

Ražena glavica (*Claviceps purpurea*), ergotizam i ergot alkaloidi

Brajdíć, Niko

Undergraduate thesis / Završni rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:052622>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



RAŽENA GLAVICA (*Claviceps purpurea*), ERGOTIZAM I
ERGOT ALKALOIDI

Claviceps purpurea, ERGOTISM AND ERGOT ALKALOIDS

Niko brajdić
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)
Mentor: doc. dr. sc. Duje Lisičić

Zagreb, 2014.

Sadržaj

1	UVOD	3
2	BIOLOGIJA VRSTE	3
3	POVIJEST	5
4	SIMPTOMATIKA.....	7
5	FIZIOLOŠKO DJELOVANJE	9
6	ERGOT ALKALOIDI	10
6.1	<i>Općenito</i>	10
6.2	<i>Važni ergot alkaloidi</i>	11
6.2.1	Ergokriptin.....	11
6.2.2	Ergotamin	11
6.2.3	Ergometrin (Ergonovin, ergobazin)	11
6.2.4	Lizerginska kiselina (LSA, ergin)	11
6.2.5	Metisergid	12
7	LITERATURA	12
8	SAŽETAK.....	13
9	SUMMARY.....	14

1 UVOD

Claviceps purpurea je gljiva koja uzrokuje biljnu bolest ergot raži. Ovaj biljni parazit sadrži brojne alkaloidne, od kojih neki uzrokuju specifične fiziološke efekte i imaju veliku medicinsku važnost. U srednjem vijeku, ergot raži je bio uzrok epidemija ergotizma, obilježenih bolnim konvulzijama i gangrenom udova, od kojih su mnoge brojale veliku stopu smrtnosti. Njeni simptomi su smatrani božjom kaznom, što je rezultiralo pridjevanjem imena poput „Muka Sv. Antuna“, „Sveta Kuga“ („*Sacra Pestis*“) i „Sveta Vatra“ („*Ignis Sacra*“), te osnivanjem svećeničkog reda i bolnica posvećenih Sv. Antunu. Zbog svog karakterističnog halucinogenog efekta se smatra da su ovi alkaloidi bili korišteni u Eleuzijanskim misterijama, te da su bili odgovorni za smrti „vještica“ u Salemskim suđenjima.

Ekstrakti sklerocija bili su korišteni u narodnoj medicini u dugom povijesnom periodu, a neki izolirani alkaloidi, zajedno s njihovim polusintetičkim derivatima pokazali su se korisnima i u suvremenoj medicini. Amidni i peptidni derivati ergot alkaloida imaju raspon fizioloških utjecaja, uključujući uloge agonista i antagonista serotoninских i dopaminskih receptora, vazokonstriktora, neurotoksina i halucinogena.

2 BIOLOGIJA VRSTE

Ražena glavica (*Claviceps purpurea* (Fr.) Tul.) je gljiva iz porodice Clavicipitaceae, iz koljena Ascomycota. Vrsta je podjeljena u 3 grupe (G1, G2, G3) s obzirom na stanište, morfologiju sklerocija i konidija, te sadržaju alkaloida (Douhan i sur., 2008). Obligatni je parazit koji parazitira pretežito na raži, pšenici i ječmu te još oko 400 drugih vrsta trava diljem svijeta. (Tenberge, 1999)

Njen životni ciklus počinje s askosporama prenošenim vjetrom. Nakon što spore dođu u kontakt s tučkom cvijeta, hife napadaju plodnicu i urastaju u rahilu, gdje stvaraju čvrstu vezu s domaćinom. Gljiva ne ulazi dublje u domaćina nego se zadržava i prolifera iznad rahile (sl. 1), dok njena stroma raste u jajniku i proizvodi anamorfne konidiospore i sirup medljike, koji služi prijenosu spora. Ovim medijem se konidiospore prenose na druge cvjetove izravnim kontaktom, kapljicama vode ili kukcima. Tim putem se gljiva rasprostranjuje u polju, koristeći gineceje biljke u svrhu vlastite proliferacije. Također, mikro i makrokonidije koje sadrži medljika, mogu proklijati i izgraditi konidiofore na površini sirupa. Ti konidiofori pak mogu razviti sekundarne konidiospore, koje se zatim prenose vjetrom na

nove domačine. Lučenje medljike i razvitak konidiospora obično prestaje početkom razvitka sklerocija (Tenberge, 1999). Sklerocij, struktura smeđe do crne boje, duga 1-3,5 cm (Ryman i Holmåsén, 1992), služi preživljavanju nepovoljnih uvjeta kao što su niske temperature i kao medij za spolno razmnožavanje. Nakon što sazrije, sklerocij otpada s biljke i na tlu stagnira do proljeća (Tenberge, 1999).

U umjerenom pojasu sklerocij klije nakon dugog hladnog razdoblja, u proljeće. Temperatura od 0°C u trajanju 25 dana je optimalna radi aktivacije enzima koji sudjeluju u mobilizaciji lipida u sklerociju. Klijanjem nastaju strome građene nalik na bazidije gljiva stapčarki. Na površini sferičnih glavica se razvijaju muški anteridiji i ženski askogoniji, te se stapaju, stvarajući askogene hife. Nakon izgradnje peritecija, mjesta kariogamije i mejoze, razvijaju se neseptirane askospore. U povoljnim uvjetima askospore se izbacuju kroz ostiolu peritecija, te se dalje rasprostranjuju zrakom, usađujući se u nove domačine, tako zatvarajući životni ciklus (Tenberge, 1999).

U radu „Ergot – An aposematic fungus“ Lev-Yadun i Halpern predlažu aposemična svojstva gljiva roda *Claviceps*, te kako interakcija između biljke i ovih gljiva nije parazitizam, već mutualizam. Analiza prehranbenog sadržaja želuca nekih preživača ukazuje na sklonost prema biljkama čije obojenje ne odudara od uobičajene. S obzirom da se obojenje sklerocija ne podudara s bojom domaćina (raži), preživači vide žitaricu kao nejestivu, te je odbijaju jesti. Na taj način jedinka ima veću rezistenciju prema preživačima, dok je gljiva opskrbljena vodom i nutrijentima.



Slika 1. Sklerociji na klasu raži

(www.natgeocreative.com)

3 POVIJEST

Zapisi koji opisuju morfološke strukture i simptome nalik raženoj glavici i ergotizmu datiraju i do 800. godine p.n.e. Jedan asirski zapis opisuje škodljive mjehuriće na klasu žita. U svetim knjigama Parsa (400.-300. p.n.e.) se spominju štetne trave od kojih žene pobacuju i umiru na porođajnoj postelji (De Costa, 2002). U ranoj literaturi imena biljaka se teško prevode, te se ne zna govori li se zaista o *C. Purpurea* (Bennet i Bentley, 1999). Teorije koje se bave i starijim zapisima, još iz 16. st. p.n.e. smatraju da je piće *kykeon*, konzumirano u klimaksu rituala Eleuzijanskih Misterija, bilo spravljeno od ječma zaraženog s *C. Purpurea*. Zapisi raspona gotovo dva milenija govore o halucinogenim svojstvima *kykeon*-a, efekta koji je – današnje teorije smatraju – bio uzrokovan alkaloidima iz sklerocija gljive (Fideler, 1993; Webster, 2000). Teorije potvrđuje i par činjenica: žito je imalo važnu ulogu u ritualu, ljubičasta boja halja označava ljubičastu boju strome, te barke ukrašene klasičima ječma uklesane na reljef, otkrivene na Kreti. Također postoji i zapis o nekolicini atenskih aristokrata koji su slavili Misterije u vlastitoj kući, čiji su gosti bili opijeni na isti način kao i sudionici službenog rituala (Bennet i Bentley, 1999).



Slika 2. Henryk Siemiradzki, 1889.: Frina u Eleuzini
(www.kiprinform.com)

Osežniji opisi ergotizma pojavljuju se u Srednjem Vijeku. Većina epidemija ove bolesti je bila fokusirana u današnjoj istočnoj Europi i zapadnoj Rusiji gdje je odnijela desetke tisuća života (Wong, 2011). Prva epidemija gangrenoznog ergotizma dokumentirana je 857. g. u Njemačkoj u dolini rijeke Rajne (De Costa, 2002). Upravo tada su simptomi prvi put imenovani „sveta vatra“, potaknuta bolnim gorućim osjećajem u ekstremitetima kod slučajeva gangrenoznog ergotizma, koji su smatrani božjom kaznom.



Slika 3. Matthias Grünewald, cca. 1512.: Detalj ilustracije pacijenta s uznapredovalim slučajem ergotizma
(www.wikipedia.org)

1039. zabilježena je epidemija ergotizma u Francuskoj. Za vrijeme ovog izboja Gaston de la Valloire je dao izgraditi bolnicu kako bi se pomoglo oboljelima. Bolnica je posvećena sv. Antunu, pa se stoga i bolest počela nazivati „vatra sv. Antuna“. Kasnije je osnovan i red sv. Antuna, te je uzdignuto preko 370 bolnica kako bi se pružila pomoć oboljelima od „svete vatre“, u ime sv. Antuna.

Od početka Novog Vijeka opisi oboljenja i epidemija su mnogo detaljniji i bolje evidentirani. Slučaju suđenja vješticama u Salemu 1691. i 1692. također je pripisan ergotizam. Zapisano je da su zahvaćeni bili pretežito djeca i mlade žene, te da su simptomi bili slični konvulzivnom ergotizmu. Naime, slučajevi u kojima bi oboljeli patili od grčevitih napadaja, osjećaja štipanja, bockanja i grizenja, također i ukazanja utvara i demona bili su pripisani činovima „vještica“, koje su najčešće bile uvažene osobe njihove zajednice (sl. 4). Od optuženih, 19-ero je osoba obješeno, dok je jedna gnječena do smrti (Bennet i Bentley, 1999).



Slika 4. Suđenje vješticama u Salemu
(law.umkc.edu)

1951. je, s početkom 15. kolovoza u Francuskom mjestu Pont Saint Esprit zabilježen kontroverzan izboj bolesti čiji su simptomi bili nalik ergotizmu. 200-tinjak ljudi je oboljelo, od kojih je 4 preminulo. Uzrok bolesti je najvjerojatnije bio zaraženi kruh. Opisani su simptomi poput gorućeg osjećaja u ekstremitetima, teški grčevi, halucinacije i nagon za skakanjem kroz prozor, kojemu je dvoje ljudi podleglo. Jedna osoba je imala vlažnu gangrenu na nožnim prstima, dok je nekoliko žena prerano menstruiralo (Gabbai i sur., 1951). No, medicinske pretrage su zaključile kako ovaj izboj nije klasičan primjer ergotizma. Kasnije se ustvrdilo da je mlinar za brašno koje je poslao u Pont Saint Esprit koristio raž loše kvalitete u mješavini sa pšenicom. Lokalni pekar je primjetio da kruh ne doseže propisani standard, no nije imao razloga za pretpostavkom da je brašno zaraženo (Bennet i Bentley, 1999).

4 SIMPTOMATIKA

Definirana su dva oblika: konvulzivni i gangrenozni ergotizam; gangrenozni oblik je bio čest u Francuskoj i zapadno od Rajne, dok je konvulzivni oblik prevladavao u Rusiji. U slučaju gangrenoznog oblika toksični alkaloidi obustavljaju protok krvi, rezultirajući grotesknim simptomima. Jedna od karakteristika je oticanje ekstremiteta, popraćeno osjećajem vatrene vrućine i hladnoće. Moguć je svrbež i peckanje na koži, stanje poznato pod nazivom formikacija. Nakon nekog vremena pojavi se suha gangrena na noktima, svim prstima, na kraju i udovima. Ekstremiteti postanu crni (sl. 5); u težim slučajevima mumificirani dijelovi se odvoje od tijela bez gubitka krvi.



Slika 5. Primjer gangrene na rukama
(jackiefox1976.files.wordpress.com)

U konvulzivnom obliku javlja se grčenje mišića i konvulzije kao i teška živčana disfunkcija. Između konvulzija, unesrećeni pate od nesanice i proždrljivi su. Oni koji prežive često ostanu mentalno poremećeni.

Halucinacije, izgubljenost, zbunjenost i privremena ili permanentna psihoza mogu biti popratna stanja oba tipa ergotizma. Zahvaćaju mlade, pogotovo tinejdžere. Također, trudnice koje ingestiraju manji dio sklerocija najčešće dožive pobačaj.

U slučaju trovanja 1951. rani tijek bolesti je tekao na slijedeći način:

„Rani simptomi bolesti su nespecifični i pojavljuju se unutar 6 do 48 sati, kao što su depresija, tjeskoba i blaga uznemirenost. Nakon par sati simptomi su postali jasniji, te su pacijenti pretežito imali probavne smetnje. U mnogo slučajeva se javila mučnina s bolovima u abdomenu. U manje slučajeva povraćanje i dijareja. Čest je bio i slučaj uzbunjujućeg sužavanja dušnika. Poremećaji u autonomnom živčanom sustavu popraćeni hladnim valovima i fazama iznimnog znojenja. Također smo zamjetili pretjerano slinjenje. Pacijenti su ili blijedi, te su davali znakove bradikardije (40 do 50 otkucaja u minuti), sa slabim pulsom. Zvuk rada srca bio je prigušen, udovi hladni. Temperatura većine pacijenata bila je niska (36,5-36,8°C). Krvni tlak nizak. Kod nekih pacijenata zamjećen uznemirujući pad tlaka pri nesvjestici. Midrijaza je bila dosta česta sa slabim odgovorom na svjetlosni podražaj. Neki pacijenti su se žalili na bolve u zatiljku, rjeđe na prave glavobolje. Nakon toga se javljao trajni simptom – višednevna nesanica. Probavne smetnje su se ubrzo pogoršale, javljaju se slučajevi difuzne ili subhepatične abdominalne boli, te osjećaj gorenja duž cijelog probavnog trakta. Ti bolovi bili su popraćeni kolikoidnim bolovima, dok su neki osjećali osjećaj gorenja oko anusa. Neprestani osjećaj vrtoglavice, popraćen obilnim znojenjem i neugodnim mirisom. Miris su osjećali i pacijenti i posjetitelji. Blijedi i mlitavi pacijenti su imali neprimjetnu drhtavicu u ekstremitetima. Također su se žalili na otežano čitanje i nemogućnost izoštrenja vida., (Gabbai, Lisbonne, Pourquier, 1951)

Neki od kasnijih simptoma bili su formikacija, bljedilo i hladnoća udova, parestezije ekstremiteta i grčenje, uzrokovano neurološkim poremećajima, niski krvni tlak, mioklonus, logoreja, halucinacije vatre i životinja, delirij, fuga, blagi tetanički spazmi, obilno znojenje, albuminurija, hematurija, visoka koncentracija krvne ureje i preuranjena menstruacija. U smrtnih slučajeva bili su posebno istaknuti mišićni spazmi i potpuni kardiovaskularni kolaps, te koncentracija krvne ureje do 150 mg/100 mL (Gabbai, Lisbonne, Pourquier, 1951).

Dvije su zanimljive činjenice navedene o prehrambenom aspektu ergotizma. Eksperimenti poticanja nervnog ergotizma u životinja pokazali su neujednačene rezultate. U epidemijama među ljudskim populacijama bolest je pokazala selektivnost na način da su tek pojedini članovi obitelji bili zaraženi. Sugerira se da je ta selektivnost povezana s nedostatkom vitamina A. Supstance koje sadrže vitamin A (žumanjak, putar, riblje ulje), dodane u pseću hranu, kojom su zatim hranjeni psi oboljeli od ergotizma, sprječavaju pojavu tipičnog oštećenja leđne moždine. Ovaj se primjer može analogno prenijeti na ljude: pojedinci koji unose dovoljno vitamina A imaju veću šansu za stjecanjem otpornosti, time objašnjavajući neujednačenost rezultata u istraživanjima na psima. (Tenberge, 1999)

5 FIZIOLOŠKO DJELOVANJE

Utjecaj ergot alkaloida na organizam uvelike je povezan s njihovom strukturom koja je vrlo slična strukturi neurotransmitera, kao što su noradrenalin, serotonin ili dopamin. Kompleksna farmakološka svojstva ergot alkaloida uključuju interakcije s α -adrenergičnim, triptaminergičnim i dopaminergičnim receptorima (Schiff, 2006; Tudzynski i sur., 2001). Njihova struktura im omogućuje funkciju djelomičnih protagonista, odn. antagonista odgovarajućih neurotransmitera na aktivnim mjestima ovih G-proteina, čime dalje uzrokuju stimulaciju, odn. inhibiciju autonomnog živčanog sustava. Na primjer, dok su LSD i metisergid snažni antagonisti na triptaminergičnim receptorima, ergotamin je djelomičan protagonist i antagonist na α -adrenergičnim receptorima.

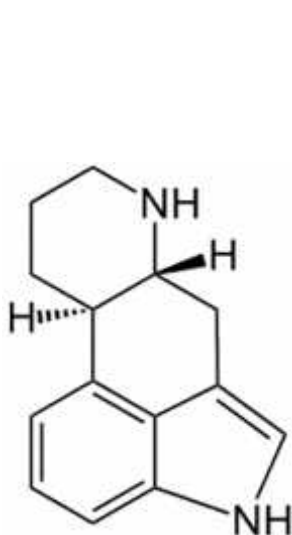
Iako je prvi ergot alkaloid ekstrahiran 1875. fiziološki put djelovanja ostaje nedovoljno istražen i sva saznanja se baziraju na teorijama. Primjerice, mehanizam metisergida kojim zaustavlja glavobolje, odn. migrene nije potpuno utvrđen, te je zastupljeno nekoliko teorija. Jedna navodi da je metisergid jak antagonist serotonina i da može neutralizirati njegov utjecaj bilo u krvnim žilama i tkivima ili u središnjem živčanom sustavu. Druga pak navodi da metisergid antagonizira upalno djelovanje neurokinina, koji se mogu naći u području glavobolje. U trećoj teoriji ima vazokonstriktivnu funkciju, kao ergotamin tartarata. Četvrta je poduprta dokazima o prigušivanju vazomotoričkog odgovora hipotalamusa. Na kraju, smatra se da sprječava grušanje i usporavanje krvi u tankim žilama, kao što se može uočiti u žilnim mostovima oko migrene (Graham, 1964).

6 ERGOT ALKALOIDI

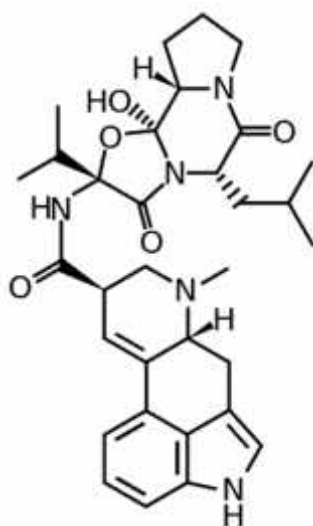
6.1 Općenito

Ergot alkaloidi (ergolini) su amidi terpenoidnog derivata indola – D-lizerginske kiseline, koja nastaje od spoja ergolina. Produkt su metabolizma mnogih gljiva, s naglaskom na porodicu *Clavicipitaceae*, ali su također prisutni i u biljnoj porodici *Convolvulaceae* u vrstama *Ipomoea violacea* i *Turbina corymbosa* (Tudzynski i sur. 2001). Do danas je izolirano više od 50 ergot alkaloida iz sklerocija gljiva, od kojih su neki farmakološki inaktivni (nastavak –inin), no izomeriziraju u vodenoj otopini pri čemu nastaje ravnotežna otopina s aktivnim derivatima lizerginske kiseline (nastavak –in). Derivati lizerginske kiseline se dijele na amidne derivate, peptidne derivate i klavine.

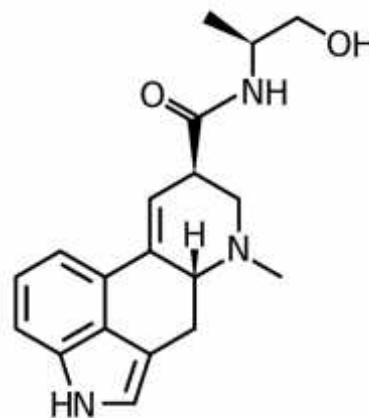
Klavini su dimetilergolini supstituirani na 6. i 8. C-atomu, ali uključuju i hanoklavine, koji sadrže 6,7-seko-D prsten. Iako je izolirano 35 alkaloida ovog tipa, nijedan iz ove grupe se ne koristi u medicinske svrhe.



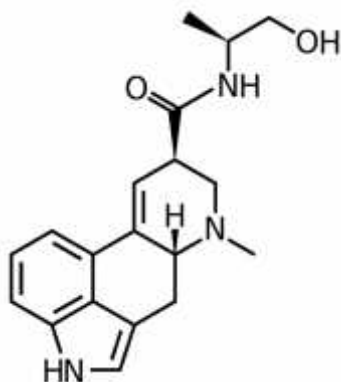
Slika 6. Ergolin



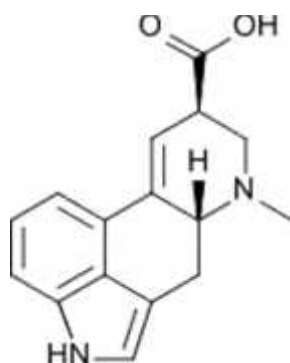
Slika 7. Ergokriptin



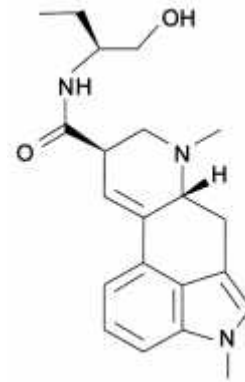
Slika 8. Ergotamin



Slika 9. Ergometrin



Slika 10. Lizerginska kiselina



Slika 11. Metisergid

Preuzeto sa: www.wikipedia.org

Amidacijom C8 karboksilne skupine lizerginske kiseline nastaju dvije vrste spojeva: jednostavni amidi građeni od relativno kratkog ugljičnog lanca, te peptidni amidi koji su rađeni kao tripeptidi. Peptidni alkaloidi se prikazuju kao tetrapeptidi koji na prvom mjestu sadrže lizerginsku kiselinu. Preostale tri klasične aminokiseline variraju, što je razlog velike raznolikosti, odn. peptidne skupine ovih alkaloida. Ergometrin, 2-hidroksietilamid lizerginske kiseline, amid lizerginske kiseline (ergin) i paspalinska kiselina su neki od njih. Jednostavni amidi farmakološki su vrlo aktivni, te se ergometrin i njegovi polusintetički derivati metilergometrin i metisergid koriste u medicinske svrhe (Schiff, 2006).

6.2 Važni ergot alkaloidi

6.2.1 Ergokriptin

Ergokriptin je ergot alkaloid koji utječe na dopaminergičnu aktivnost na način da interagira s D₂ dopaminskim receptorima. Polusintetički derivat bromationa povećava agonističko djelovanje dopamina i koristi se u borbi protiv Parkinsonove bolesti, djelomičnoj inhibiciji lučenja hormona rasta i proizvodnje mlijeka (Samuelsson, 1999).

6.2.2 Ergotamin

Ergotamin je prvi put izoliran 1918. godine i reklamiran kao sigurnija i pouzdanija medikacija od ekstrakata sklerocija. Kontrolirani pokusi 30-ih godina pokazali su da ergotamin uspješno uklanja migrene, te je prije raznih derivata triptana glasio kao najučinkovitiji agens za uklanjanje napadaja migrena. I dalje se u nekim državama koristi kao povremena medikacija za suzbijanje migrena i glavobolja. Međutim, ukoliko se koristi prečesto, moguća je pojava ranih simptoma ergotizma i ishemije (Graham, 1938).

6.2.3 Ergometrin (Ergonovin, ergobazin)

Ergometrin i njegov polusintetički derivat metilergometrin su bili široko primjenjivani u svrhu zaustavljanja pretjeranog postporođajnog krvarenja, te u poticanju poroda. Ponekad je primjena istih izazivala hipertenziju, nelagodu u želucu i povraćanje, te u težim slučajevima i rađanje mrtvorodenog djeteta. Iz tog razloga ovi su spojevi zamjenjeni prirodnijim spojem, hormonom oksitocinom (De Costa 2002).

6.2.4 Lizerginska kiselina (LSA, ergin)

Lizerginska kiselina i njen sintetički derivat, dietilamid lizerginske kiseline (LSD), snažni su halucinogeni koji privremeno mijenjaju ljudsku percepciju svijeta oko sebe,

ponašanje i raspoloženje već pri vrlo niskim dozama. LSD se veže na triptaminergičke i dopaminergičke receptore, što uzrokuje normalno, ujedno i abnormalno ponašanje u ljudi.

Agonisti triptaminergičnih receptora, kao što je LSD, potiču asocijativno učenje u niskim dozama. Neki pojedinci bi, nakon uzimanja LSD-a proživljavali faze dugih abnormalnosti u percepciji koje nalikuju na akutno trovanje. Takve faze traju od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci (Halpern i Harrison, 2003).

6.2.5 Metisergid

Metisergid je polusintetički ergot alkaloid, koji je za razliku od ergotamina antagonist serotoninu. Koristi se u suzbijanju migrene, te se može koristiti na dnevnoj bazi. Moguće nuspojave uključuju halucinacije, pobačaj i vazokonstrikciju (Hart, 1999).

7 LITERATURA

- Bennett, J. W., Bentley, Ronald. (1999): *Pride and Prejudice: The Story of Ergot. Perspectives in Biology and Medicine*, **42** (3), pp. 333-355
- De Costa, C. (2002): *St Anthony's fire and living ligatures: a short history of ergometrine. Lancet*, **359** (9139), pp. 1768-1770
- Douhan, G. W., Smith, M. E., Huynh, K. L., Westbrook, A., Beerli, P., Fisher, A. J. (2008): *Multigene analysis suggests ecological speciation in the fungal pathogen Claviceps purpurea. Molecular ecology*, **17** (9), pp. 2276-2286
- Fideler, D. (1993): *Alexandria: The Journal for the Western Cosmological Traditions*, **2**, Phanes Press, pp. 63-95
- Gabbai, Lisbonne, Pourquier, (1951): *Ergot Poisoning at Pont St. Esprit. British Medical Journal*, **2** (4732), pp. 650-651
- Graham, J. R., Wolff, H. G. (1938) *Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Archives of Neurology & Psychiatry*, **39** (4), pp. 737-763
- Graham, J. R. (1964): *Methysergide for Prevention of Headache – Experience in Five Hundred Patients over Three Years. New England Journal of Medicine*, **270** (2), pp. 67-72
- Halpern, J.H., Harrison, G.P. (2003): *Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years? Drug and Alcohol Dependence*, **69** (2), pp. 109-119
- Hart, C. (1999): *Forged in St. Anthony's Fire: drugs for migraine. Modern drug discovery* (2), pp. 20-31.

- Lev-Yadun, S., Halpern, M. (2007): Ergot (*Claviceps purpurea*) - an aposematic fungus. *Symbiosis* (Rehovot), **43** (2), pp. 105-108
- Ryman, S., Holmåsén, I. (1992): *Mushrooms—A Field Guide*, Interpublishing. Stockholm, Švedska
- Samuelsson, G. (1999): *Drugs of natural origin*. 4th ed. Apotekar societeten. Stockholm, Švedska
- Schiff, P. L. (2006): Ergot and Its Alkaloids. *American Journal of Pharmaceutical Education*, **70** (5)
- Tenberge, Klaus B., (1999): *Biology and Life Strategy of the Ergot Fungi*. U: Křen, V., Cvak, L., Hardwood Academic, Amsterdam, Nizozemska, pp. 25-49
- Tudzynski, P., Correia, T. U. Keller, U. (2001): *Biotechnology and genetics of ergot alkaloids*. *Applied Microbiology and Biotechnology*,
- Webster, P. (2000): *Mixing the Kykeon*. U: *ELEUSIS: Journal of Psychoactive Plants and Compounds*
- Wong, G. (2011): *Mycotoxins: Ergot of Rye – I: Introduction and History*. Department of Botany; University of Hawaii at Manoa.
<http://www.botany.hawaii.edu/faculty/wong/BOT135/LECT12.HTM>, rujan 2014.
- jackiefox1976.files.wordpress.com
- law.umkc.edu
- www.natgeocreative.com
- www.wikipedia.org
- www.kiprinform.com

8 SAŽETAK

Ražena glavica (*Claviceps purpurea*) je gljiva iz porodice Clavicipitaceae, koja parazitira na travama, pretežito raži. Njezini metaboliti ingestijom uzrokuju morbidne simptome kao što su konvulzije, gangrena i halucinacije, u nekim slučajevima smrt. Na temelju svoje strukture također sunašli korisno mjesto u medicini, te su kao takvi imali veliku ljekovitu važnost kroz povijest i u suvremeno doba.

Cilj ovog rada je opisati povijesni utjecaj ražene gljivice na ljudske populacije širom svijeta, definirati osnove njene ekologije i fiziološkog učinka ergot alkaloida na ljude i životinje, te predložiti karakteristike skupina, odn. pojedinih alkaloida i ukazati na njihovu farmakološku primjenu u medicini.

9 SUMMARY

The Ergot of rye (*Claviceps purpurea*) is a fungus of the Clavicipitaceae family, which parasyses on grasses, predominantly rye. Its metabolytes, when ingested, cause morbid symptoms, such as convulsions, gangrene and hallucinations and in some cases death. Based on their structure they have also found a useful place in medicine, where as such had great remedial value throughout history and the modern times.

The goal of this work is to describe the historical impact of the ergot of rye on human populations throughout the world, to define the basics of its ecology and the physiological effect of ergot alkaloids on people and animals, also to present the properties of both groups and individual alkaloids and to imply on their pharmacological applications in medicine.