

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

Brajdić, 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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:052622>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-05**



Repository / Repozitorij:

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



SVEU ILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATI KI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

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

Claviceps purpurea, ERGOTISM AND ERGOT ALKALOIDS

Niko brajdi
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)
Mentor: doc. dr. sc. Duje Lisi i

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 alkaloide, 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 sve eni kog reda i bolnica posve eni ih Sv. Antunu. Zbog svog karakteristi nog halucinogenog efekta se smatra da su ovi alkaloidi bili korišteni u Eleuzijanskim misterijama, te da su bili odgovorni za smrti „vještica“ u Salemskim su enjima.

Ekstrakti sklerocija bili su korišteni u narodnoj medicini u dugom povijesnom periodu, a neki izolirani alkaloidi, zajedno s njihovim polusinteti kim derivatima pokazali su se korisnima i u suvremenoj medicini. Amidni i peptidni derivati ergot alkaloida imaju raspon fizioloških utjecaja, uklju uju i 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 pretežitom na raži, pšenici i je mu te još oko 400 drugih vrsta trava diljem svijeta. (Tenberge, 1999)

Njen životni ciklus po inje s askosporama prenošenim vjetrom. Nakon što spore do u kontakt s tu kom cvijeta, hife napadaju plodnicu i urastaju u rahilu, gdje stvaraju vrstu vezu s doma inom. Gljiva ne ulazi dublje u doma ina 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, koriste i ginecej biljke u svrhu vlastite proliferacije. Tako er, 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 doma ine. Lu enje medljike i razvitak konidiospora obi no prestaje po etkom razvitka sklerocija (Tenberge, 1999). Sklerocij, struktura sme e 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 prolje a (Tenberge, 1999).

U umjerenom pojasu sklerocij klije nakon dugog hladnog razdoblja, u prolje e. Temperatura od 0°C u trajanju 25 dana je optimalna radi aktivacije enzima koji sudjeluju u mobilizaciji lipida u sklerociju. Klijanjem nastaju strome gra ene nalik na bazidije gljiva stap arki. Na površini sferi nih glavica se razvijaju muški anteridiji i ženski askogoniji, te se stapaju, stvaraju i 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, usa uju i se u nove doma ine, tako zatvaraju i životni ciklus (Tenberge, 1999).

U radu „Ergot – An aposematic fungus“ Lev-Yadun i Halpern predlažu aposemi na svojstva gljiva roda *Claviceps*, te kako interakcija između biljke i ovih gljiva nije parazitizam, ve mutualizam. Analiza prehrambenog sadržaja želuca nekih preživa a ukazuje na sklonost prema biljkama ije obojenje ne odudara od uobi ajene. S obzirom da se obojenje sklerocija ne podudara s bojom doma ina (raži), preživa i vide žitaricu kao nejestivu, te je odbijaju jesti. Na taj na in jedinka ima ve u rezistenciju prema preživa ima, 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 mjehuri e na klasu žita. U svetim knjigama Parsa (400.-300. p.n.e.) se spominju štetne trave od kojih žene pobacuju i umiru na poro ajnoj 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 pi e *kykeon*, konzumirano u klimaksu rituala Eleuzijanskih Misterija, bilo spravljeno od je ma 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 potvr uje i par injenica: žito je imalo važnu ulogu u ritualu, ljubi asta boja halja ozna ava ljubi astu boju strome, te barke ukrašene klasi ima je ma uklesane na reljef, otkrivene na Kreti. Tako er postoji i zapis o nekolicini atenskih aristokrata koji su slavili Misterije u vlastitoj ku i, iji su gosti bili opijeni na isti na in 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. Ve ina epidemija ove bolesti je bila fokusirana u današnjoj isto noj Europi i zapadnoj Rusiji gdje je odnijela desetke tisu a života (Wong, 2011). Prva epidemija gangrenoznog ergotizma dokumentirana je 857. g. u Njema koj u dolini rijeke Rajne (De Costa, 2002). Upravo tada su simptomi prvi put imenovani „sveta vatra“, potaknuta bolnim goru im osje ajem u ekstremitetima kod slu ajeva gangrenoznog ergotizma, koji su smatrani božjom kaznom.



Slika 3. Matthias Grünewald, cca. 1512.: Detalj ilustracije pacijenta s uznapredovalim slu ajem 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 posve ena sv. Antunu, pa se stoga i bolest po ela nazivati „vatra sv. Antuna“. Kasnije je osnovan i red sv. Antuna, te je uzdignuto preko 370 bolnica kako bi se pružila pomo oboljelima od „svete vatre“, u ime sv. Antuna.

Od po etka Novog Vijeka opisi oboljenja i epidemija su mnogo detaljniji i bolje evidentirani. Slu aju su enja vješticama u Salemu 1691. i 1692. tako er je pripisan ergotizam. Zapisano je da su zahva eni bili pretežito djeca i mlade žene, te da su simptomi bili sli ni konvulzivnom ergotizmu. Naime, slu ajevi u kojima bi oboljeli patili od gr evitih napadaja, osje aja štipanja, bockanja i grizenja, tako er i ukazanja utvara i demona bili su pripisani inovima „vještica“, koje su naj eš e bile uvažene osobe njihove zajednice (sl. 4). Od optuženih, 19-ero je osoba obješeno, dok je jedna gnje ena do smrti (Bennet i Bentley, 1999).



Slika 4. Su enje 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 goruće osjete 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 različe 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 toksini alkaloidi obustavljaju protok krvi, rezultiraju i grotesknim simptomima. Jedna od karakteristika je oticanje ekstremiteta, popraćeno osjećajem vatrene vrućine i hladnoće. Moguće 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 gr enje miši a i konvulzije kao i teška živ ana disfunkcija. Izme u konvulzija, unesre eni pate od nesаницe i proždrljivi su. Oni koji prežive esto ostanu mentalno poreme eni.

Halucinacije, izgubljenost, zbunjenost i privremena ili permanentna psihoza mogu biti popratna stanja oba tipa ergotizma. Zahva aju mlade, pogotovo tinejdžere. Tako er, trudnice koje ingestiraju manji dio sklerocija naj eš e dožive poba aj.

U slu aju trovanja 1951. rani tijek bolesti je tekao na slijede i na in:

„Rani simptomi bolesti su nespecifi ni i pojavljuju se unutar 6 do 48 sati, kao što su depresija, tjeskoba i blaga uznemirenost. Nakon par sati smptomi su postali jasniji, te su pacijenti pretežito imali probavne smetnje. U mnogo slu ajeva se javila mu nina s bolovima u abdomenu. U manje slu ajeva povra anje i dijareja. est je bio i slu aj uzbujuju eg sužavanja dušnika. Poreme aji u autonomnom živ anom sustavu popra eni hladnim valovima i fazama iznimnog znojenja. Tako er 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 vežine pacijenata bila je niska (36,5-36,8°C). Krvni tlak nizak. Kod nekih pacijenata zamje en uznemiruju i pad tlaka pri nesvjestici. Midrijaza je bila dosta esta sa slabim odgovorom na svjetlosni podražaj. Neki pacijenti su se žalili na bolve u zatiljku, rje e na prave glavobolje. Nakon toga se javljao trajni simptom – višednevna nesаницa. Probavne smetnje su se ubrzo pogoršale, javljaju se slu ajevi difuzne ili subhepatične abdominalne boli, te osje aj gorenja duž cijelog probavnog trakta. Ti bolovi bili su popra eni kolikoidnim bolovima, dok su neki osje ali osje aj gorenja oko anusa. Neprestani osje aj vrtoglavice, popra en obilnim znojenjem i neugodnim mirisom. Miris su osje ali i pacijenti i posjetitelji. Blijedi i mlitavi pacijenti su imali neprimjetnu drhtavicu u ekstremitetima. Tako er su se žalili na otežano itanje i nemogu nost izoštrjenja vida., (Gabbai, Lisbonne, Pourquier, 1951)

Neki od kasnijih simptoma bili su formikacija, bljedilo i hladno a udova, parestezije ekstremiteta i gr enje, uzrokovano neurološkim poreme ajima, niski krvni tlak, mioklonus, logoreja, halucinacije vatre i životinja, delirij, fuga, blagi tetani ki spazmi, obilno znojenje, albuminurija, hematurija, visoka koncentracija krvne ureje i preuranjena menstruacija. U smrtnih slu ajeva bili su posebno istaknuti miši ni spazmi i potpuni kardiovaskularni kolaps, te koncentracija krvne ureje do 150 mg/100 mL (Gabbai, Lisbonne, Pourquier, 1951).

Dvije su zanimljive činjenice navedene o prehranbenom aspektu ergotizma. Eksperimenti poticanja nervnog ergotizma u životinja pokazali su neujednake rezultate. U epidemijama koje su u 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. Supstancije koje sadrže vitamin A (žumanjak, putar, riblje ulje), dodane u pse u hranu, kojom su zatim hranjeni psi oboljeli od ergotizma, sprječavaju pojavu tipičnih simptoma kao što su oštećenja ležernog moždine. Ovaj se primjer može analogno prenijeti na ljude: pojedinci koji unose dovoljno vitamina A imaju veću šansu za stjecanjem otpornosti, time objašnjavaju i 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, odnosno antagonista odgovarajućih neurotransmitera na aktivnim mjestima ovih G-proteina, čime dalje uzrokuju stimulaciju, odnosno 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.

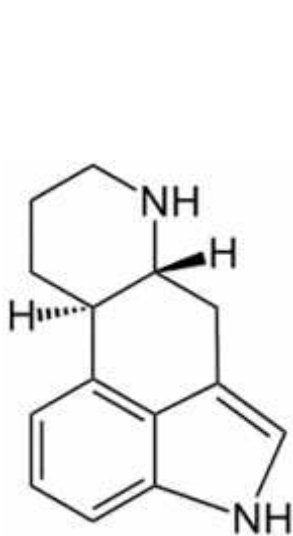
Iako je prvi ergot alkaloid ekstrahiran 1875. fiziološki put djelovanja ostaje nedovoljno istražen i sva saznanja se baziraju na teorijama. Primjerice, mehanizam metisergida kojim zaustavlja glavobolje, odnosno migrene nije potpuno utvrđen, te je zastupljeno nekoliko teorija. Jedna navodi da je metisergid 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 i 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

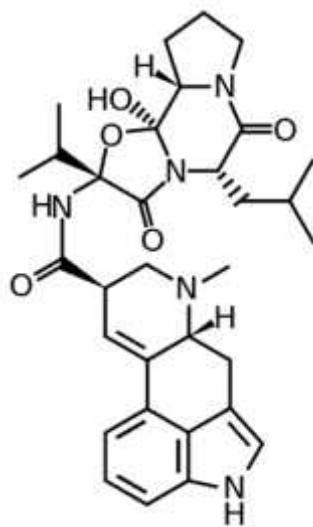
6.1 Općenito

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 tako er 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 emu nastaje ravnotežna otopina s aktivnim derivatima lizerginske kiseline (nastavak –in). Derivati lizerginske kiseline se dijele na amidne derivate, peptidne derivate i klavine.

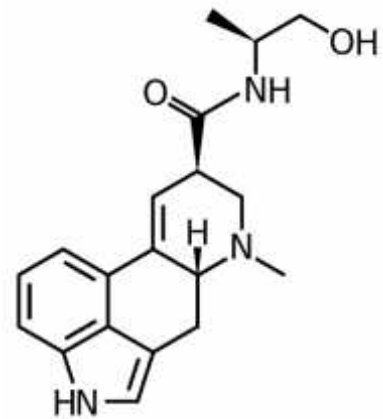
Klavini su dimetilergolini supstituirani na 6. i 8. C-atomu, ali uklju uju i hanoklavine, koji sadrže 6,7-seko-D prsten. Iako je izolirano 35 alkaloida ovog tipa, nijedan iz ove grupe se ne koristi u medicinske svrhe.



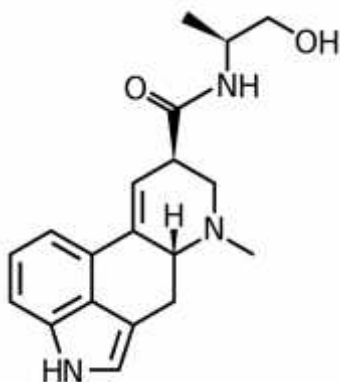
Slika 6. Ergolin



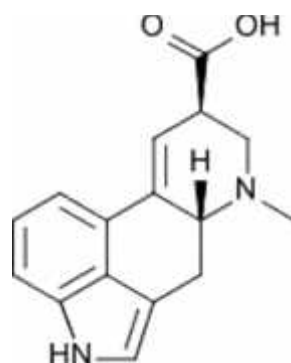
Slika 7. Ergokriptin



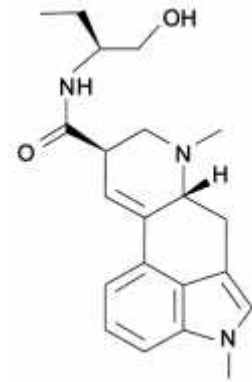
Slika 8. Ergotamin



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 gra eni od relativno kratkog uglji nog lanca, te peptidni amidi koji su ra eni kao tripeptidi. Peptidni alkaloidi se prikazuju kao tetrapeptidi koji na prvom mjestu sadrže lizerginsku kiselinu. Preostale tri klasi ne 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 polusinteti ki derivati metilergometrin i metisergid koriste u medicinske svrhe (Schiff, 2006).

6.2 Važni ergot alkaloidi

6.2.1 Ergokriptin

Ergokriptin je ergot alkaloid koji utje e na dopaminergu aktivnost na na in da interagira s D₂ dopaminskim receptorima. Polusinteti ki derivat bromationa pove ava agonisti ko djelovanje dopamina i koristi se u borbi protiv Parkinsonove bolesti, djelomi noj inhibiciji lu enja 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 naju inkovitiji agens za uklanjanje napadaja migrena. I dalje se u nekim državama koristi kao povremena medikacija za suzbijanje migrena i glavobolja. Me utim, ukoliko se koristi pre esto, mogu a je pojava ranih simptoma ergotizma i ishemije (Graham, 1938).

6.2.3 Ergometrin (Ergonovin, ergobazin)

Ergometrin i njegov polusinteti ki derivat metilergometrin su bili široko primjenjivani u svrhu zaustavljanja pretjeranog postporo ajnog krvarenja, te u poticanju poroda. Ponekad je primjena istih izazivala hipertenziju, nelagodu u želucu i povra anje, te u težim slu ajevima i ra anje mrtvoro enog 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 sinteti ki derivat, dietilamid lizerginske kiseline (LSD), snažni su halucinogeni koji privremeno mijenjaju ljudsku percepciju svijeta oko sebe,

ponašanje i raspoloženje ve pri vrlo niskim dozama. LSD se veže na triptaminergi ke i dopaminergi ke receptore, što uzrokuje normalno, ujedno i abnormalno ponašanje u ljudi.

Agonisti triptaminergi nih receptora, kao što je LSD, poti u asocijativno u enje 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 polusinteti ki ergot alkaloid, koji je za razliku od ergotamina antagonist serotoninu. Koristi se u suzbijanju migrene, te se može koristiti na dnevnoj bazi. Mogu e nuspojave uklju uju halucinacije, poba aj 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., Huym, 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., Holmåsen, 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: Ken, 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 tako su našli 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 glavice na ljudske populacije širom svijeta, definirati osnove njene ekologije i fiziološkog u inka 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 simptoms, such as convulsions, gangrene and hallucinations and in some cases death. Based ontheir 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 thoughout 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.