

Antwort

der Bundesregierung

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Stephan Protschka, Peter Felser, Franziska Gminder, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der AfD
– Drucksache 19/31374 –**

Risikobewertung von Hypoglycin A in Lebens- und Futtermitteln

Vorbemerkung der Fragesteller

In einer aktuellen Studie von Wissenschaftlern der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU) und des Leibniz-Instituts für Pflanzenbiochemie (IPB) konnte gezeigt werden, dass Kühe das potente Toxin Hypoglycin A über die Milch weitergeben können (<https://www.mdpi.com/2072-6651/13/6/381>). Hypoglycin A ist eine nichtproteinogene Aminosäure mit blutzuckermindernder und reproduktionstoxischer Wirkung und kann sowohl beim Menschen als auch beim Tier schwerste Erkrankungen auslösen (https://flexikon.doccheck.com/de/Hypoglycin_A). In hohen Konzentrationen konnte das Toxin vor allem in Pflanzen der Familie der Seifenbaumgewächse nachgewiesen werden. Dazu zählen unter anderem die Früchte der Akee-Pflaume sowie des Litschibaums, aber auch die Samen und Keimlinge verschiedener Ahorn-Bäume, wie die des in Mitteleuropa weit verbreiteten Berg-Ahorns. Berichten zufolge häuften sich seit dem Jahr 1995 bis in die Gegenwart rätselhafte Todesfälle von indischen Kindern, die unreife Litschis gegessen hatten (<https://www.mdr.de/wissen/rohmilch-milch-berghorn-gift-100.html>). Der Konsum der Früchte führte zu Krampfanfällen, Bewusstseinsstörungen und ungewöhnlich niedrigen Blutzuckerspiegeln und letzten Endes zum Tod (ebd.). Auch aus Jamaika sind ähnliche Fälle bekannt und wurden schon frühzeitig mit dem Verzehr der Frucht der Akee-Pflaume in Verbindung gebracht (ebd.). In Deutschland konnten derartige Vergiftungserscheinungen im Zusammenhang mit Hypoglycin A nur in der Weidehaltung von Pferden gezeigt werden (ebd.). Hier häufen sich im Frühjahr und Herbst die Zahlen, der an der atypischen Weidemyopathie erkrankten Tiere, wobei viele Pferde bereits nach 72 Stunden nach dem Auftreten erster Symptome verenden (ebd.). In der erwähnten Studie des Forschungsteams aus Halle konnte Hypoglycin A erstmals auch in Rohmilch von Kühen nachgewiesen werden (<https://www.mdpi.com/2072-6651/13/6/381>). Hierbei wurden Proben aus Milchtanks und Abfüllstationen entnommen. Die Konzentration der Substanz lag den massenspektrometrischen Messungen zufolge bei 17 und 69 Mikrogramm pro Liter Milch.

Aufgrund seines gesetzlichen Auftrags zur Risikokommunikation informiert das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) die Öffentlichkeit über mögliche gesundheitliche Risiken im Bereich der Lebensmittelsicherheit (https://www.bfr.bund.de/de/risikokommunikation_am_bfr-1798.html). Bisher finden

sich jedoch keinerlei weiterführende Informationen beim BfR für die Bevölkerung hinsichtlich des Umgangs mit Hypoglycin-A-haltigen Lebensmitteln.

1. Hat die Bundesregierung Kenntnisse hinsichtlich der Wirkung des Phytoxins Hypoglycin A beim Menschen und bei Tieren, und wenn ja, welche sind dies (bitte ausführen, welche das sind und welche physiologischen Konsequenzen sich nach Kenntnis der Bundesregierung daraus für die Konsumenten ergeben)?

Hypoglycin A ist eine nicht-proteinogene Aminosäure. Bei der Metabolisierung von Hypoglycin A entstehen Stoffwechselprodukte, die den Aminosäure- und Fettsäurestoffwechsel beeinflussen. In der Folge kann es nach Aufnahme hoher Mengen an Hypoglycin A zu einem vermehrten Abbau von Glucose, einer Hemmung der Gluconeogenese und einer dadurch bedingten Hypoglycämie kommen. Zudem kann es zu einer Zunahme bestimmter Fettsäureabbauprodukte kommen, die u. a. eine acidotische Stoffwechsellaage bedingen können (Gordon 2015).

Als klinische Symptomatik ist beispielsweise bei Pferden die sogenannte „atypische Myopathie“ bekannt. Dabei kommt es zu einer vermehrten Degeneration von Muskelfasern und einer Ansammlung von Triacylglycerinen in Skelett- und Herzmuskelzellen. Klinische Symptome sind vermehrtes Schwitzen, eine Braunverfärbung des Urins (Myoglobinurie), Kolik, Schwäche und Muskelzittern. Zurückzuführen sind diese Intoxikationen auf die Aufnahme der Samen und Keimlinge des Bergahorns *Acer pseudoplatanus* (van der Kolk et al. 2010, Bochnia et al. 2015). Milu-Hirsche zeigten nach nachgewiesener Intoxikation mit Ahornsamen ähnliche klinische Symptome wie beim Krankheitsbild der equinen atypischen Myopathie. Klinisch betroffene Tiere zeigten eine Muskelschwäche und Steifheit und entwickelten im Verlauf der Krankheit eine Braunfärbung des Urins (Myoglobinurie) und Hyperextensionen (Bunert et al. 2018, Bochnia et al. 2020).

Vergiftungen beim Menschen stehen meist im Zusammenhang mit dem Verzehr der Frucht Akee, die vor allem im unreifen Zustand sehr hohe Gehalte an Hypoglycin A aufweisen kann (Henry et al. 1998). Auch der Verzehr von Litchis, die Hypoglycin A in geringeren Mengen enthalten, wird teilweise mit durch Hypoglycin A-verursachte Vergiftungen in Verbindung gebracht, allerdings nur bei unterernährten Personengruppen in Entwicklungsländern (Sarkar et al. 2020).

Ein Einfluss des Ernährungsstatus auf die Toxizität ist plausibel und wurde auch in tierexperimentellen Untersuchungen beobachtet (Feng und Patrick 1958). Die klinischen Symptome betreffen beim Menschen in erster Linie den Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen) und das zentrale Nervensystem (Encephalopathien). Die toxikologische Datenlage erlaubt derzeit keine abschließende Risikobewertung, insbesondere mit Blick auf den Dosis-Wirkungs-Verlauf. In zwei Studien von Sander et al. (2017, 2020) hat allerdings ein einzelner erwachsener, gesunder Proband im Rahmen von Selbstversuchen durch Verzehr von Akee Hypoglycin A in Dosen von bis zu 148 µg/kg Körpergewicht (KG) aufgenommen, ohne dass klinische Symptome berichtet wurden. Bislang gibt es keine Hinweise, dass geringe Mengen an Hypoglycin A, wie sie z. B. über Milch aufgenommen werden könnten, zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung führen würden.

Im Hinblick auf die Akee-Frucht ist darauf hinzuweisen, dass der Bundesregierung keine Kenntnisse darüber vorliegen, dass diese Frucht vor dem in der Verordnung (EU) 2015/2283 über neuartige Lebensmittel (Novel Food-Verordnung) genannten Stichtag 15. Mai 1997 in nennenswertem Umfang in

der EU für den menschlichen Verzehr verwendet worden wäre. Damit handelt es sich bei der Akee-Frucht um ein neuartiges Lebensmittel, das nach der Novel Food-Verordnung einer gesundheitlichen Bewertung und Zulassung unterzogen werden muss, bevor es in der EU in den Verkehr gebracht werden darf. Im Übrigen ist es nach den Bestimmungen des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches und der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 verboten, Lebensmittel, die nicht sicher sind, herzustellen oder in den Verkehr zu bringen.

2. Sind der Bundesregierung weitere als die in der Vorbemerkung der Fragesteller genannten, für den menschlichen Verzehr in Frage kommenden Hypoglycin-A-haltigen Lebensmittel bekannt, und wenn ja, welche sind dies, und welche Verzehrempfehlungen lassen sich hieraus nach Kenntnis der Bundesregierung für die Bevölkerung in Deutschland ableiten?

Der Bundesregierung sind keine weiteren Pflanzen mit dem Inhaltstoff Hypoglycin A bekannt.

3. Hat die Bundesregierung Kenntnis darüber, ob in der Vergangenheit bereits für den tierischen Verzehr bestimmte, mit dem Phytotoxin Hypoglycin A kontaminierte Futtermittel in den Handel gelangt sind?
 - a) Wenn ja, welche Art von Futtermitteln war hiervon nach Kenntnis der Bundesregierung betroffen, für welche Tierart waren diese Futtermittel nach Kenntnis der Bundesregierung bestimmt, wer war für die Produktion der Futtermittel nach Kenntnis der Bundesregierung verantwortlich, wodurch wurden die Futtermittel nach Kenntnis der Bundesregierung kontaminiert, und wie hoch war die Hypoglycin-A-Konzentration je Kilogramm Futtermittel nach Kenntnis der Bundesregierung?
 - b) Wenn nein, gibt es Bestrebungen seitens der Bundesregierung zu einem Hypoglycin-A-Monitoring in Futtermitteln, und wie sehen diese ggf. detailliert aus?

Die Fragen 3 bis 3b werden gemeinsam beantwortet.

Der Bundesregierung ist nicht bekannt, ob in der Vergangenheit bereits für den tierischen Verzehr bestimmte, mit dem Phytotoxin Hypoglycin A kontaminierte Futtermittel in den Handel gelangt sind.

In der amtlichen Futtermittelkontrolle wurden nach Kenntnis der Bundesregierung bisher keine Untersuchungen in Futtermitteln auf Hypoglycin A durchgeführt.

Eine aktuelle Prüfung der nationalen Datenbank und der Datenbank der Europäischen Kommission zum Europäischen Schnellwarnsystem hat keine Meldungen im Zusammenhang mit Hypoglycin A in Futtermitteln ergeben.

4. Wie viele gemeldete Fälle der atypischen Weidemyopathie bei Pferden wurden nach Kenntnis der Bundesregierung seit dem Jahr 2015 in Deutschland registriert, und wie hoch ist nach Kenntnis der Bundesregierung die Zahl der tödlichen Ausgänge?

Die Veterinärmedizinische Fakultät in Lüttich, Belgien, erfasst europaweit die aufgetretenen Fälle von atypischer Weidemyopathie des Pferdes auf freiwilliger Basis (<http://labos.ulg.ac.be/myopathie-atypique/de/>). Danach wurden aus Deutschland seit 2006 insgesamt 311 Fälle gemeldet. Die Meldungen verteilen sich in den letzten Jahren wie folgt: kein Fall im Jahr 2015, 21 Fälle im Jahr

2016, 24 Fälle im Jahr 2017, 33 Fälle im Jahr 2018 und sechs Fälle im Jahr 2019 (Votion et al. 2020). Die mittlere Mortalitätsrate wurde mit 74 Prozent angegeben; bei hospitalisierten Pferden wurde eine niedrigere Rate von 44 Prozent festgestellt (Votion et al. 2020).

5. Welche weiteren Fälle sind der Bundesregierung ggf. bekannt, bei denen eine Intoxikation durch Hypoglycin A bei Tieren zum Tod geführt hat (bitte ggf. nach der jeweiligen Tierart und deren Herkunft sowie Ursache der Vergiftung aufschlüsseln)?

Außer den in der Antwort zu Frage 4 genannten Fällen sind Vergiftungsfälle bei anderen Tierarten nicht bekannt.

6. Hat die Bundesregierung Wissen darüber, ob es in Deutschland bereits zu Vergiftungserscheinungen am Menschen gekommen ist, die mit dem Verzehr Hypoglycin-A-haltiger oder -kontaminierter Lebensmittel in Verbindung gebracht wurden?
 - a) Wenn ja, was ist der Bundesregierung über diese Fälle bekannt, welche Ursachen liegen der Vergiftung nach Kenntnis der Bundesregierung zugrunde, und welchen Ausgang nahmen die Erkrankungen nach Kenntnis der Bundesregierung?
 - b) Wenn nein, zieht die Bundesregierung ein Monitoring von möglichen Vergiftungserscheinungen, hervorgerufen durch eine Hypoglycin-A-Intoxikation, in Betracht (bitte ggf. ausführen)?

Die Fragen 6 bis 6b werden gemeinsam beantwortet.

Die Bundesregierung hat keine Hinweise darauf, dass es in Deutschland zu Hypoglycin A-verursachten Vergiftungen beim Menschen gekommen ist. Im Zeitraum Januar 1990 bis Juni 2021 hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) keine Mitteilungen zu Vergiftungen oder Vergiftungsverdachtsfällen (d. h. keine Fälle mit Symptomatik nach Hypoglycin A-Exposition mit unklarer Kausalität und keine symptomlosen Expositionen gegenüber Hypoglycin A mit Vergiftungsbesorgnis) registriert.

Die Bundesregierung plant die Einrichtung eines Nationalen Vergiftungsregisters am BfR, mit dem ein systematisches Monitoring des nationalen Vergiftungsgeschehens unter Einbezug der Fallberichte der Giftinformationszentren der Länder ermöglicht wird. Das Nationale Vergiftungsregister am BfR wird damit die Lebensmittelüberwachung der Länder ergänzen.

7. Wie hoch ist nach Kenntnis der Bundesregierung die mittlere letale Dosis (LD50) beim Menschen und bei Tieren nach oraler Verabreichung Hypoglycin-A-haltiger Lebens- bzw. Futtermittel (bitte die mittlere letale Dosis bei den Tieren nach der jeweiligen Art aufschlüsseln)?

Für den Menschen nennt Römpp online (Römpp Redaktion 2002) für Hypoglycin A eine LD50 von 40 mg/kg KG.

Zur akuten Toxizität liegen Daten für verschiedene Versuchstiere vor. Die LD50 von Hypoglycin A wurde dabei für Ratten bei 90 mg/kg Körpermasse (KM) ermittelt, wobei Informationen zum Verabreichungsweg nicht angegeben wurden (Hassall and Reyle 1954). Nach Angaben der Autoren war die akute Toxizität mehr als verdoppelt, wenn genücherte Tiere gegenüber Hypoglycin A exponiert wurden. Intravenöse (i.v.) Dosen von 10 bis 20 mg Hypoglycin A/kg KM waren beim Kaninchen letal (Chen et al. 1957). Bei Mäusen führten

i.v.-Dosen von 125 und 160 mg Hypoglycin A/kg KM zu einer Mortalität von etwa 30 Prozent; bei Ratten verendeten 100 Prozent der Versuchstiere bei einer i.v.-Dosis von 80 bis 100 mg/kg KW (Chen et al. 1957). Von zwei Katzen, die eine Dosis von 40 mg Hypoglycin A/kg KM i.v. erhielten, verstarb eine perakut innerhalb von 24 h nach Verabreichung der Dosis. Alle Tauben, die i.v.-Dosen von 25, 50 und 100 mg/kg KM erhielten, verendeten (Chen et al. 1957).

Neben Studien zur akuten Toxizität wurde auch ein Dosis-Versuch an Ratten publiziert, welcher die Ableitung einer maximal tolerierbaren Dosis von Hypoglycin A zum Inhalt hatte. Hierbei wurde eine maximal tolerierbare Dosis von 1.50 mg Hypoglycin A/kg KM/Tag ermittelt, die als no-observed adverse-effect-level (NOAEL) interpretiert werden kann. Bis zu dieser Dosierung waren im Dosis-Wirkungsversuch bei den Ratten keinerlei toxische Effekte festzustellen (Blake et al. 2006). Inwiefern dieser NOAEL geeignet ist, eine täglich duldbare Aufnahmemenge für den Menschen zu extrapolieren, muss eine umfassende Risikobewertung zeigen.

8. Hat die Bundesregierung Kenntnis von der angesprochenen Studie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und des Leibniz-Instituts für Pflanzenbiochemie (siehe Vorbemerkung der Fragesteller), und wenn ja, konnte die Bundesregierung sich zu den gezeigten Ergebnissen der Untersuchungen eine Auffassung zu eigen machen, und wie lautet diese ggf.?

Die Untersuchungen der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zu Hypoglycin A sind bekannt. Bei den publizierten Ergebnissen zum Vorkommen von Hypoglycin A in der Kuhmilch handelt es sich um eine Einzelfallbeschreibung, die keine Rückschlüsse zum Transferverhalten von Hypoglycin A aus dem Futter in Lebensmitteln tierischer Herkunft (Dosis-Wirkungs-Beziehungen) ermöglicht. Das BfR plant derzeit eine Transferstudie, die exakte Aussagen ermöglichen soll, mit welchen Hypoglycin-A-Konzentrationen in der Milch zu rechnen ist, wenn bestimmte Mengen an Hypoglycin A von den Kühen aufgenommen wurden.

9. Ist der Bundesregierung bekannt, wie viel Hypoglycin A durch eine Kuh über die Nahrung aufgenommen werden muss, sodass nachweisbare Konzentrationen des Toxins in der Rohmilch zu finden sind?
 - a) Wenn ja, wie hoch ist die Menge des mit der Nahrungszufuhr in Verbindung stehenden Hypoglycins A?
 - b) Wenn nein, beabsichtigt die Bundesregierung etwas zu unternehmen, um festzustellen, welche Mengen von Hypoglycin A im Futtermittel nötig sind, um Rohmilch zu verunreinigen (bitte ggf. ausführen)?

Die Fragen 9 bis 9b werden gemeinsam beantwortet.

Es sind keine Dosis-Wirkungs-Untersuchungen bekannt, die systematisch untersucht haben, bei welchen Aufnahmemengen an Hypoglycin A mit dem Futter mit messbaren Konzentrationen an Hypoglycin A in der (Roh-)Milch zu rechnen ist. Eine entsprechende Untersuchung wird derzeit am BfR geplant.

Die Planung einer Transferstudie am BfR erfolgt in Abstimmung mit dem Friedrich-Loeffler-Institut und dem Max Rubner-Institut.

10. Liegen der Bundesregierung Erkenntnisse darüber vor, wie sich das Phytotoxin Hypoglycin A bei der standardmäßigen Behandlung von Milch sowie der weiteren Verarbeitung der Milch als Zutat in anderen Lebensmitteln verhält?
 - a) Wenn ja, welches Verhalten zeigt das Toxin gegenüber den bekannten Verfahren der Wärmebehandlung von Rohmilch zur Haltbarmachung und Keimabtötung (bitte nach den Verfahren Pasteurisierung, Ultraheißbehandlung und Sterilisation aufschlüsseln) sowie bei der Weiterverarbeitung zu den jeweiligen Produktgruppen der Milchherzeugnisse einschließlich Trockenmilchherzeugnisse?
 - b) Wenn nein, plant die Bundesregierung, Interventionen vorzunehmen, um den Verbraucherschutz und die Lebensmittelsicherheit in den genannten Bereichen zu wahren (bitte ggf. aufzählen)?

Die Fragen 10 bis 10b werden gemeinsam beantwortet.

Der Bundesregierung liegen keine Erkenntnisse vor, dass Hypoglycin A in Konsummilch nachgewiesen wurde, und dementsprechend auch nicht zum Einfluss der Verarbeitung von Milch auf den Gehalt von Hypoglycin A.

11. Kennt die Bundesregierung Verfahrenstechniken, mit denen sich Gehalte von Hypoglycin A in Lebensmitteln ad hoc nachweisen lassen bzw. mit denen sich Kontaminationen mit der Substanz verhindern lassen (bitte ausführen)?

In der wissenschaftlichen Literatur sind analytische Verfahren zum Nachweis von Hypoglycin A in unterschiedlichen Lebensmitteln beschrieben, so z. B. für Litchi (Yang et al. 2020), Akee-Früchte (Isenberg et al. 2016, Sanford et al. 2018), Stutenmilch (Sander et al. 2021) und Kuhmilch (Bochnia et al. 2021). Das Nationale Referenzlabor für Mykotoxine und Pflanzentoxine am BfR verfügt über validierte Methoden zum Nachweis von Hypoglycin A in Milch und in Pflanzenmaterial.

Aktuell wird davon ausgegangen, dass die Quelle für einen möglichen Hypoglycin-A-Eintrag in die Milch in der Aufnahme von Samen und Keimlingen des Bergahorns (*Acer pseudoplatanus*) zu sehen ist. Sollte sich dies bestätigen und zudem aus der Aufnahme von Kuhmilch eine signifikante Menge Hypoglycin A zur Exposition des Menschen resultieren, kann eine Kontamination durch das Entfernen des Bergahorns von den Flächen zur Weidehaltung und Futtergewinnung für Milchvieh vermieden werden.

Referenzen

Blake OA, Bennink MR, Jackson JC, 11082. 2006. Akee (*Blichia sapida*) hypoglycin A toxicity: dose response assessment in laboratory rats. *Food and Chemical Toxicology* 44(2) 207–213. eng. Epub 2005 Aug 16.

Bochnia M., Ziegler J., Sander J., Uhlig A., Schaefer S., Vollstedt D., Glatter M., Abel S., Recknagel S., Schusser G. F., Wensch-Dorendorf M., Zeyner A. Hypoglycin A Content in Blood and Urine Discriminates Horses with Atypical Myopathy from Clinically Normal Horses Grazing on the Same Pasture. *PLoS One*. 10, 9.

Bochnia M., Ziemssen E., Sander J., Stief B., Zeyner A. 2020. Methylencyclopropylglycine and hypoglycin A intoxication in three Pere David's Deers (*Elaphurus davidianus*) with atypical myopathy. *Journal of Veterinary medical science*.

- Bochnia et al. 2021. Hypoglycin A in Cow's Milk – A Pilot Study, *Toxins* 13, 381.
- Bressler R., Corredor C., Brendel K. 1969. Hypoglycin and hypoglycin-like compounds. *Pharmacological Review*. 2(2), 105–130.
- Bunert C., Langer S., Votion D. M., Boemer F., Muller A., Ternes, K., Liesegang, A. 2018. Atypical myopathy in Pere David's deer (*Elaphurus davidianus*) associated with ingestion of hypoglycin A. *Journal of Animal Science*. 96(8), 3537–3547.
- Brown M., Bates R. P., McGowan C., Cornell J. A. 1992. Influence of fruit maturity on the hypoglycin A level in ackee (*Blighia sapida*). *Journal of Food Safety*. 12(2), 167–177.
- Chase G. W. Jr., Landen W. O. Jr., Soliman A. G. M. 1990. Hypoglycin A content in the aril, seeds, and husks of ackee fruit at various stages of ripeness. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 73(2), 318–319.
- Chen KK, Anderson RC, McCOWEN MC, HARRIS PN. 1957. Pharmacologic action of hypoglycin A and B. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 121 (3) 272–285.
- Feng P. C., Patrick S. J. 1958. Studies of the action of Hypoglycin A, an hypoglycaemic substance. *Brit J Pharmacol*. 13, 125.
- Gonzalez-Medina S., Bevin W., Alzola-Domingo R., Chang Y. M., Piercy R. J. 2021. Hypoglycin A absorption in sheep without concurrent clinical or biochemical evidence of disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 35(2), 1170–1176.
- Gordon A. 2015. Chapter 4 – Biochemistry of Hypoglycin and Toxic Hypoglycemic Syndrome. In: *Food Safety and Quality Systems in Developing Countries*. Editor: André Gordon. Academic Press. 47-61.
- Hassall C. H., Reyle K. 1954. Hypoglycin A, B: biologically active polypeptides from *Blighia sapida*. *Nature (173)* 356–357.
- Henry S. H., Page S. W., Bolger, P. M. 1998. Hazard Assessment of Ackee Fruit (*Blighia sapida*). *Human and Ecological Risk Assessment*. 4(5), 1175–1187.
- Hirz M., Gregersen H. A., Sander J., Votion D. M., Schanzer A., Kohler K., Herden C. 2021. Atypical myopathy in 2 Bactrian camels. *J Vet Diagn Invest*, 10406387211020721. doi:10.1177/10406387211020721.
- Isenberg et al. 2016. Quantification of Toxins in Soapberry (*Sapindaceae*) Arils: Hypoglycin A and Methylene cyclopropylglycine, *J. Agric. Food Chem*. 64, 5607–5613.
- Jackson-Maleta J., Blake O., Gordon A. 2015. Chapter 2 – Natural Toxins in Fruits and Vegetables: *Blighia sapida* and Hypoglycin. In: *Food Safety and Quality Systems in Developing Countries*. Editor: Andre Gordon. Academic Press. 17–32.
- Jelliffe D. B. and Stuart, K. L. 1954. Acute toxic hypoglycaemia in the vomiting sickness of Jamaica. *British Medical Journal* 75.
- van der Kolk J. H., Wijnberg I.D., Westermann C. M., Dorland L., de Sain-van der Velden M. G., Kranenburg L. C., Duran M., Dijkstra J. A., van der Lugt J. J., Wanders R. J., Gruys E. 2010. Equine acquired multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) in 14 horses associated with ingestion of Maple leaves (*Acer pseudoplatanus*) covered with European tar spot (*Rhytisma acerinum*). *Molecular Genetics and Metabolism*. 101 (2-3), 289–291.

Sander J., Terhardt M., Sander Stefanie, Janzen N. 2017. Quantification of Methylene cyclopropyl Compounds and Acyl Conjugates by UPLC-MS/MS in the Study of the Biochemical Effects of the Ingestion of Canned Ackee (*Blighia sapida*) and Lychee (*Litchi chinensis*). *J. Agric. Food Chem.* 65, 2603–2608.

RÖMPP-Redaktion. Hypoglycine, RD-08-02651. 2002. In: Böckler F., Dill B., Dingerdissen U., Eisenbrand G., Faupel F., Fugmann B., Gamse T., Matissek R., Pohnert G., Sprenger G., RÖMPP [Online]. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. 2021.

Sander J., Terhardt M., Janzen N. 2020. Study on the Metabolic Effects of Repeated Consumption of Canned Ackee. *J. Agric. Food Chem.* 68, 14603–14609.

Sander et al. 2021. Detection of maple toxins in mare's milk, *J Vet Intern Med.* 35, 606–609.

Sanford et al. 2018. Quantitative HPLC-MS/MS analysis of toxins in soapberry seeds: Methylene cyclopropylglycine and hypoglycin A, *Food Chemistry* 264, 449–454.

Sarkar A., Datta D., Datta S. K., John T. J. 2020. Acute encephalopathy in children in Muzaffarpur, India: a review of aetiopathogenesis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 114, 704–711.

Scott H.H. 1917. The vomiting sickness of Jamaica. *Transactions of the society of tropical medicine and hygiene* 10, 3.

Shrivastava A., Kumar A., Thomas J. D., Laserson K. F., Bhushan G., Carter M. D., Chhabra M., Mittal V., Khare S., Sejvar J. J. 2014. Association of acute toxic encephalopathy with litchi consumption in an outbreak in Muzaffarpur, India, 2014: a case-control study. *Lancet Glob Health.* 5, 4, e458-e466.

Spencer P. S., Palmer V. S., Mazumder R. 2015. Probable Toxic Cause for Suspected Lychee-Linked Viral Encephalitis. *Emerging Infectious Diseases.* 21(5), 904–905.

Turton R. S. 1904. The vomiting sickness of Jamaica. *Journal of Tropical medicine and hygiene.* 7, 163–164.

Van Galen G., Marcillaud Pitel C., Saegerma C., Patarin F., Amory H., Baily J. D. & Others. 2012. European outbreaks of atypical myopathy in grazing equids (2006-2009): spatiotemporal distribution, history and clinical features. *Equine Veterinary Journal.* 44, 614–620.

Votion D-M, François A-C, Kruse C, Renaud B, Farinelle A, Bouquieaux M-C, Marcillaud-Pitel C, Gustin P. 2020. Answers to the Frequently Asked Questions Regarding Horse Feeding and Management Practices to Reduce the Risk of Atypical Myopathy. *animals.* 10; 2. eng. Epub 2020 Feb 24.

Yang et al. 2020. Detection of toxic methylene cyclopropylglycine and hypoglycin A in litchi aril of three Chinese cultivars, *Food Chemistry* 327, 127013.