleibt. Acetylsalicylsäure hemmt dagegen die Thrombozytenaggregation über die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2.

Kakaoextrakt sollte nicht zusammen mit Aspirin eingenommen werden (maximale Wirkung der Flavanole nach 2 Stunden, von Aspirin nach 6 Stunden und stärker als nach Zufuhr der Flavanole). Die Wirkung einer geringen Aspirindosis kann durch gleichzeitige Flavanolgabe verstärkt werden, wenn die Aspirindosis aufgrund der magenschädigenden Wirkung reduziert werden muss (Holt et al., 2006).

Weitere Untersuchungen sollten die Interaktionen von Kakaoextrakt mit Synthetika abklären.

### 15. Kontraindikationen

Eine bekannte Allergie gegen Inhaltsstoffe der Kakaobohne gilt als Kontraindikation.

Schwangeren Frauen wird zur Vorsicht geraten. Der Kakaowirkstoff bewirkte bei den Föten eine zentrale Stimulation und senkte den Blutdruck bei den Schwangeren. In Tierversuchen wurden beim Wurf metabolische Veränderungen registriert; dies geht aus einem systematischen Review mit 14 klinischen Studien und 9 Tierstudien hervor (Latif et al., 2019).

### 16. Toxikologische Daten

#### 16.1. Akute Toxizität

Nach Konsum von mehr als 100 g Kakaopulver kam es zu Augenflimmern, Sehstörungen, Pulsbeschleunigung und Kopfschmerzen (Blaschek et al., 2016).

Für Theobromin liegt die orale LD<sub>50</sub> bei 1000 mg/kg (Mensch), 950 mg/kg (Ratte) und bei 1356 mg/kg (Maus) (Monteiro et al., 2019, Blaschek et al., 2016).

#### 16.2. Chronische Toxizität

Nach Konsum von mehr als 100 g Kakaopulver mit 1,5 g Theobromin bzw. Methylxanthinen pro Tag über mehr als 10 Tage wurden Kopfschmerzen, Zittern und Schweissausbrüche beobachtet, die dem Theobromin zugeschrieben werden (Blaschek et al., 2016).

Bei Ratten, die über 104 Wochen mit 0, 1,5, 3 oder 5% Kakaopulveranteil im Futter gefüttert wurden, zeigten fast alle klinischen, histologischen und serologischen Parameter keine auffallenden Abweichungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Überlebensraten waren in beiden Gruppen gleich. Bei einem Kakaoanteil von 1,5% im Futter wurde neben einer erhöhten Nahrungsaufnahme auch eine erhöhte Gewichtszunahme beobachtet. Kakaopulveranteile von 3 und 5% bewirkten eine stetige Gewichtsabnahme von 8 bzw. 11%. Gegen Ende der Versuchszeit kam es bei den männlichen Ratten in der Gruppe mit 5% Kakaopulveranteil zu einer bis 16%igen Verminderung der Spermatogenese und beidseitiger Hodenatrophie sowie vereinzelt zu interstitieller Fibrose, nichteitriger Myocarditis und Nierensteinbildung. Bei den weiblichen Ratten dieser Gruppe waren die Serumcholesterinwerte angestiegen (Blaschek et al., 2016).

### 16.3. Mutagenität, Carcinogenität und Reproduktionstoxizität

Kakaopulver wirkte im Dosisbereich zwischen 0,5 und 5000 µm/Platte im Ames-Test an *Salmonella typhimurium* nicht mutagen. Auch in Maus-Lymphom-Zellen wurde bei Konzentrationen zwischen 0,625 und 6 mg/ml keine mutagene Wirkung beobachtet. Versuche an CHO-Zellen (max. 1250 µg/ml) und menschlichen Lymphozyten in vitro (max. 1250 µg/mL) gaben keinen Hinweis auf eine genotoxische Wirkung (Blaschek et al., 2016).

Studien an Ratten mit reinem Theobromin (mit 0,025 und 0,05% im Trinkwasser) über 18 Monate und Kakaopulver in Dosen von 1,6, 4,1 oder 5,8 g/kg pro Tag entsprechend einer täglichen Theobrominaufnahme von 46, 114 und 161 mg/kg pro Tag (männliche Ratten) und 1,7, 4,2 oder 6,2 g/kg pro Tag entsprechend einer täglichen Theobrominaufnahme von 48, 117 und 173 mg/kg pro Tag (weibliche Ratten) über 26 Wochen und maximal 2,0 bzw. 2,4 mg/kg Kakaopulver pro Tag über weitere 78 Wochen an männlichen bzw. weiblichen Ratten ergaben keine Hinweise auf mögliche Karzinogenität (Blaschek et al., 2016).

Theobromin und Kakaosextrakt verursachten eine Vakuolenbildung in den Sertoli-Zellen, abnorm geformte Spermien und eine verzögerte Spermienreifung. Die Häufigkeit der Hodenschädigung war unter hohen Dosen Kakaosextrakt geringer als unter der Theobrominzufuhr. Kakaosextrakt mit Theobromin schädigte die Hoden weniger als reines Theobromin (Wang et al., 1992, Wang und Waller, 1994). Dosen von 500 mg/kg schädigten die Hoden schon nach 2 Wochen, die halbe Dosis nach 4 Wochen (Funabashi et al., 2000). Bei den Ratten wurden Degenerationen, Nekrosen und Desquamation der Spermien und Spermatozyten, Vakuolenbildung in den seminiferösen Tubuli und Multikern-Riesenzellen nachgewiesen (Funabashi et al., 2000). Ausgedehnte Studien an mehreren Rattengenerationen ergaben, dass weder Kakaopulver (2,5 bis 7,5% Futteranteil während der Schwangerschaft bis 21 Tage nach der Geburt) noch Theobromin (0,06 bis 0,135% Futteranteil während 6 bis 19 Tagen der Schwangerschaft) die Entwicklung der Feten und der Folgegenerationen gefährdeten (Blaschek et al., 2016).

Methylxanthine gehen in die Muttermilch über. Die in der Milch erreichten Konzentrationen entsprechen denen im Plasma. Wirkungen oder Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen sind nicht bekannt (Blaschek et al., 2016).



## 17. Literatur

- Almaguer G, Ortiz-Vilchis P, Cordero P, Martínez-Vega R, Pérez-Durán J, Meaney E, Villarreal F, Ceballos G, Nájera N. Anticancer potential of (–)-Epicatechin in a triple-negative mammary gland model. *J Pharm Pharmacol* 2021;73:1675-1682.
- Álvarez-Cilleros D, Ramos S, Goya L, Martín MÁ. Colonic metabolites from flavanols stimulate nitric oxide production in human endothelial cells and protect against oxidative stress-induced toxicity and endothelial dysfunction. *Food Chem Toxicol* 2018;115:88-97.
- Álvarez-Cilleros D, López-Oliva ME, Morales-Cano D, Barreira B, Pérez-Vizcaino F, Goya L, Ramos S, Martín MÁ. Dietary cocoa prevents aortic remodeling and vascular oxidative stress in diabetic rats. *Mol Nutr Food Res* 2019;63:e1900044.
- Alves Peixoto RR, Oliveira A, Cadore S. Risk assessment of cadmium and chromium from chocolate powder. *Food Addit Contam Part B Surveill* 2018;11:256-263.
- Amoah I, Lim JJ, Osei EO, Arthur M, Tawiah P, Oduro IN, Aduama-Larbi MS, Lowor ST, Rush E. Effect of cocoa beverage and dark chocolate consumption on blood pressure in those with normal and elevated blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Foods* 2022;11:1962.
- Aprotopsoaie AC, Miron A, Trifan A, Luca VS, Costache II. The cardiovascular effects of cocoa polyphenols - an overview. *Diseases* 2016;4:39.
- Aryal KR, Al-Khaffaf H. Venous thromboembolic complications following air travel: what's the quantitative risk? A literature review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:187-99.
- Babar A, Bujold E, Leblanc V, Lavoie-Lebel É, Paquette J, Bazinet L, Lemieux S, Marc I, Abdous B, Dodin S. Changes in endothelial function, arterial stiffness and blood pressure in pregnant women after consumption of high-flavanol and high-theobromine chocolate: a double blind randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy* 2018;37:68-80.
- Baharum Z, Akim AM, Hin TY, Hamid RA, Kasran R. Theobroma cacao: Review of the extraction, isolation, and bioassay of its potential anti-cancer compounds. *Trop Life Sci Res* 2016;27:21-42.
- Baker LD, Manson JE, Rapp SR, Sesso HD, Gaussoin SA, Shumaker SA, Espeland MA. Effects of cocoa extract and a multivitamin on cognitive function: A randomized clinical trial. *Alzheimers Dement* 2022 Sep 14.
- Balayssac-Siransy E, Ouattara S, Boka KJM, Ahiboh H, Yéo TA, Yapo PD, Kondo AL, Touré WC, Edé KF, Dah CS, Bogui P. Dose-effect relation between regular consumption of 100% cocoa powder and blood pressure in young, healthy black Africans. *Physiol Rep* 2021;9:e15070.
- Balboa-Castillo T, López-García E, León-Muñoz LM, Pérez-Tasigchana RF, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Chocolate and health-related quality of life: a prospective study. *PLoS One* 2015;10:e0123161.
- Bapir M, Campagnolo P, Rodríguez-Mateos A, Skene SS, Heiss C. Assessing Variability in Vascular Response to Cocoa With Personal Devices: A Series of Double-Blind Randomized Crossover n-of-1 Trials. *Front Nutr* 2022a;9:886597.
- Bapir M, Untracht GR, Cooke D, McVey JH, Skene SS, Campagnolo P, Whyte MB, Dikaios N, Rodríguez-Mateos A, Sampson DD, Sampson DM, Heiss C. Cocoa flavanol consumption improves lower extremity endothelial function in healthy individuals and people with type 2 diabetes. *Food Funct* 2022b;13:10439-10448.
- Barrera-Reyes PK, de Lara JC, González-Soto M, Tejero ME. Effects of cocoa-derived polyphenols on cognitive function in humans. Systematic review and analysis of methodological aspects. *Plant Foods Hum Nutr* 2020;75:1-11.
- Basu A, Betts NM, Leyva MJ, Fu D, Aston CE, Lyons TJ. Acute cocoa supplementation increases postprandial HDL cholesterol and insulin in obese adults with type 2 diabetes after consumption of a high-fat breakfast. *J Nutr* 2015;145:2325-32.
- Berends LM, van der Velpen V, Cassidy A. Flavan-3-ols, theobromine, and the effects of cocoa and chocolate on cardiometabolic risk factors. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:10-9.
- Blaschek W, Hilgenfeldt U, Holzgrebe U, Mörike K, Reichling J, Ruth P, Barthlott W, Höltje HD. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Hager-Rom 2016.
- Bradford A. The role of hypoxia and platelets in air travel-related venous thromboembolism. *Curr Pharm Des* 2007;13:2668-72.
- Brickman AM, Khan UA, Provenzano FA, Yeung LK, Suzuki W, Schroeter H, Wall M, Sloan RP, Small SA. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Nat Neurosci* 2014;17:798-803.
- Bruno RM, Ghiadoni L. Polyphenols, antioxidants and the sympathetic nervous system. *Curr Pharm Des* 2018;24:130-139.
- Bustamante-Pozo M, Ramirez-Sanchez I, Garate-Carrillo A, Ito B, Navarrete V, Haro M, Garcia R, Carson N, Ceballos G, Villarreal F. (–)-Epicatechin ameliorates cardiac fibrosis in a female rat model of pre-heart failure with preserved ejection fraction. *J Med Food* 2022;25:836-844.
- Carballeda Sangiao N, Chamorro S, de Pascual-Teresa S, Goya L. Aqueous extract of cocoa phenolic compounds protects differentiated neuroblastoma SH-SY5Y cells from oxidative stress. *Biomolecules* 2021;11:1266.
- Castillejo G, Bulló M, Anguera A, Escribano J, Salas-Salvadó J. A controlled, randomized, double-blind trial to evaluate the effect of a supplement of cocoa husk that is rich in dietary fiber on colonic transit in constipated pediatric patients. *Pediatrics* 2006;118:e641-8.
- Chen X, Guan X, Tang Y, Deng J, Zhang X. Effects of cocoa products intake on cardiometabolic biomarkers of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis based on both long-term and short-term randomized controlled trials. *Int J Food Sci Nutr* 2022;73:571-587.
- Christen T, Nagale S, Reinitz S, Narayanan S, Roy K, Allocco DJ, Osatinn A. Using digital health technology to evaluate the impact of chocolate on blood pressure: Results from the COCOA-BP study. *Cardiovasc Digit Health J* 2020;1:89-96.
- Chrubasik-Husmann S. Schwarzer Knoblauch. 2016. [https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/08\\_institute/rechtsmedizin/pdf/Addenda/2016/SchwarzerKnoblauch.pdf](https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/08_institute/rechtsmedizin/pdf/Addenda/2016/SchwarzerKnoblauch.pdf)
- Cicero AF, Colletti A. Nutraceuticals and blood pressure control: Results from clinical trials and meta-analyses. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015;22:203-13.
- Cienfuegos-Jovellanos E, Quiñones Mdel M, Mugerza B, Moulay L, Miguel M, Aleixandre A. Antihypertensive effect of a polyphenol-rich cocoa powder industrially processed to preserve the original flavonoids of the cocoa beans. *J Agric Food Chem* 2009;57:6156-62.
- Coronado-Cáceres LJ, Hernández-Ledesma B, Mojica L, Quevedo-Corona L, Rabadán-Chávez G, Castillo-Herrera GA, Lugo Cervantes E. Cocoa (Theobroma cacao L.) Seed-derived peptides reduce blood pressure by interacting with the catalytic site of the angiotensin-converting enzyme. *Foods* 2021;10:2340.
- Curtis PJ, Potter J, Kroon PA, Wilson P, Dhatriya K, Sampson M, Cassidy A. Vascular function and atherosclerosis progression after 1 y of flavanol intake in statin-treated postmenopausal women with type 2 diabetes: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97:936-42.
- Darand M, Hajizadeh Oghaz M, Hadi A, Atefi M, Amani R. The effect of cocoa/dark chocolate consumption on lipid profile, glycemia, and blood pressure in diabetic patients: A meta-analysis of observational studies. *Phytother Res* 2021;35:5487-5501.
- Decroix L, Soares DD, Meeusen R, Heyman E, Tonoli C. Cocoa flavanol supplementation and exercise: A systematic review. *Sports Med* 2018;48:867-892.
- Del Mar Rivas-Chacón L, Yanes-Díaz J, de Lucas B, Riestra-Ayora JI, Madrid-García R, Sanz-Fernández R, Sánchez-Rodríguez C. Preventive effect of cocoa flavonoids via suppression of oxidative stress-induced apoptosis in auditory senescent cells. *Antioxidants* (Basel) 2022;11:1450.
- De Palma R, Sotto I, Wood EG, Khan NQ, Butler J, Johnston A, Rothman MT, Corder R. Cocoa flavanols reduce N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 2016;3:97-106.
- Dicks L, Kirch N, Gronwald D, Wernken K, Zimmermann BF, Helfrich HP, Ellinger S. Regular intake of a usual serving size of flavanol-rich cocoa powder does not affect cardiometabolic parameters in stably treated patients with type 2 diabetes and hypertension - A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2018;10:1435.
- Dicks L, Haddad Z, Deisling S, Ellinger S. Effect of an (–)-Epicatechin intake on cardiometabolic parameters - A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients* 2022;14:4500.
- Di Pede G, Mena P, Bresciani L, Achour M, Lamuela-Raventós RM, Estruch R, Landberg R, Kulling SE, Wishart D, Rodríguez-Mateos A, Crozier A, Manach C, Del Rio D. Revisiting the bioavailability of flavan-3-ols in humans: A systematic review and comprehensive data analysis. *Mol Aspects Med* 2022:101146.
- Dludla PV, Nyambuya TM, Orlando P, Silvestri S, Mxinwa V, Mokgalaboni K, Nkambule BB, Louw J, Muller CJF, Tiano L. The impact of coenzyme Q10 on metabolic and cardiovascular disease profiles in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020;3:e00118.
- Dower JI, Geleijnse JM, Gijsbers L, Zock PL, Kromhout D, Hollman PC. Effects of the pure flavonoids epicatechin and quercetin on vascular function and cardiometabolic health: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2015;101:914-21.
- Esser D, Geleijnse JM, Matulalutapauw JC, Dower JI, Kromhout D, Hollman PCH, Afman LA. Pure flavonoid epicatechin and whole genome gene expression profiles in circulating immune cells in adults with elevated blood pressure: A randomised double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One* 2018;13:e0194229.
- Farag MA, Hariri MLM, Ehab A, Homs MN, Zhao C, von Bergen M. Cocoa seeds and chocolate products interaction with gut microbiota; mining microbial and functional biomarkers from mechanistic studies, clinical trials and 16S rRNA amplicon sequencing. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022:1-17.
- Flammer AJ, Hermann F, Sudano I, Spieker L, Hermann M, Cooper KA, Serafini M, Lüscher TF, Ruschitzka F, Noll G, Corti R. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation* 2007;116:2376-82.
- Ford A, Williams A, de Vries MS. New light on the use of Theobroma cacao by late classic Maya. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119:e2121821119.
- Funabashi H, Fujioka M, Kohchi M, Tateishi Y, Matsuo K. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. Effects of 2- and 4-week administration of theobromine on the testis. *J Toxicol Sci* 2000;25 Spec No:211-21.
- Fusar-Poli L, Gabbiani A, Ciancio A, Voza L, Signorelli MS, Aguglia E. The effect of cocoa-rich products on depression, anxiety, and mood: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62:7905-7916.
- Galleano M, Bernatova I, Puzserova A, Balis P, Sestakova N, Pechanova O, Fraga CG. (–)-Epicatechin reduces blood pressure and improves vasorelaxation in spontaneously hypertensive rats by NO-mediated mechanism. *IUBMB Life* 2013;65:710-5.
- García-Oropesa EM, Martínez-Lopez YE, Ruiz-Cejudo SM, Martínez-Ezquerro JD, Díaz-Badillo A, Ramirez-Pfeiffer C, Bustamante-Fuentes A, Lopez-Sosa EB, Moctezuma-Chavez OO, Nava-Gonzalez EJ, Perales-Torres

- AL, Perez-Navarro LM, Rosas-Diaz M, Carter K, Tapia B, Lopez-Alvarenga JC. Looking for crumbs in the obesity forest: Anti-obesity interventions and obesity-associated cardiometabolic traits in the Mexican population. History and systematic review with meta-analyses. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:665023.
- Garcia-Yu IA, Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Rodriguez-Sanchez E, Mora-Simon S, Maderuelo-Fernandez JA, Recio-Rodriguez JI. Effects of cocoa-rich chocolate on cognitive performance in postmenopausal women. A randomized clinical trial. *Nutr Neurosci* 2022;25:1147-1158.
- Garcia-Yu IA, Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Rodriguez-Sanchez E, Agudo-Conde C, Gonzalez-Sanchez J, Maderuelo-Fernandez JA, Recio-Rodriguez JI. Effects of cocoa-rich chocolate on blood pressure, cardiovascular risk factors, and arterial stiffness in postmenopausal women: A randomized clinical trial. *Nutrients* 2020;12:1758.
- Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med* 2011;6:113-6. Ghaffari S, Roshanravan N. The role of nutraceuticals in prevention and treatment of hypertension: An updated review of the literature. *Food Res Int* 2020;128:108749.
- Goya L, Kongor JE, de Pascual-Teresa S. From cocoa to chocolate: Effect of processing on flavanols and methylxanthines and their mechanisms of action. *Int J Mol Sci* 2022;23:14365.
- Grassi D, Soccia V, Tempesta D, Ferri C, De Gennaro L, Desideri G, Ferrara M. Flavanol-rich chocolate acutely improves arterial function and working memory performance counteracting the effects of sleep deprivation in healthy individuals. *J Hypertens* 2016;34:1298-308.
- Gratton G, Weaver SR, Burlley CV, Low KA, Maclin EL, Johns PW, Pham QS, Lucas SJE, Fabiani M, Rendeiro C. Dietary flavanols improve cerebral cortical oxygenation and cognition in healthy adults. *Sci Rep* 2020;10:19409.
- Gröne M, Sansone R, Höffken P, Horn P, Rodriguez-Mateos A, Schroeter H, Kelm M, Heiss C. Cocoa flavanols improve endothelial functional integrity in healthy young and elderly subjects. *J Agric Food Chem* 2020;68:1871-1876.
- Guizellini GM, Sampaio GR, da Silva SA, Soares-Freitas RAM, de Almeida AP, Da Silva Torres EAF. Concentration and potential health risk of polycyclic aromatic hydrocarbons for consumers of chocolate in Brazil. *Food Chem* 2023;405(Pt B):134853.
- Gutiérrez-Salmeán G, Ortiz-Vilchis P, Vacaseydel CM, Garduño-Siciliano L, Chamorro-Cevallos G, Meaney E, Villafañá S, Villarreal F, Ceballos G, Ramírez-Sánchez I. Effects of (–)-Epicatechin on a diet-induced rat model of cardiometabolic risk factors. *Eur J Pharmacol* 2014;728:24-30.
- Halib H, Ismail A, Mohd Yusof BN, Osakabe N, Mat Daud ZA. Effects of cocoa polyphenols and dark chocolate on obese adults: A scoping review. *Nutrients* 2020;12:3695.
- Hazim S, Curtis PJ, Schär MY, Ostertag LM, Kay CD, Minihane AM, Cassidy A. Acute benefits of the microbial-derived isoflavone metabolite equol on arterial stiffness in men prospectively recruited according to equol producer phenotype: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103:694-702.
- Hermann F, Spieker LE, Ruschitzka F, Sudano I, Hermann M, Binggeli C, Lüscher TF, Riesen W, Noll G, Corti R. Dark chocolate improves endothelial and platelet function. *Heart* 2006;92:119-20.
- Holt RR, Actis-Goretta L, Momma TY, Keen CL. Dietary flavanols and platelet reactivity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47 Suppl 2:S187-96; discussion S206-9.
- Ibero-Baraibar I, Suárez M, Arola-Arnal A, Zulet MA, Martinez JA. Cocoa extract intake for 4 weeks reduces postprandial systolic blood pressure response of obese subjects, even after following an energy-restricted diet. *Food Nutr Res* 2016;60: 30449.
- Islam R, Matsuzaki K, Sumiyoshi E, Hossain ME, Hashimoto M, Katakura M, Sugimoto N, Shido O. Theobromine improves working memory by activating the CaMKII/CREB/BDNF pathway in rats. *Nutrients* 2019;11:888.
- Jackson D, Connolly K, Batacan R, Ryan K, Vella R, Fenning A. (–)-Epicatechin reduces blood pressure and improves left ventricular function and compliance in deoxycorticosterone acetate - salt hypertensive rats. *Molecules* 2018;23:1511.
- Jafarnejad S, Salek M, Clark CCT. Cocoa consumption and blood pressure in middle-aged and elderly subjects: a meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2020;22:1.
- Jayeola OC, Oyagbemi AA, Okunlola OI, Olubamiwa O, Omobowale TO, Ajibade TO, Bolaji-Alabi FB, Ogunpolu BS, Falayi OO, Saba AB, Adedapo AA, Yakubu MA, Oluwadun A, Oguntibiju OO. Effect of cocoa powder on hypertension and antioxidant status in uninephrectomized hypertensive rats. *Vet World* 2019;13:695-705.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, Vidgen E, Wong E, Augustin LS, Fulgoni V 3rd. Effect of cocoa bran on low-density lipoprotein oxidation and fecal bulking. *Arch Intern Med* 2000;160:2374-9.
- Joseph C, Batra R, Selvasekaran P, Chidambaram R. Low calorie cocoa-based products: a short review. *J Food Sci Technol* 2022;59:2931-2939.
- Kataoka Y, Watanabe T, Hayashi K, Akiyama H. Surveillance of cadmium concentration in chocolate and cocoa powder products distributed in Japan. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2018;59:269-274.
- Kim N, Jeon MS. Chocolate consumption and the prevalence of metabolic syndrome in the Korean adult population: an analysis based on the 2014-2016 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract* 2021;15:80-94.
- Kirch N, Berk L, Liegl Y, Adelsbach M, Zimmermann BF, Stehle P, Stoffel-Wagner B, Ludwig N, Schieber A, Helfrich HP, Ellinger S. A nutritive dose of pure (–)-Epicatechin does not beneficially affect increased cardiometabolic risk factors in overweight-to-obese adults—a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Am J Clin Nutr* 2018;107:948-956.
- Koga J, Ojiri K, Yanagida A, Suto T, Hiki H, Inoue Y, Sakai C, Nakamoto K, Fujisawa Y, Orihara A, Murakami H, Hirasawa S, Nakajima K, Sakazawa T, Yamane H. Ingestion of indigestible cacao proteins promotes defecation and alters the intestinal microbiota in mice. *Curr Dev Nutr* 2022;6:nz129.
- Koli R, Köhler K, Tonteri E, Peltonen J, Tikkanen H, Fogelholm M. Dark chocolate and reduced snack consumption in mildly hypertensive adults: an intervention study. *Nutr J* 2015;14:84.
- Kord-Varkaneh H, Ghaedi E, Nazary-Vanani A, Mohammadi H, Shah-Bidar S. Does cocoa/dark chocolate supplementation have favorable effect on body weight, body mass index and waist circumference? A systematic review, meta-analysis and dose-response of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:2349-2362.
- Lalonde R, Strazielle C. Cocoa flavanols and the aging brain. *Curr Aging Sci* 2022 Aug 19.
- Lamport DJ, Pal D, Moutsiana C, Field DT, Williams CM, Spencer JP, Butler LR. The effect of flavanol-rich cocoa on cerebral perfusion in healthy older adults during conscious resting state: a placebo controlled, crossover, acute trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232:3227-34.
- Larijani VN, Ahmadi N, Zeb I, Khan F, Flores F, Budoff M. Beneficial effects of aged garlic extract and coenzyme Q10 on vascular elasticity and endothelial function: the FAITH randomized clinical trial. *Nutrition* 2013;29:71-5.
- Latif R. Maternal and fetal effects of chocolate consumption during pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:2915-2927.
- Laveriano-Santos EP, Arancibia-Riveros C, Tresserra-Rimbau A, Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Estruch R, Casas R, Bodega P, de Miguel M, de Cos-Gandoy A, Martínez-Gómez J, Rodríguez C, Santos-Beneit G, Fernández-Alvira JM, Fernández-Jiménez R, Lamuela-Raventós RM. Flavonoid intake from cocoa-based products and adiposity parameters in adolescents in Spain. *Front Nutr* 2022;9:931171.
- Lee HW, Choi IW, Ha SK. Immunostimulatory activities of theobromine on macrophages via the activation of MAPK and NF-κB signaling pathways. *Curr Issues Mol Biol* 2022;44:4216-4228.
- Ludovici V, Barthelmes J, Nagele MP, Flammer AJ, Sudano I. Polyphenols: Anti-platelet nutraceutical? *Curr Pharm Des* 2018;24:146-157.
- Maddela NR, Kakarla D, Garcia LC, Chakraborty S, Venkateswarlu K, Megharaj M. Cocoa-laden cadmium threatens human health and cacao economy: A critical view. *Sci Total Environ* 2020;720:137645.
- Mareev VY, Mareev YV, Begrambekova YL. [Coenzyme Q-10 in the treatment of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: systematic review and meta-analysis]. *Kardiologia* 2022;62:3-14.
- Mariné-Casadó R, Domenech-Coca C, Crescenti A, Rodríguez Gómez MÁ, Del Bas JM, Arola L, Boqué N, Caimari A. Maternal supplementation with a cocoa extract during lactation deeply modulates dams' metabolism, increases adiponectin circulating levels and improves the inflammatory profile in obese rat offspring. *Nutrients* 2022;14:5134.
- Martín MA, Goya L, de Pascual-Teresa S. Effect of cocoa and cocoa products on cognitive performance in young adults. *Nutrients* 2020;12:3691.
- Martins TF, Palomino OM, Álvarez-Cilleros D, Martín MA, Ramos S, Goya L. Cocoa flavanols protect human endothelial cells from oxidative stress. *Plant Foods Hum Nutr* 2020;75:161-168.
- Marx W, Kelly J, Marshall S, Nakos S, Campbell K, Itsiopoulos C. The effect of polyphenol-rich interventions on cardiovascular risk factors in haemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2017;9:1345.
- Massee LA, Ried K, Pase M, Travica N, Yoganathan J, Scholey A, Macpherson H, Kennedy G, Sali A, Pipingas A. The acute and sub-chronic effects of cocoa flavanols on mood, cognitive and cardiovascular health in young healthy adults: a randomized, controlled trial. *Front Pharmacol* 2015;6:93.
- Mastroiacovo D, Kwik-Urbe C, Grassi D, Necozione S, Raffaele A, Pistacchio L, Righetti R, Bocale R, Lechiara MC, Marini C, Ferri C, Desideri G. 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* 2015;101:538-48.
- Mello GH, D'Ávila CMDS, Viana AR, Krause LMF, Cadoná FC. Cocoa prevents cytotoxicity against melanoma cancer cell lines (A-375 e B16-F10) and improves chemotherapy activity by increasing oxidative stress. *J Food Biochem* 2022:e14512.
- Menezes R, Matafome P, Freitas M, Garcia-Conesa MT. Updated information of the effects of (poly)phenols against type-2 diabetes mellitus in humans: Reinforcing the recommendations for future research. *Nutrients* 2022;14:3563.
- Milenkovic D, Rodriguez-Mateos A, Lucos M, Ista G, Declerck K, Sansone R, Deenen R, Köhrer K, Corral-Jara KF, Altschmid J, Haendeler J, Kelm M, Berge WW, Heiss C. Flavanol consumption in healthy men preserves integrity of immunological-endothelial barrier cell functions: Nutri(epi)genomic analysis. *Mol Nutr Food Res* 2022:e2100991.
- Mitchell ES, Slettenaar M, vd Meer N, Transler C, Jans L, Quadt F, Berry M. Differential contributions of theobromine and caffeine on mood, psychomotor performance and blood pressure. *Physiol Behav* 2011;104:816-22.
- Mohammadi S, Mazloomi SM, Niakousari M, Ghaem Far Z, Azadi A, Yousefinejad S, Jafari P, Faghii S. Evaluating the effects of dark chocolate formulated with micro-encapsulated fermented garlic extract on cardio-metabolic indices in hypertensive patients: A crossover, triple-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Phytother Res* 2022;36:1785-1796.
- Montagna MT, Diella G, Triggiano F, Caponio GR, De Giglio O, Caggiano G, Di Ciaula A, Portincasa P. Chocolate, «Food of the Gods»: History, science, and human health. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:4960.
- Monteiro J, Alves MG, Oliveira PF, Silva BM. Pharmacological potential of methylxanthines: Retrospective analysis and future expectations. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:2597-2625.

- Müller-Lissner SA, Kaatz V, Brandt W, Keller J, Layer P. The perceived effect of various foods and beverages on stool consistency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:109-12.
- Nabavi SF, Sureda A, Daglia M, Rezaei P, Nabavi SM. Anti-oxidative polyphenolic compounds of cocoa. *Curr Pharm Biotechnol* 2015;16:891-901.
- Nemoto K, Kokubun K, Ogata Y, Koike Y, Arai T, Yamakawa Y. Dark chocolate intake may reduce fatigue and mediate cognitive function and gray matter volume in healthy middle-aged adults. *Behav Neurol* 2022;2022:6021811.
- Neshatdoust S, Saunders C, Castle SM, Vauzour D, Williams C, Butler L, Lovegrove JA, Spencer JP. High-flavonoid intake induces cognitive improvements linked to changes in serum brain-derived neurotrophic factor: Two randomised, controlled trials. *Nutr Healthy Aging* 2016;4:81-93.
- Neufingerl N, Zebregs YE, Schuring EA, Trautwein EA. Effect of cocoa and theobromine consumption on serum HDL-cholesterol concentrations: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1201-9.
- Osakabe N, Shibata M. Ingestion of cocoa ameliorates endothelial dysfunction in mesentery arterioles induced by high fat diet in rats: an in vivo intravital microscopy study. *Life Sci* 2012;91:1196-200.
- Osakabe N, Hoshi J, Kudo N, Shibata M. The flavan-3-ol fraction of cocoa powder suppressed changes associated with early-stage metabolic syndrome in high-fat diet-fed rats. *Life Sci* 2014;114:51-6.
- Ottaviani JI, Balz M, Kimball J, Ensunsa JL, Fong R, Momma TY, Kwik-Urbe C, Schroeter H, Keen CL. Safety and efficacy of cocoa flavanol intake in healthy adults: a randomized, controlled, double-masked trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1425-35.
- Peña-Correa RF, Ataç Mogol B, Fogliano V. The impact of roasting on cocoa quality parameters. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022:1-14.
- Paredes MD, Romecín P, Atucha NM, OValle F, Castillo J, Ortiz MC, García-Estañ J. Moderate effect of flavonoids on vascular and renal function in spontaneously hypertensive rats. *Nutrients* 2018;10:1107.
- Patel S, Mathan JJ, Vaghefi E, Braakhuys AJ. The effect of flavonoids on visual function in patients with glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:1841-50.
- Quiñones M, Miguel M, Muguera B, Aleixandre A. Effect of a cocoa polyphenol extract in spontaneously hypertensive rats. *Food Funct* 2011a;2:649-53.
- Quiñones M, Muguera B, Miguel M, Aleixandre A. Evidence that nitric oxide mediates the blood pressure lowering effect of a polyphenol-rich cocoa powder in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res* 2011b;64:478-81.
- Quiñones M, Margalef M, Arola-Arnal A, Muguera B, Miguel M, Aleixandre A. The blood pressure effect and related plasma levels of flavan-3-ols in spontaneously hypertensive rats. *Food Funct* 2015;6:3479-89.
- Rabadán-Chávez GM, Reyes-Maldonado E, Quevedo-Corona L, Paniagua-Castro N, Escalona-Cardoso G, Jaramillo-Flores ME. The prothrombotic state associated with obesity-induced hypertension is reduced by cocoa and its main flavanols. *Food Funct* 2016;7:4880-4888.
- Racine KC, Iglesias-Carres L, Herring JA, Ferruzzi MG, Kay CD, Tessem JS, Neilson AP. Cocoa extract exerts sex-specific anti-diabetic effects in an aggressive type-2 diabetes model: A pilot study. *Biochem Biophys Res Commun* 2022;626:205-210.
- Ramírez-Sánchez I, Aguilar H, Ceballos G, Villarreal F. (-)-Epicatechin-induced calcium independent eNOS activation: roles of HSP90 and AKT. *Mol Cell Biochem* 2012;370:141-50.
- Ramírez-Sánchez I, Mansour C, Navarrete-Yañez V, Ayala-Hernández M, Guevara G, Castillo C, Loredano M, Bustamante M, Ceballos G, Villarreal F. (-)-Epicatechin induced reversal of endothelial cell aging and improved vascular function: underlying mechanisms. *Food Funct* 2018;9:4802-4813.
- Rassaf T, Rammos C, Hendgen-Cotta UB, Heiss C, Kleophas W, Dellanna F, Floege J, Hetzel GR, Kelm M. Vasculoprotective effects of dietary cocoa flavanols in patients on hemodialysis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:108-18.
- Recknagel S, Koch M, Köppen R, Buttler S, Penk S, Mauch T, Sommerfeld T, Witt A. Development of certified reference materials for the determination of cadmium and acrylamide in cocoa. *Anal Bioanal Chem* 2020;412:4659-4668.
- Rodríguez-Mateos A, Weber T, Skene SS, Ottaviani JI, Crozier A, Kelm M, Schroeter H, Heiss C. Assessing the respective contributions of dietary flavanol monomers and procyanidins in mediating cardiovascular effects in humans: randomized, controlled, double-masked intervention trial. *Am J Clin Nutr* 2018;108:1229-1237.
- Roengritthidat K, Kamanamool N, Udompataikul M, Rojhirunsakool S, Khun- ket S, Kanokrungruee S. Association between diet and acne severity: A cross-sectional study in Thai adolescents and adults. *Acta Derm Venereol* 2021;101:adv00611.
- Rudzińska J, Głabka D. Influence of selected food product groups consumption frequency on acne-related quality of life in a national sample of Polish female adolescents. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:11670.
- Rull G, Mohd-Zain ZN, Shiel J, Lundberg MH, Collier DJ, Johnston A, Warner TD, Corder R. Effects of high flavanol dark chocolate on cardiovascular function and platelet aggregation. *Vascu Pharmacol* 2015;71:70-8.
- Rynarzewski J, Dicks L, Zimmermann BF, Stoffel-Wagner B, Ludwig N, Helfrich HP, Ellinger S. Impact of a usual serving size of flavanol-rich cocoa powder ingested with a diabetic-suitable meal on postprandial cardiometabolic parameters in type 2 diabetics - A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Nutrients* 2019;11:417.
- Sabbatinelli J, Orlando P, Galeazzi R, Silvestri S, Cirilli I, Marcheggiani F, Di Ludia PV, Giuliani A, Bonfigli AR, Mazzanti L, Olivieri F, Antonicelli R, Tiano L. Ubiquinol ameliorates endothelial dysfunction in subjects with mild-to-moderate dyslipidemia: A randomized clinical trial. *Nutrients* 2020;12:1098.
- Saito A, Inagawa K, Ebe R, Fukase S, Horikoshi Y, Shibata M, Osakabe N. Onset of a hypotensive effect following ingestion of flavan 3-ols involved in the activation of adrenergic receptors. *Free Radic Biol Med* 2016;99:584-592.
- Salas-Salvado J. A controlled, randomized, double-blind trial to evaluate the effect of a supplement of cocoa husk that is rich in dietary fiber on colonic transit in constipated pediatric patients. *Pediatrics* 2006;118:e641-8.
- Sansone R, Ottaviani JI, Rodríguez-Mateos A, Heinen Y, Noske D, Spencer JP, Crozier A, Merx MW, Kelm M, Schroeter H, Heiss C. Methylxanthines enhance the effects of cocoa flavanols on cardiovascular function: randomized, double-masked controlled studies. *Am J Clin Nutr* 2017;105:352-360.
- Sarriá B, Martínez-López S, Fernández-Espinosa A, Gómez-Juaristi M, Goya L, Mat Wang Y, Waller DP. Theobromine toxicity on Sertoli cells and comparison with cocoa extract in male rats. *Toxicol Lett* 1994;70:155-64.
- Sarriá B, Martínez-López S, Fernández-Espinosa A, Gómez-Juaristi M, Goya L, Mateos R, Bravo L. Effects of regularly consuming dietary fibre rich soluble cocoa products on bowel habits in healthy subjects: a free-living, two-stage, randomized, crossover, single-blind intervention. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:33.
- Scuderì G, Ciancimino C, DiApolito F, Maurizi Enrici M, Guglielmelli F, Scuderì L, Abdolrahimzadeh S. Short-Term Effects of dark chocolate on retinal and choriocapillaris perfusion in young, healthy subjects using optical coherence tomography angiography. *Nutrients* 2020;12:664.
- Schroeter H, Heiss C, Balzer J, Kleinbongard P, Keen CL, Hollenberg NK, Sies H, Kwik-Urbe C, Schmitz HH, Kelm M. (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:1024-9.
- Seecheran NA, Sukha D, Grimaldos K, Grimaldos G, Richard S, Ishmael A, Gomes C, Kampradi L, Seecheran R, Seecheran V, Peram L, Dookeeram D, Giddings S, Sandy S, Ramlackhsingh A, Raza S, Umaharan P, Tello-Montoliu A, Schneider D. Effect of cocoa (Theobroma cacao L.) on platelet function testing profiles in patients with coronary artery disease: ECLAIR pilot study. *Open Heart* 2022;9:e002066.
- Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:209-16.
- Sesso HD, Manson JE, Aragaki AK, Rist PM, Johnson LG, Friedenberg G, Copeland T, Clar A, Mora S, Moorthy MV, Sarkissian A, Carrick WR, Anderson GL; COSMOS Research Group. Effect of cocoa flavanol supplementation for the prevention of cardiovascular disease events: the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2022a;115:1490-1500.
- Sesso HD, Rist PM, Aragaki AK, Rautiainen S, Johnson LG, Friedenberg G, Copeland T, Clar A, Mora S, Moorthy MV, Sarkissian A, Wactawski-Wende J, Tinker LF, Carrick WR, Anderson GL, Manson JE; COSMOS Research Group. Multivitamins in the prevention of cancer and cardiovascular disease: the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2022b;115:1501-1510.
- Siedlecki J, Mohr N, Luft N, Schworm B, Keidel L, Priglinger SG. Effects of flavanol-rich dark chocolate on visual function and retinal perfusion measured with optical coherence tomography angiography: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2019;137:1373-1379.
- Silva LP, Campos NDS, Lisboa TP, de Faria LV, Matos MAC, Matos RC, de Sousa RA. Simultaneous determination of cadmium, lead and copper in chocolate samples by square wave anodic stripping voltammetry. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2021;38:418-426.
- Silva TP, Silva AA, Toffolo MCF, de Aguiar AS. The action of phytochemicals present in cocoa in the prevention of vascular dysfunction and atherosclerosis. *J Clin Transl Res* 2022;8:509-551.
- Skrypnik K, Bogdanski P, Kubasik M, Wawrzyniak N, Markuszewski L, Suliburska J. The influence of dietary patterns on arterial stiffness, lipid metabolism, and liver and renal function in the population of Greater Poland. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2020;19:301-318.
- Smolders L, Mensink RP, van den Driessche JJ, Joris PJ, Plat J. Theobromine consumption does not improve fasting and postprandial vascular function in overweight and obese subjects. *Eur J Nutr* 2019;58:981-987.
- Suen J, Thomas J, Kranz A, Yun S, Miller M. Effect of flavonoids on oxidative stress and inflammation in adults at risk of cardiovascular disease: A systematic review. *Healthcare (Basel)* 2016;4:69.
- Sumiyoshi E, Matsuzaki K, Sugimoto N, Tanabe Y, Hara T, Katakura M, Miyamoto M, Mishima S, Shido O. Sub-chronic consumption of dark chocolate enhances cognitive function and releases nerve growth factors: A parallel-group randomized trial. *Nutrients* 2019;11:2800.
- Sun Y, Zimmermann D, De Castro CA, Actis-Goretta L. Dose-response relationship between cocoa flavanols and human endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Food Funct* 2019;10:6322-6330.
- Sun Y, Liu B, Sneltselaar LG, Wallace RB, Shadyab AH, Chen GC, Shikany JM, Manson JE, Bao W. Chocolate consumption in relation to all-cause and cause-specific mortality in women: the Women's Health Initiative. *J Acad Nutr Diet* 2022;S2212-2672(22)01256-4.
- Suominen MH, Laaksonen MML, Salmenius-Suominen H, Kautiainen H, Hongisto SM, Tuukkanen K, Jyväkorpi SK, Pitkälä KH. The short-term effect of dark chocolate flavanols on cognition in older adults: A randomized controlled trial (FlaSeCo). *Exp Gerontol* 2020;136:110933.
- Tabrizi R, Akbari M, Sharifi N, Lankarani KB, Moosazadeh M, Kolehdoz F, Taghizadeh M, Asemi Z. The effects of coenzyme Q10 supplementation on blood pressures among patients with metabolic diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018;25:41-50.

Tan TYC, Lim XY, Yeo JHH, Lee SWH, Lai NM. The health effects of chocolate and cocoa: A systematic review. *Nutrients* 2021;13:2909.

Tanghe A, Heyman E, Lespagnol E, Stautemas J, Celie B, Op't Roodt J, Rietzschel E, Dias Soares D, Hermans N, Tuenten E, Shadid S, Calders P. Acute effects of cocoa flavanols on blood pressure and peripheral vascular reactivity in type 2 diabetes mellitus and essential hypertension. *Nutrients* 2022;14:2692.

Teixeira AMNDC, Luzia LA, de Souza SJ, de Almeida Petrilli A, Pontilho PM, de Souza JMP, Segurado AAC, Efraim P, Picone CM, Rondo PHC. The impact of dark chocolate intake on arterial elasticity in individuals with HIV/AIDS undergoing ART: a randomized, double-blind, crossover trial. *Food Funct* 2017;8:2212-2219.

Tokede OA, Gaziano JM, Djoussé L. Effects of cocoa products/dark chocolate on serum lipids: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:879-86.

Ullrich L, Casty B, André A, Hühn T, Steinhaus M, Chetschik I. Decoding the fine flavor properties of dark chocolates. *J Agric Food Chem* 2022 Oct 18.

Valada P, Alçada-Morais S, Cunha RA, Lopes JP. Thebromine targets adenosine receptors to control hippocampal neuronal function and damage. *Int J Mol Sci* 2022;23:10510.

Vestuto V, Amodio G, Pepe G, Basilicata MG, Belvedere R, Napolitano E, Guarneri D, Pagliara V, Paladino S, Rodriguez M, Bertamino A, Campiglia P, Remondelli P, Molteni O. Cocoa extract provides protection against 6-OHDA toxicity in SH-SY5Y dopaminergic neurons by targeting PERK. *Biomedicines* 2022;10:2009.

Vlachojannis J, Erne P, Zimmermann B, Chrubasik-Hausmann S. The impact of cocoa flavanols on cardiovascular health. *Phytother Res* 2016;30:1641-1657.

Wang Y, Waller DP, Hikim AP, Russell LD. Reproductive toxicity of theobromine and cocoa extract in male rats. *Reprod Toxicol* 1992;6:347-53.

Wang Y, Waller DP. Theobromine toxicity on Sertoli cells and comparison with cocoa extract in male rats. *Toxicol Lett* 1994;70:155-64.

Wang X, Liang M, Zeng F, Wang Y, Yang Y, Nie F, Shang M, Ta N, Wen L, Ou L, Yang Z, Liu W. Predictive role of modifiable factors in stroke: an umbrella review. *BMJ Open* 2022;12:e056680.

Webseite 1, 2014, [https://www.botanik-bochum.de/jahrbuch/Pflanzenportraet\\_Theobroma\\_cacao.pdf](https://www.botanik-bochum.de/jahrbuch/Pflanzenportraet_Theobroma_cacao.pdf)

Webseite 2, 2022, <https://de.wikipedia.org/wiki/Kakao>

Webseite 3, 2023, <https://www.barry-callebaut.com/de-CH/group/media/press-kit/theobroma-cacao-food-gods>

Webseite 4, 2022, <https://invisiblenation.globalhearhub.org/de/was-ist-ascvd/>

Weikart DK, Indukuri VV, Racine KC, Coleman KM, Kovac J, Cockburn DW, Hopper H, Neilson AP, Lambert JD. Effect of processing on the anti-inflammatory efficacy of cocoa in a high fat diet-induced mouse model of obesity. *J Nutr Biochem* 2022;109:109117.

Yamazaki KG, Taub PR, Barraza-Hidalgo M, Rivas MM, Zambon AC, Ceballos G, Villarreal FJ. Effects of (-)-Epicatechin on myocardial infarct size and left ventricular remodeling after permanent coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2869-76.

Yuan S, Bruzelius M, Damrauer SM, Håkansson N, Wolk A, Åkesson A, Larsson SC. Anti-inflammatory diet and incident peripheral artery disease: Two prospective cohort studies. *Clin Nutr* 2022;41:1191-1196.

Yoneda M, Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, Tanigami H, Yachie A, Ohno-Shosaku T, Shido O. Theobromine up-regulates cerebral brain-derived neurotrophic factor and facilitates motor learning in mice. *J Nutr Biochem* 2017;39:110-116.

Zeb I, Ahmadi N, Nasir K, Kadakia J, Larijani VN, Flores F, Li D, Budoff MJ. Aged garlic extract and coenzyme Q10 have favorable effect on inflammatory markers and coronary atherosclerosis progression: A randomized clinical trial. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:185-90.

Zeli C, Lombardo M, Storz MA, Ottaviani M, Rizzo G. Chocolate and cocoa-derived biomolecules for brain cognition during ageing. *Antioxidants (Basel)* 2022;11:1353.

Zhao B, Gan L, Yu K, Männistö S, Huang J, Albanes D. Relationship between chocolate consumption and overall and cause-specific mortality, systematic review and updated meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2022a;37:321-333.

Zhao D, Liang Y, Dai S, Hou S, Liu Z, Liu M, Dong X, Zhan Y, Tian Z, Yang Y. Dose-response effect of coenzyme Q10 supplementation on blood pressure among patients with cardiometabolic disorders: A grading of recommendations assessment, development, and evaluation (GRADE)-assessed systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr* 2022b;13:2180-2194.

Zhong GC, Hu TY, Yang PF, Peng Y, Wu JJ, Sun WP, Cheng L, Wang CR. Chocolate consumption and all-cause and cause-specific mortality in a US population: a post hoc analysis of the PLCO cancer screening trial. *Aging (Albany NY)* 2021;13:18564-18585.

Zhu SR, Chong FF, Xu HX. Cocoa flavanols intake and cognitive functions: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Nutr Oncol* 2021;6:42.

