

Univerzita Hradec Králové

Přírodovědecká fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

Adéla Pacetti

Univerzita Hradec Králové

Přírodovědecká fakulta

Katedra biologie

Ergotismus – nejstarší známá mykotoxikóza?

Bakalářská práce

Autor: Adéla Pacetti
Studijní program: B0511A03CZ Biologie a ekologie
Studijní obor: Biologie a ekologie
Vedoucí práce: RNDr. Jakub Toman, Ph.D.

Hradec Králové

květen 2022



Zadání bakalářské práce

Autor:	Adéla Pacetti
Studium:	S19BI066BP
Studijní program:	B0511A030001 Biologie a ekologie
Studijní obor:	Biologie a ekologie
Název bakalářské práce:	Ergotismus - nejstarší známá mykotoxikóza?
Název bakalářské práce AJ:	Ergotism - oldest known mycotoxicoses?

Cíl, metody, literatura, předpoklady:

Cílem bakalářské práce je ucelený přehled o onemocnění známém jako ergotismus. Jeho historii, zařazení jeho agens do systém a jeho ekologie. Dále pak o účincích na lidské zdraví, (toxikologie, toxikokinetika...) a v neposlední řadě i o využití toxinů agens jako látek s příznivými účinky.

Belser-Ehrlich S, Harper A, Hussey J, Hallock R. Human and cattle ergotism since 1900: symptoms, outbreaks, and regulations. *Toxicol Ind Health*. 2013 May;29(4):307-16. doi: 10.1177/0748233711432570.

Schoental, R. "Mycotoxins and the Bible." *Perspectives in Biology and Medicine* 28, no. 1 (1984): 117-120. doi:10.1353/pbm.1984.0002.

Zadávací pracoviště: Katedra biologie,
Přírodovědecká fakulta

Vedoucí práce: RNDr. Jakub Toman, Ph.D.

Datum zadání závěrečné práce: 23.1.2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a že jsem v seznamu použité literatury uvedla všechny použité prameny, z kterých jsem vycházela.

V Hradci Králové dne 24. května 2022

.....

Adéla Pacetti

Poděkování

Chtěla bych poděkovat RNDr. Jakobovi Tomanovi, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce a poskytnutí cenných rad.

Anotace

PACETTI, A. Ergotismus – nejstarší známá mykotoxikóza? Hradec Králové, 2022. Bakalářská práce na Přírodovědecké fakultě Univerzity Hradec Králové. Vedoucí diplomové práce Jakub Toman. 74 s.

Cílem této bakalářské práce bylo zpracovat ucelený přehled o onemocnění známém jako ergotismus. Zařadit jeho agens do systému, dále je rozdělit dle chemické struktury, uvést jejich působení na lidské zdraví a také zmínit využití těchto toxických agens jako látek s příznivými účinky. V další řadě popsat symptomy onemocnění, jeho průběh a ohniska nákazy od rané historie do současnosti. Nakonec také uvést maximální limity námelových alkaloidů v potravinách.

Klíčová slova

Claviceps purpurea, námelové alkaloidy, námel, ergotamin, ergopeptidy

Annotation

PACETTI, A. Ergotism – the oldest known mycotoxicoses? Hradec Králové, 2022. Bachelor Thesis at Faculty of Science University of Hradec Králové. Thesis Supervisor Jakub Toman. 74 p.

The aim of this Bachelor Thesis was to provide a comprehensive overview of the disease known as ergotism. To classify its agents into a system, to further classify them according to their chemical structure, to indicate their effects on human health and also to mention the use of these toxic agents as substances with beneficial effects. Next, describe the symptoms of the disease, its course and outbreaks of infection from early history to the present. Finally, to indicate the maximum limits of ergot alkaloids in food.

Keywords

Claviceps purpurea, Ergot Alkaloids, Ergot, Ergotamine, Ergopeptides

Obsah

Úvod	10
1. Mykotoxikózy.....	11
2. Producenti námellových alkaloidů.....	13
2.1 Rod <i>Claviceps</i>	13
2.2 Taxonomie.....	16
2.3 <i>Claviceps purpurea</i>	16
2.3.1 Vývojový cyklus.....	16
2.4 Námel.....	18
2.4.1 Faktory ovlivňující nákazu námelem.....	18
2.4.2 Umělá infekce.....	19
3. Námellové alkaloidy.....	20
3.1 Charakteristika.....	20
3.2 Chemická struktura.....	20
3.3 Rozdělení.....	21
3.3.1 Tricyklické prekurzory.....	21
3.3.2 Klaviny.....	22
3.3.3 Ergoamidy.....	25
3.3.4 Ergopeptidy.....	26
3.3.5 Ergopeptamy.....	28
4. Farmakologické využití námellových alkaloidů.....	30
4.1 Biologická aktivita.....	30
4.2 Terapeutické využití.....	31
4.2.1 Účinky námellových alkaloidů.....	31
4.3 Reprezentativní léčivé látky.....	32
4.3.1 Ergotamin.....	32
4.3.2 Dihydroergotamin.....	33
4.3.3 Ergometrin.....	34
4.3.4 Bromokriptin.....	34
4.3.5 Kabergolin.....	35
4.3.6 Methysergid.....	36
4.3.7 Dihydroergotoxin.....	36
4.3.8 Diethylamid kyseliny lysergové (LSD).....	37

4.3.9 Nicergolin.....	39
4.3.10 Pergolid.....	40
5. Toxické účinky.....	41
5.1 Ergotismus.....	41
5.1.1 Příznaky.....	42
5.2 Formy ergotismu.....	43
5.2.1 Gangrenózní forma.....	44
5.2.2 Konvulzivní forma.....	45
5.3 Ohniska ergotismu.....	47
5.3.1 Raná historie.....	47
5.3.2 Starověk.....	48
5.3.3 Středověk.....	49
5.3.4 Novověk.....	51
5.3.4.1 Čarodějnické případy v Salemu.....	53
5.3.4.2 Ergotismus v umění.....	55
5.3.5 Moderní doba.....	56
5.4 Limity námelových alkaloidů.....	57
Závěr.....	59

Seznam použité literatury

Seznam obrázků

Seznam tabulek

Seznam příloh

Úvod

Téma bakalářské práce je zaměřeno na ergotismus, jeho agens a historii. Inspirací pro zvolení tohoto tématu, byly přednášky o mykotoxinech na Přírodovědecké fakultě Univerzity Hradec Králové.

Ergotismus je onemocnění způsobené konzumací potravin obsahující obiloviny, napadené námelem. V průběhu historie toto onemocnění způsobovalo rozsáhlé epidemie, u kterých se dlouho nevědělo, co bylo jejich příčinou, jelikož první spojitost mezi námelem a ergotismem pochází až z konce 16. století.

V současné době je ergotismus celkem vzácným onemocněním, které mohou v mírné formě způsobit některá léčiva na bázi námelových alkaloidů, jako vedlejší účinek jejich použití. Ke značnému poklesu ergotismu pak v mírném pásu také velmi přispělo zavedení agrotechnických opatření a stanovení maximálních limitů námelových alkaloidů a sklerocií v potravinách.

Nicméně i přes tato opatření propukly epidemie ve 20. a 21. století. O to více se zdůrazňuje nutnost zavedení a prosazování postupů, které kontrolují čištění a zpracování obilí.

Cílem této práce je zároveň rozšířit povědomí veřejnosti o nebezpečí, které se skrývá ve sklerociích, v podobě toxických námelových alkaloidů produkované mikroskopickými houbami rodu *Claviceps*. V důsledku velkého zlepšení v uskladnění, zpracování a čištění obilí během padesáti let došlo téměř k vymýcení ergotismu, proto je mezi lidmi v dnešní době skoro neznámým onemocněním.

1. Mykotoxikózy

Mykotoxikóza je onemocnění, které je způsobeno toxickými metabolity houby neboli mykotoxiny (Hoerr 2019). Jde o sekundární metabolity, které produkují mikroskopické vláknité houby. Tyto mykotoxiny kontaminují velkou část světových potravin. Jedná se především o základní potraviny jako je kukuřice, obiloviny, podzemnice olejná, ořechy, dále maso, mléko a vejce (Freire *et da Rocha* 2016).

Mezi mykotoxiny, které se nejčastěji vyskytují v potravě s celosvětovým výskytem, patří aflatoxiny, ochratoxiny, zearalenon, fumonisiny, trichotheceny, patulin a námelové alkaloidy. Jsou produkovány houbami rodů *Aspergillus* a *Penicillium*, *Fusarium* a *Claviceps* (Pinotti *et al.* 2016). Mykotoxiny mohou mít teratogenní, karcinogenní, mutagenní, estrogenní, nefrotoxické, hepatotoxické a imunosupresivní účinky u lidí a zvířat (Williams *et al.* 2004).

Ačkoliv jsou všechny mykotoxiny houbového původu, tak to ale neznamená, že se všechny jejich toxické sloučeniny nazývají mykotoxiny. Důležitý je cíl a koncentrace metabolitu. Například produkty hub, které jsou toxické především pro bakterie, jako je penicilin, se obvykle nazývají antibiotika. Mykotoxikózy jsou většinou výsledkem konzumace kontaminovaných potravin (El-Nezami *et al.* 2002).

Nepříznivé účinky mykotoxinů na lidské zdraví mohou být rozděleny na akutní a chronické. (Freire *et da Rocha* 2016). Akutní mykotoxikózy jsou způsobeny expozicí vysokému množství mykotoxinů, které mají akutní toxické vlastnosti. V minulosti byly tyto mykotoxikózy běžné i v oblastech s mírným klimatem a způsobovaly epidemie, které devastovaly celé regiony a někdy ovlivňovaly průběh lidských dějin. U akutních mykotoxikóz se příznaky objevují rychle, a pokud expozice pokračuje, může být následek smrtelný (Peraica 2016).

Chronická mykotoxikóza je důsledkem dlouhodobé expozice menšímu množství mykotoxinů. Počáteční fáze expozice je často bez zjevných příznaků (Peraica 2016). Toxické metabolity hub mohou zapříčinit rakovinu jater, snížení imunity, změny v metabolismu bílkovin, gangrénu, křeče a dýchací problémy (Freire *et da Rocha* 2016).

U jednoho nakaženého jedince nelze obvykle mykotoxikózu rozpoznat, protože její diagnostika vyžaduje nákladné vybavení a její včasné rozpoznání je velmi složité. Mykotoxiny by měly být brány v úvahu jako původci onemocnění, pokud se nákaza objeví u více osob a není spojena s nějakou jinou chorobou (Peraica 2016).

Celosvětová kontaminace potravin mykotoxiny představuje obrovský problém pro lidskou populaci, především v rozvojových zemích a případně ve venkovských oblastech některých rozvinutých zemí (Freire *et da Rocha* 2016). Avšak díky zavedení správné zemědělské praxe, došlo v posledním staletí ke značnému poklesu výskytu ergotismu v mírném pásu. Ergotismus je mykotoxikóza způsobená námelovými alkaloidy (Peraica *et al.* 1999).

2. Producenti námellových alkaloidů

2.1 Rod *Claviceps*

Zástupci askomycetního rodu *Claviceps*, tzv. námellové houby, parazitují na více než 600 jednoděložných rostlinách čeledi šáchorovité, lipnicovité a sítinovité. Napadají důležité plodiny jako je žito, pšenice, ječmen, kukuřice, rýže, proso a oves (Bové 1970). Náleží mezi toxinogenní mikromycety, což jsou vláknité mikroskopické houby. V současné době bylo již popsáno 69 druhů rodu *Claviceps*. Seznam těchto druhů je uveden v tabulce (tab. 1) (Malíř *et al.* 2003). Většina zástupců má vymezený úzký hostitelský areál, až na výjimku *Claviceps purpurea*, která je zajímavá svým širokým hostitelským spektrem. Napadá více než 400 druhů rostlin (Taber 1985).

Infekce obilnin způsobuje vážné hospodářské škody, jelikož kontaminace sklizně sklerocií může snížit kvalitu mouky kvůli přítomnosti tzv. námellových alkaloidů. Ty mohou mít škodlivé účinky na centrální nervovou soustavu savců. Ve středověku vedla tato kontaminace sklerocii paličkovice nachové k rozsáhlým epidemiím tzv. ohni svatého Antonína neboli ergotismu, které způsobily smrt nebo zmrzačení tisíců jedinců (Tudzynski *et Scheffer* 2004).

Největší obavy vzbuzuje druh *Claviceps purpurea*, protože je rozšířena na většině území mírných oblastí světa (Pažoutová 2002). Hospodářsky nejvýznamnější je infekce žita (*Secale cereale* L.), které je hlavní plodinou v Německu, Skandinávii, Polsku, Rusku, Bělorusku a Ukrajině (Geiger *et Miedaner* 2009).

Ostatní druhy rodu *Claviceps* se většinou vyskytují v tropických nebo subtropických oblastech a téměř všechny jsou omezeny na jeden hostitelský rod nebo blíže příbuzné rody. *Claviceps africana* je rozšířena ve všech oblastech pěstování čiroku. Dříve byla omezena pouze na Afriku a Asii, kde byl její výskyt poprvé zaznamenán před více než 90 lety. V polovině 90. let 20. století se námel čiroku rozšířil do Brazílie, Jižní Afriky a Austrálie (Bandyopadhyay *et al.* 1998).

Dalším druhem způsobující námel čiroku je *Claviceps sorghi*, poprvé pozorovaná v Indii v roce 1915 a nyní široce rozšířená ve východní a jižní Africe (Bandyopadhyay *et al.* 1998). *Claviceps fusiformis* se vyskytuje jako parazit na prosu *Pennisetum typhoides*. Vyskytuje se hlavně ve střední Africe, kde se proso ve velké míře pěstuje jako obilnina (Mantle 1969). Dalším příkladem je druh *Claviceps*

paspali, který se již více než 100 let vyskytuje v Austrálii a způsobuje klopýtavost převážně u skotu, koní a ovcí (Cawdell-Smith *et al.* 2010).

Tab. 1: Seznam druhů rodu *Claviceps* (Malíř *et al.* 2003)

Druh		
<i>C. africana</i> Freder., Mantle & De Milliano;	<i>C. maximensis</i> Theiss;	<i>C. purpurea</i> var. <i>purpurea</i> (Fr.) Tul.;
<i>C. amamiensis</i> Tanda;	<i>C. microcephala</i> (Wallr.) Tul;	<i>C. pusilla</i> Ces.;
<i>C. annulata</i> ;	<i>C. microcephala</i> var. <i>acus</i> Desm.;	<i>C. queenslandica</i> ;
<i>C. balansioides</i> A. Müller;	<i>C. microcephala</i> var. <i>microcephala</i> ;	<i>C. ranunculoides</i> A. Møller;
<i>C. bothriochloae</i> Tanda & Y. Muray;	<i>C. microspora</i> Tanda;	<i>C. rhynchelytri</i> Herd & Loveless;
<i>C. caricina</i> Griffiths;	<i>C. microspora</i> var. <i>kawatani</i> Tanda;	<i>C. rolfsii</i> F. Stevens & Hall;
<i>C. cinerea</i> Griffiths;	<i>C. microspora</i> var. <i>mikrospora</i> ;	<i>C. sesleriae</i> Stäger;
<i>C. citrina</i> Pažoutová, Fučík, Leyva–Mir & Flieger;	<i>C. miscanthi</i> ;	<i>C. setulosa</i> (Quél.) Sacc.;
<i>C. cynodontis</i> Langdon;	<i>C. nigricans</i> Tul.;	<i>C. sorghi</i> B.G.P. Kulk., Seshadri & Hegde;
<i>C. cyperi</i> Loveless;	<i>C. orthocladae</i> (Henn.) Diehl;	<i>C. sorghicola</i> T. Tsukiboshi, T. Shimanuki & T. Uematsu;
<i>C. deliquescens</i> ;	<i>C. oryzae–sativae</i> Hashioka;	<i>C. sulcata</i> Langdon;
<i>C. diadema</i> ;	<i>C. pallida</i> (G. Winter) Henn.;	<i>C. syntherismae</i> ;
<i>C. digitariae</i> Hansf.;	<i>C. pallida</i> var. <i>orthocladae</i> Henn.;	<i>C. tripsaci</i> F. Stevens & Hall;
<i>C. flavella</i> ;	<i>C. pallida</i> var. <i>pallida</i> ;	<i>C. typhinum</i> (Pers.) F.M. Bailey, (= <i>Epichloë typhina</i>);
<i>C. fusiformis</i> Loveless;	<i>C. panicoidearum</i> Tanda & Y. Harada;	<i>C. typhoides</i> Sulaiman, Lukade & Dawkhar;
<i>C. gigantea</i> ;	<i>C. paspali</i> F. Stevens & J.G. Hall;	<i>C. uleana</i> Henn.;
<i>C. glabra</i> ;	<i>C. patouillardiana</i> Henn.;	<i>C. virens</i> (= <i>Ustilaginoidea virens</i>);
<i>C. grohii</i> J.W. Groves;	<i>C. phalaridis</i> ;	<i>C. viridis</i> Padwick & Azmatullah;
<i>C. hirtella</i> Langdon;	<i>C. philippii</i> Rehm;	<i>C. wilsonii</i> Cooke;
<i>C. imperatae</i> ;	<i>C. platytricha</i> ;	<i>C. yanagawensis</i> (autor nezjištěn);
<i>C. inconspicua</i> ;	<i>C. purpurea</i> (Fr.) Tul.;	<i>C. zizaniae</i> (autor nezjištěn)
<i>C. junci</i> J.F. Adams;	<i>C. purpurea</i> f. <i>purpurea</i> ;	
<i>C. litoralis</i> ;	<i>C. purpurea</i> f. <i>secalis</i> Krebs;	
<i>C. lutea</i> A. Müller;	<i>C. purpurea</i> var. <i>agropyri</i> Tanda;	

2.2 Taxonomie

Základní zařazení rodu *Claviceps* do systému.

Říše:	houby (<i>Fungi</i>)
Oddělení:	houby vřeckovýtrusné (<i>Ascomycota</i>)
Třída:	tvrdohouby (<i>Sordariomycetes</i>)
Řád:	masenkotvaré (<i>Hypocreales</i>)
Čeleď:	paličkovicovité (<i>Clavicipitaceae</i>)
Rod:	paličkovice (<i>Claviceps</i>) (Holec <i>et. al</i> 2012)

2.3 *Claviceps purpurea*

Paličkovice nachová (*Claviceps purpurea*) je vláknitá námelová houba, která je známá svými neurotropními alkaloidy, které byly identifikovány jako hlavní příčina ergotismu, což je onemocnění hospodářských zvířat a lidí vyvolaného konzumací námelu (Lünne *et al.* 2021). Je téměř celosvětově rozšířeným parazitem, který napadá semeník žita a jiných trav (Váňa 1996). Hostitelem a zároveň zdrojem námelu jsou především obiloviny, jako je žito, ječmen, oves a pšenice. Z pěstovaných a planých trav napadá *Claviceps purpurea* například lipnici luční (*Poa pratensis*), kostřavu červenou (*Festuca rubra*) a trávy rodu jílek (*Lolium* spp.) (Malíř *et al.* 2003).

2.3.1 Vývojový cyklus

Životní cyklus *Claviceps purpurea* začíná primární infekcí, když jsou semeníky trav a obilovin na jaře infikovány askosporami, přenášenými větrem (Klaban 2005). Jedná se o výtrusy vystřelované ze stromat (Jankovský 1997). Tyto askospory se zachytí na bliznách kvetoucích rostlin, kde následně vyklíčí a prorůstají do semeníku. Hyfa se v semeníku rozrůstá v mycelium, a tím způsobuje narušování pletiv hostitelské rostliny (Klaban 2005). Mycelium prorůstá napadený semeník a za čtyři dny po infikování rostliny je povrch semeníku pokryt podhoubím houby. Z podhoubí vznikají drobné oválné výtrusy, které se nazývají konidie. Houba současně s produkcí konidií vylučuje na povrchu semeníku i sladkou šťávu, jejímž účelem je přilákat hmyz, na jehož tělo se přichytí jednotlivé konidie a dochází k rozšíření sekundární infekce v letních měsících. Napadení semeníku se označuje jako sfaceliové neboli konidiové stádium (Malíř *et al.* 2003). Je pojmenované podle anamorfy *Sphacelium segetum* (tab. 2) (Váňa 1996), protože se dříve předpokládalo,

že napadení semeníku je samostatná choroba způsobená právě touto houbou (Klaban 2005).

Tab. 2: Anamorfa a teleomorfa rodu *Claviceps* (Malíř *et al.* 2003)

Teleomorfa	Anamorfa
<i>Claviceps</i> spp.	<i>Sphacelia</i> Lév.

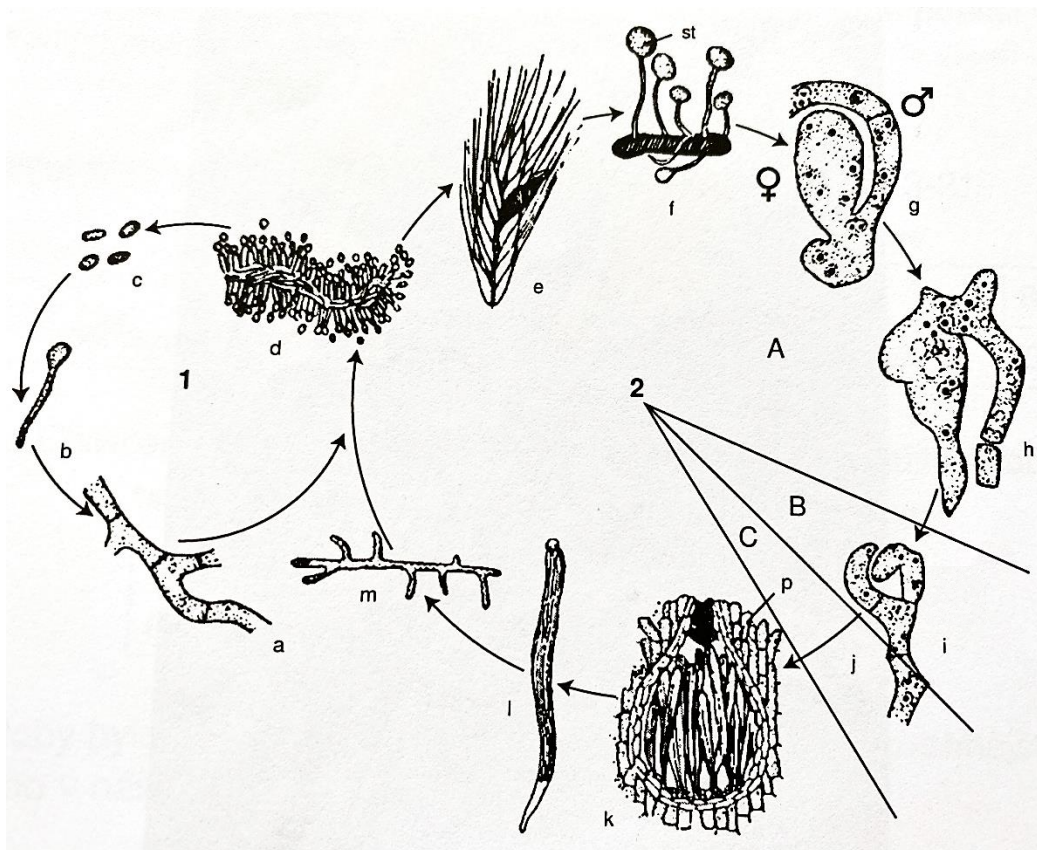
Později se z postižených semeníků stávají temně fialová až černá růžkatá sklerocia (obr. 1), tedy vlastní námel. Toto stádium ve vývoji houby, kdy vznikají sklerocia se nazývá sklerociové (Klaban 2005). Námel vyčnívá z klasu a při dozrání vypadává na zem, kde následně přezimuje v půdě. Sklerocium je v podstatě přezimující stádium houby (Váňa 1996). Na sklerociích začátkem jara vyrůstají stromata, která jsou složena z tenké stopky a kulovité hlavičky oranžové (obr. 2) (Malíř *et al.* 2003), či fialové barvy (Klaban 2005). Uvnitř stromat dochází k pohlavnímu rozmnožování, kdy je askogon oplodněn antheridiem. Jak je patrné z obrázku vývojového cyklu paličkovice nachové (obr. 3), následuje poté plasmogamie (dikaryotická fáze), karyogamie (diploidní fáze) a nakonec meióza (Jankovský 1997). Takto narostlá stromata jsou fertilní částí houby a obsahují drobné plodnice perithecia, ve kterých jsou uloženy vřecka s askosporami. V každém vřecku je osm vláknitých výtrusů (Klaban 2005). Při kvetení rostlin jsou poté ústím plodnic askospory vymršťovány a zapříčiňují primární infekci. Vývojový cyklus *Claviceps purpurea* se opět opakuje (Malíř *et al.* 2003).



Obr. 1: Sklerocium *Claviceps purpurea* (Hoskovec 2004)



Obr. 2: Stopkatá stromata na sklerociu (Píchová 2017)



Obr. 3: Vývojový cyklus paličkovice nachové

Vysvětlivky: 1 - nepohlavní rozmnožování, 2 - pohlavní rozmnožování (a - somatická hyfa, b - konidiofory, c - konidie, d - klíčení konidií, e - sklerocium v klase, f - stroma, g - gametangia - ♀ askogon, ♂ antheridium, h - plazmogamie, i - mateřská buňka vřecka, j - askogenní hyfa, k - perithecium, l - vřecko, m - primární mycelium, p - stěna perithecia), A - haploidní fáze, B - dikaryotická fáze, C - diploidní fáze (Malř *et al.* 2003, Jankovský 1997)

2.4 Námel (ergot)

Ergot je obecný název pro onemocnění květenství trav, které způsobují houby z rodu *Claviceps*. Termín námel označuje také tmavou houbovou strukturu, která se vytváří uvnitř květenství a je známá jako sklerocium (Pažoutová 2002). Námel má tvar růžkatých výrůstků a lidově je označován například jako čertovo žito, zrno sv. Jana, svatojánský chléb, svatojánské žito, spořiček, námělič, námělečník, boží chlebiček, černé žito, žitná matka (Kabelík 1964).

2.4.1 Faktory ovlivňující nákazu námelem

Růst sklerocií, tedy vlastního námelu může být ovlivněn několika faktory. Jedná se o klimatické podmínky, nedodržení opatření proti šíření sklerocií či typu půdy. Sklerociím se daří v kyselých, vlhkých, písčitých a v nově obdělávaných půdách.

Jejich růst také pozitivně ovlivňuje chladné a vlhké růstové období, kterému předcházela chladná zima. Jak bylo zmíněno, tak další vhodnou podmínkou je nedodržení agrotechnického opatření. Jde například o neprovedení včasného a hlubokého zakopání sklerocií do půdy, aby sklerocia nemohla následně vyklíčit (Malíř *et al.* 2003).

2.4.2 Umělá infekce

Pro své léčivé účinky, které byly známé už ve staré Číně, antickém Římě a Řecku, se námel uměle infikuje na žito. S pěstováním námelu se začalo od 30. let 20. století ve Švýcarsku. V České republice se námel začal pěstovat v roce 1950. Hospodářské plochy pro pěstování se u nás pohybují mezi 1,5–3000 hektary. K pěstování dochází nejvíce v oblastech Opavska, Pardubicka, Plzeňska nebo Svitavska. Česká republika je na vrcholu žebříčku v produkci námelu přírodní cestou. Většina ploch s žitem se mechanicky očkuje a menší část je infikována postřikem. Průměrný výnos na 1 hektar činí 950 kg až 1,5 t. V současnosti se k očkování používá žito, které musí být minimálně z 95 % sterilní. Jde o odrůdu *Hyclaro* z Německa (Honsová 2008).

V současnosti se využívá metoda mechanického očkování námelovými stroji. Jde o přestavěné traktory s očkovacím zařízením. Skládají se ze dvou nádrží a očkovací sekce, ve které jsou umístěny dva válce. V jednom válci jsou jehly, sloužící k infikaci žita, a druhý válec je gumový. Mezi těmito válci je přibližně milimetrová mezera, kterou při pohybu stroje, prochází shluky rostlin. V tomto místě napíchnou jehly do mladých klasů očkovací látku s obsahem konidií. Toto poté způsobí infekci na klasu žita. Pro úspěšnější propuknutí infekce se očkuje dvakrát v rozestupu deseti dní. Žito s narostlými sklerocii se následně sklídí a usuší. Nakonec se musí ještě oddělit sklerocia od zrn obilí (Fialová 2015).

3. Námelové alkaloidy

3.1 Charakteristika

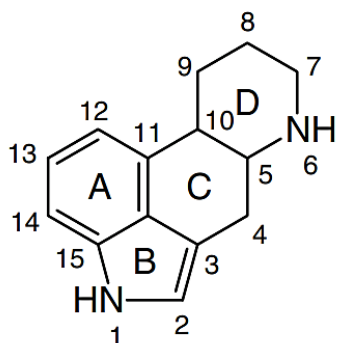
Ergotové alkaloidy jsou přírodní sloučeniny obsahující dusík, které patří mezi indolové alkaloidy. Jsou to sekundární metabolity produkované širokou škálou hub. Jsou považovány za lékařsky významné pro svůj účinek na centrální nervovou soustavu, a to díky jejich strukturální podobnosti s neurotransmitery. Jsou také považovány za mykotoxiny vzhledem k závažným toxickým účinkům na zdraví lidí a zvířat (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

V roce 1920 byl izolován první čistý námelový alkaloid, ergotamin. Od té doby bylo izolováno více než 80 různých námelových alkaloidů, především z rodu *Claviceps* spp. (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017). Kromě toho byly námelové alkaloidy identifikovány také v rostlinách z čeledí svlačcovité (*Convolvulaceae*), lipnicovité (*Poaceae*) a vítodovité (*Polygalaceae*), u nichž se nachází důkazy naznačující, že jsou tyto sloučeniny produkovány houbami, buď samostatně nebo společně s hostitelskými rostlinami (Bräse *et al.* 2013).

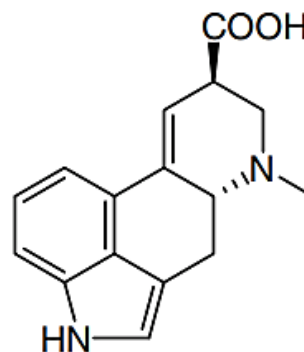
3.2 Chemická struktura

Charakteristickým strukturním znakem všech námelových alkaloidů je přítomnost tetracyklického ergolinového kruhového systému (obr. 4), který může být chemicky interpretován jako fúzovaný indol-heptahydrochinolinový systém. Jde tedy o indolové alkaloidy, které produkují převážně houby z čeledi *Clavicipitaceae* (např. *Claviceps*) a *Trichocomaceae* (např. *Aspergillus*) (Bräse *et al.* 2013). Tato kruhová struktura se označuje jako ergolin (Cassay *et al.* 1974).

V přirozeně se vyskytujících alkaloidech je základní ergolinový systém metylován na dusíku N6 a substituován dalším atomem C v poloze 8. Ve většině případech je dvojná vazba v poloze C8-C9 ($\Delta^{8,9}$ -ergoleny) nebo v poloze C9-C10 ($\Delta^{9,10}$ -ergoleny), s asymetrickými centry v poloze C5-C10, respektive C5-C8 (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).



Obr. 4: Heterocyklický ergolinový kruhový systém (Bräse *et al.* 2013)



Obr. 5: Kyselina lysergová (Bräse *et al.* 2013)

Typickým příkladem jsou klavinové alkaloidy, kyselina lysergová (obr. 5), amidy kyseliny lysergové a peptidové alkaloidy neboli ergopeptiny (Řeháček 1984).

Námelové alkaloidy jsou tryptofanového typu, protože vodík na C5 má vždy β -konfiguraci a pouze alkaloidy syntetizované nebo připravené isomerizací přírodních alkaloidů mohou mít α -konfiguraci na C5. To odráží odvození těchto alkaloidů od L-tryptofanu, což je prekurzor aminokyselinového indolového kruhu (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

Vodík na C10 může mít α -konfiguraci (*trans*-poloha vzhledem k atomu vodíku na C5) nebo β -konfiguraci (*cis*-poloha vzhledem k atomu vodíku na C5). Stereochemie C5-C10 byla znázorněna použitím římského čísla, I pro polohu *trans* a II pro polohu *cis*. Námelové alkaloidy jsou tedy přírodní heterocyklické dusíkaté sloučeniny, tryptofanového typu (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

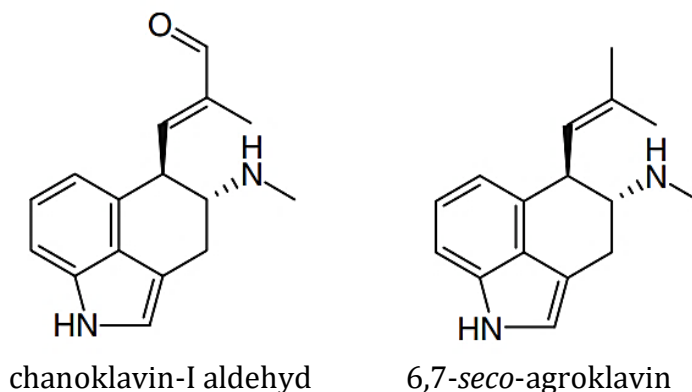
3.3 Rozdělení

Lze je klasifikovat do čtyř biogeneticky příbuzných tříd na základě substitucí na C8 a struktury D-kruhu (obr. 4) v tetracyklickém ergolinovém kruhovém systému: alkaloidy klavinového typu, jednoduché deriváty kyseliny lysergové neboli ergoamidy, ergopeptiny a ergopeptamy (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

3.3.1 Tricyklické prekurzory

Tricyklické námelové alkaloidy lze biosynteticky považovat za prekurzorové struktury, v nichž není uzavřen D-kruh ergolinového systému. Skládají se pouze ze systému kruhů A, B, C (obr. 6). Společný motiv 6,7-*sec*-D-kruhu vedl k pojmenování těchto prekurzorů jako sekoergoleny nebo tricyklické sekoderiváty. Někteří

významní přirozeně se vyskytující zástupci těchto tricyklických námelových alkaloidů jsou chanoklavin-I, jeho dva izomery chanoklavin-II a isochanoklavin-I, chanochlavin-I aldehyd a 6,7-*seco*-agroklavin (Bräse *et al.* 2013).



Obr. 6: Námelové alkaloidy složené pouze ze systému kruhů A, B, C (Bräse *et al.* 2013)

3.3.2 Klaviny

Alkaloidy klavinového typu neboli klaviny se skládají pouze z ergolinu nebo jeho tricyklických prekurzorů. Byly izolovány z různých kmenů hub, zejména z čeledi *Trichocomaceae*. Některé z těchto metabolitů jsou primárními produkty v biosyntetické dráze námelových alkaloidů, a zároveň mohou být prekurzory pro tvorbu dalších alkaloidů. Podle jejich struktury lze alkaloidy klavinového typu rozdělit do šesti různých skupin: 6,7-*seco*ergoleny (obr. 7), 6,7-*seco*ergoliny (obr. 8), $\Delta^{8,9}$ -ergoleny (obr. 9), $\Delta^{9,10}$ -ergoleny (obr. 10), ergoliny (obr. 11) a alkaloidy s modifikovanou ergolinovou strukturou (obr. 12) (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

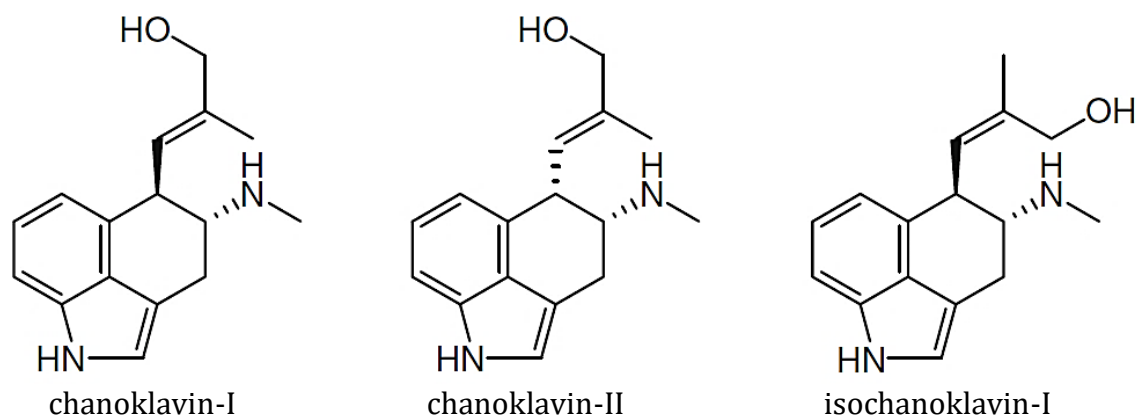
6,7-*seco*ergoleny a 6,7-*seco*ergoliny jsou tricyklické secoderiváty, nemají tedy uzavřený D-kruh ergolinového systému. 6,7-*seco*ergoleny mají dvojnou vazbu v poloze C8-C9, zatímco 6,7-*seco*ergoliny mají nasycený D-kruh. V jejich D-kruhu se tedy nenachází dvojná vazba. Mezi významné zástupce 6,7-*seco*ergolenů patří například chanoklavin-I a jeho dva izomery, chanoklavin-II a isochanoklavin-I. Tyto příklady byly zmíněny v předcházející kapitole. Dihydrochanoklavin-I a isodihydrochanoklavin-I jsou představitelé 6,7-*seco*ergolinů (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

Klavinové metabolity s uzavřeným D-kruhem zahrnují $\Delta^{8,9}$ -ergoleny, $\Delta^{9,10}$ -ergoleny a ergoliny. $\Delta^{8,9}$ -ergoleny obsahují dvojnou vazbu v poloze C8-C9 a patří sem například agroklavin a alymoklavin. $\Delta^{9,10}$ -ergoleny obsahují dvojnou vazbu v poloze

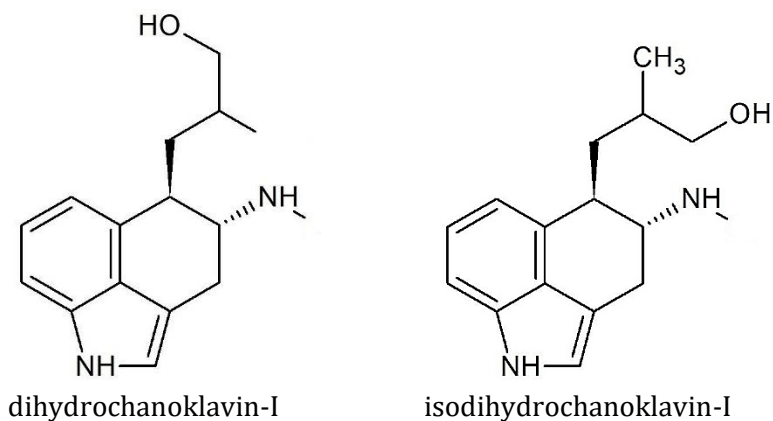
C9-C10. Do této skupiny náleží lysergol a penniklavin. Poslední skupinou klavinů s uzavřeným D-kruhem jsou ergoliny, ty ovšem ve svém D-kruhu neobsahují dvojnou vazbu, je nasycený. Typickými zástupci jsou například festuklavin a fumigaklavin A (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

V přírodě byly také už nalezeny i alkaloidy s modifikovanou ergolinovou strukturou. Paspaclavin, cykloklavin a rugulovasin A jsou některé z námelových alkaloidů, které jsou zařazeny do této skupiny (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

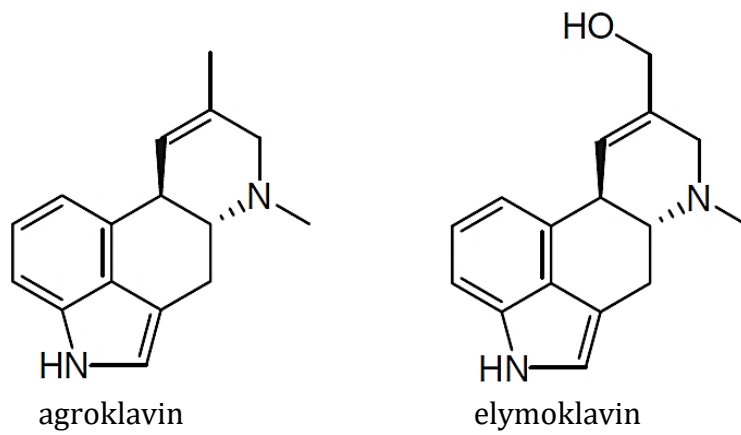
Tetracyklické klaviny se vyskytují u různých druhů hub. Jejich zástupci, agroklavin a elymoklavin, jsou zároveň i meziprodukty v dráze vzniku kyseliny D-lysergové. Biosyntetická dráha je u většiny hub, které produkují námelové alkaloidy, ukončena produkcí klavinů. Například konečným produktem biosyntézy u *Claviceps fusiformis* je elymoklavin (Hulvová *et al.* 2013).



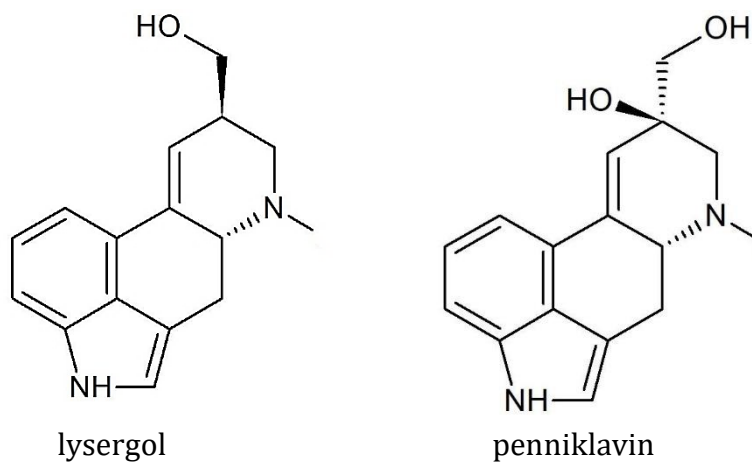
Obr. 7: 6,7-secoergoleny (Bräse *et al.* 2013)



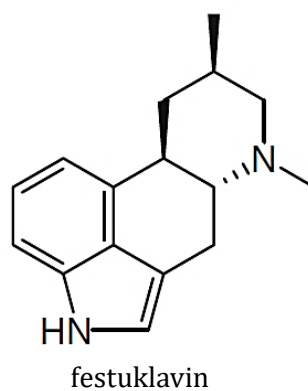
Obr. 8: 6,7-secoergoliny (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017, upraveno Toman 2022)



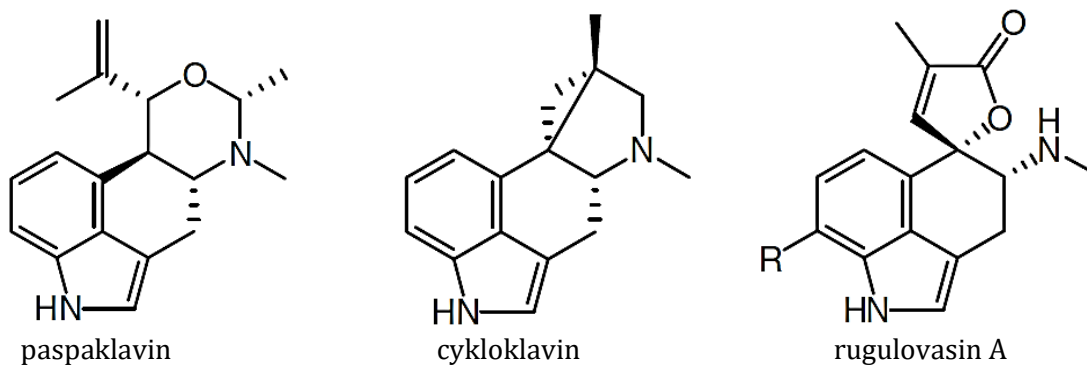
Obr. 9: $\Delta^{8,9}$ -ergoleny (Bräse *et al.* 2013)



Obr. 10: $\Delta^{9,10}$ -ergoleny (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017, upraveno Toman 2022)



Obr. 11: Ergolin (Bräse *et al.* 2013)

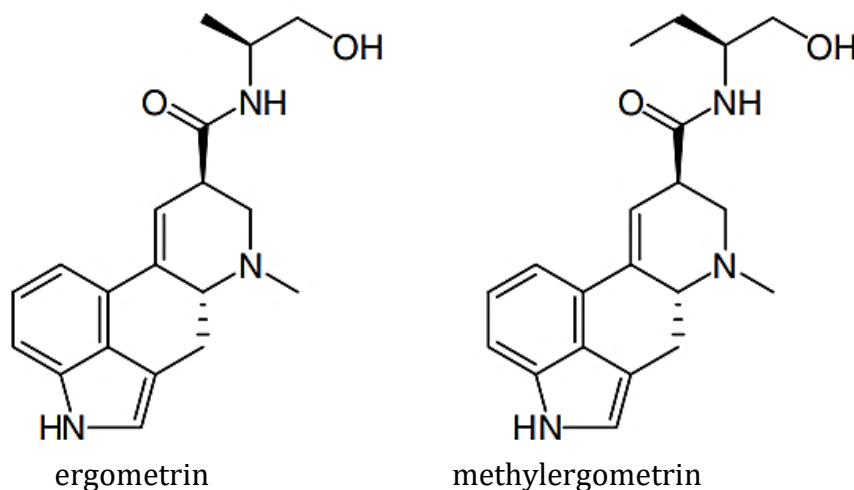


Obr. 12: Alkaloidy s modifikovanou ergolinovou strukturou (Bräse *et al.* 2013)

3.3.3 Ergoamidy

Ergoamidy jsou primární nebo sekundární amidy kyseliny D-lysergové, proto jsou také někdy nazývané jako jednoduché deriváty kyseliny lysergové (obr. 13). Do této skupiny patří také kyselina paspalová a její deriváty, protože kyselina D-lysergová je biosyntetizována z isomerizace kyseliny paspalové (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

Prvním identifikovaným jednoduchým derivátem kyseliny lysergové byl ergometrin, nazývaný také ergonovin nebo ergobasin. V jeho struktuře je kyselina D-lysergová s 2-aminopropanolem. Nejvýznamnějšími ergoamidy jsou ergometrin a jeho polo-syntetické deriváty, methylergometrin (kyselina D-lysergová s 2-aminobutanolem) a methysergid (kyselina D-lysergová s 2-aminobutanolem a methylovaná na dusíku N1) (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017). Dalším příkladem velmi známého ergoamidu je polo-syntetický námelový alkaloid, diethylamid kyseliny lysergové neboli LSD (Bräse *et al.* 2013).



Obr. 13: Jednoduché deriváty kyseliny lysergové (Bräse *et al.* 2013)

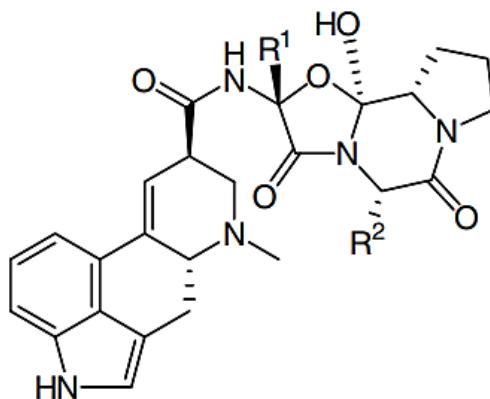
3.3.4 Ergopeptidy

Stejně jako ergoamidy jsou i ergopeptiny deriváty kyseliny lysergové, v nichž jsou tripeptidové části spojeny amidovými vazbami. (Bräse *et al.* 2013). Ergopeptiny nebo ergopeptidy ve své základní společné struktuře obsahují kyselinu lysergovou a tři aminokyseliny (obr. 14). Jsou to nejrozšířenější přírodní námelové alkaloidy peptidového typu (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

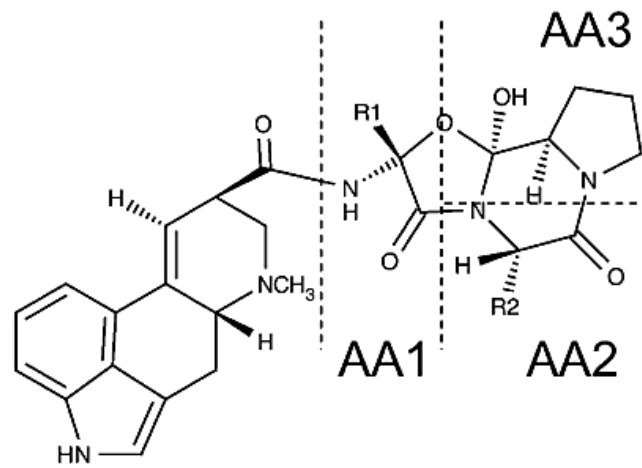
Cyklická část tripeptidu vzniká reakcí α -hydroxyamino kyseliny sousedící s kyselinou lysergovou, ke které je připojena karboxylová skupina prolinu. Ergopeptiny mají L-prolin v oblasti AA3 a variabilita ergopeptinů je tedy dána charakterem oblastí AA1 a AA2 (obr. 15). Ergopeptiny lze rozdělit do čtyř podskupin na základě rozdílných aminokyselin v oblasti AA1: ergotaminy (AA1: alanin), ergoxiny (AA1: kyselina α -aminomáselná), ergotoxiny (AA1: valin) a ergoaniny (AA1: isoleucin) (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017). Podrobnější rozdělení dle aminokyselin je uvedeno v následující tabulce (tab. 3).

Druhy v rámci rodu *Claviceps* se liší schopností produkovat různé typy námelových alkaloidů. Pouze několik málo druhů je schopno produkovat ergopeptidy jako konečné produkty biosyntetické dráhy. Hlavním producentem ergopeptidů je *Claviceps purpurea*. V menší míře lze tyto složité alkaloidy nalézt také u *Claviceps africana*, která produkuje dihydro- α -ergosin (Hulvová *et al.* 2013).

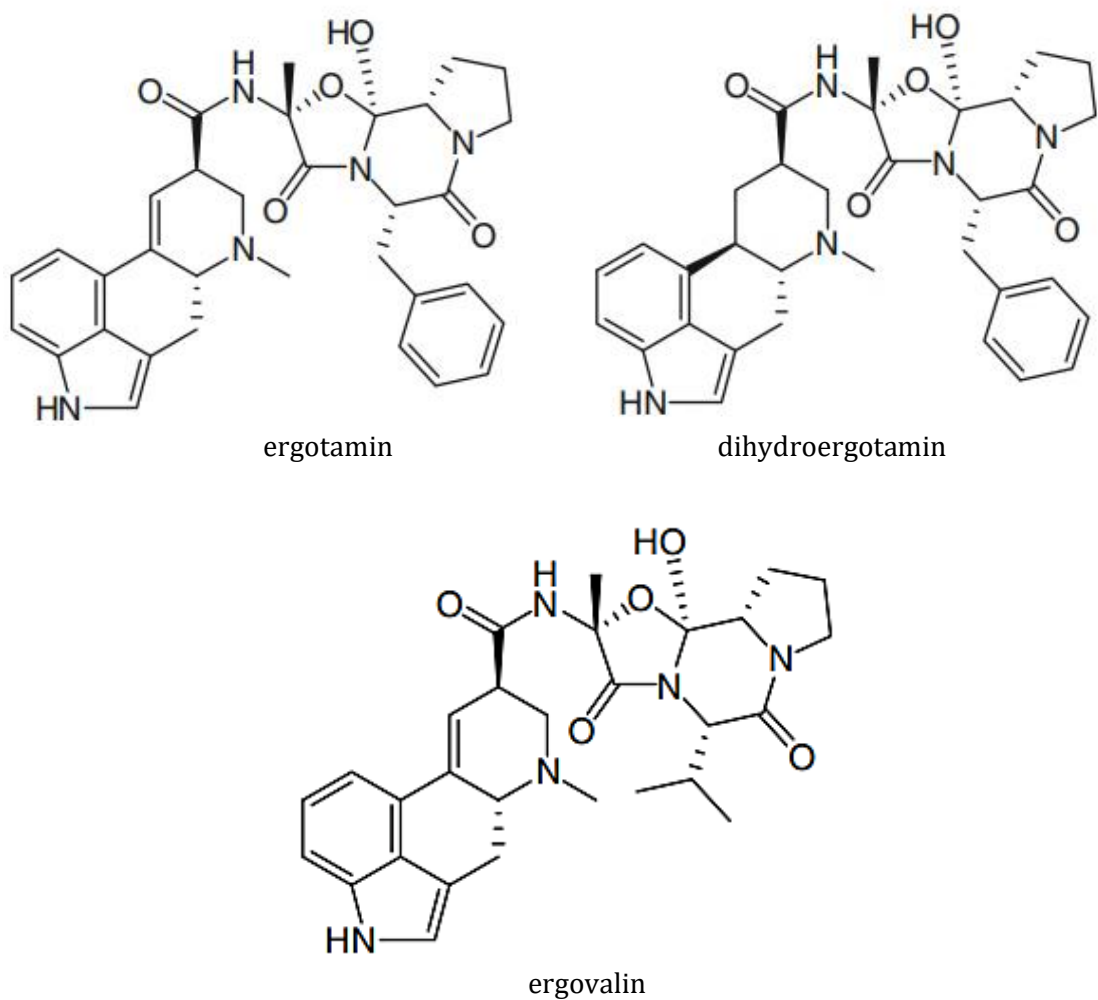
Deriváty ergopeptidů jsou např. ergopeptin, dihydroergotamin a ergovalin (obr. 16). Nejdůležitějším zástupcem je ergotamin, který produkuje *Claviceps purpurea* jako hlavní námelový alkaloid. Zatímco ergotamin a jeho polo-syntetický derivát dihydroergotamin mají klinické využití při léčbě několika onemocnění, ergovalin se podílí na toxikózách hospodářských zvířat (Bräse *et al.* 2013).



Obr. 14: Společná struktura ergopeptidů (Bräse *et al.* 2013)



Obr. 15: Oblasti AA1, AA2 a AA3 v ergopeptidech (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017)



Obr. 16: Deriváty ergopeptidů (Bräse *et al.* 2013)

Tab. 3: Rozdělení ergopeptidů podle struktury (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017)

R1				
	alanin	kys. α -aminomáselná	valin	izoleucin
R2	ergotaminy	ergoxiny	ergotoxiny	ergoaniny
valin	ergovalin	ergonin	ergokornin	β - α -ergoanin
leucin	α -ergosin	α -ergoptin	α -ergokryptin	
izoleucin	β -ergosin	β -ergoptin	β -ergokryptin	
fenylalanin	ergotamin	ergostin	ergokrystin	
kys. α -aminomáselná	ergobin	ergobutin	ergobutyryn	
alanin	ergoalanin			

3.3.5 Ergopeptamy

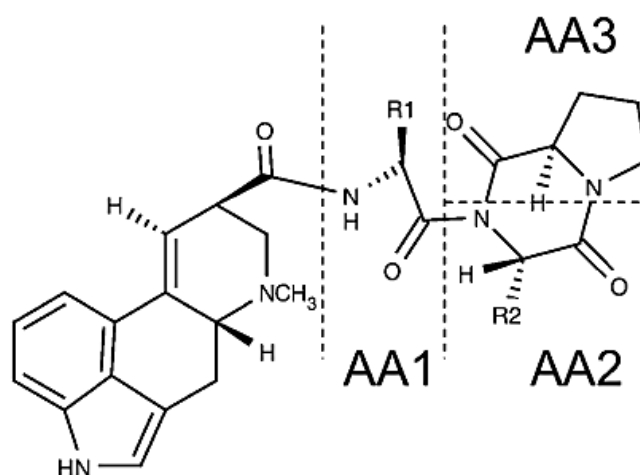
Složení ergopeptamů je podobné struktuře ergopeptinů s tím rozdílem, že L-prolin v oblasti AA3 je nahrazen D-prolinem a tripeptidový řetězec ergopeptamů je necyklický (obr. 17). Prvním izolovaným ergopeptamem byl ergokristam (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

Tato skupina alkaloidů peptidového typu byla původně nalezena v malém množství v některých kmenech doprovázejících ergopeptiny. (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017). Později bylo zjištěno, že ergopeptamy převažují v některých divokých travách v Norsku, které byly infikovány *Claviceps* spp. Mezi tyto trávy patří psárka kolénkatá (*Alopecurus geniculatus*), třtina rákosovitá (*Calamagrostis arundinacea*), třtina nachová (*Calamagrostis purpurea*), srha laločnatá (*Dactylis glomerata*), metlice trsnatá (*Deschampsia caespitosa*), metlička křivolaká (*Deschampsia flexuosa*), pýr plazivý (*Elytrigia repens*), bezkolenec modrý (*Molinia caerulea*), chrastice rákosovitá (*Phalaris arundinacea*) a bojínek luční (*Phleum pratense*) (Uhlig *et Peterson* 2008).

Ergopeptamy jsou považovány za prekurzory v biosyntéze námelových alkaloidů ergopeptinů (Bräse *et al.* 2013). Podobně jako ergopeptiny lze ergopeptamy rozdělit do čtyř podskupin na základě typu AA1: ergotamamy (AA1: alanin), ergoxamy (AA1: kyselina α -aminomáselná), ergotoxamy (AA1: valin) a ergoanamy (AA1: isoleucin) (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017). Podrobnější rozdělení ergopeptamů podle struktury je uvedeno v následující tabulce (tab. 4).

Tab.4: Rozdělení ergopeptamů podle struktury (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017)

R1				
	alanin	kys. α -aminomáselná	valin	izoleucin
R2	ergotamamy	ergoxamy	ergotoxamy	ergoanamy
valin	ergovalam	ergonam	Ergokonam	α - β -ergoanam
leucin	α -ergosam	α -ergoptam	α -ergokryptam	
izoleucin	β -ergosam	β -ergoptam	β -ergocryptam	
fenylalanin	ergotamam	ergostam	ergokristam	

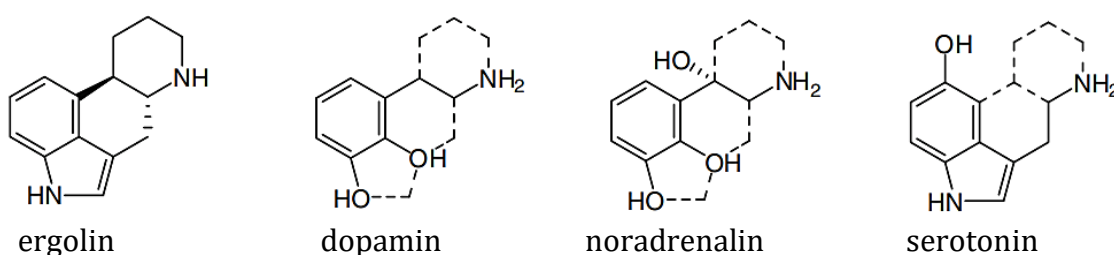


Obr. 17: Necyklická tripeptidová struktura ergopeptamů (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017)

4. Farmakologické využití námelových alkaloidů

4.1 Biologická aktivita

Sloučeniny odvozené od ergolinu mají nejrozsáhlejší spektrum farmakologických účinků ze všech přírodních sloučenin (Keller *et* Tudzynski 2002). Účinky námelových alkaloidů jsou především reakce zprostředkované neurotransmitery jako je např. noradrenalin, serotonin nebo dopamin. Je to dáno strukturní podobností těchto neurotransmiterů s tetracyklickým systémem ergolinu (obr. 18) (Tudzynski *et* Neubauer 2014). Struktura neurotransmiterů dobře zapadá do kruhového systému kyseliny D-lysergové (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).



Obr. 18: Chemická podobnost ergolinu s neurotransmitery (Bräse *et al.* 2013)

Substituenty připojené ke karboxylové skupině kyseliny lysergové určují způsob a intenzitu interakce s receptory (Tudzynski *et* Neubauer 2014). Způsob interakce je buď agonistický, antagonistický nebo ve dvojí roli jako parciální antagonist a agonista (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

Antagonista je taková látka, která zabrání působení původní látky, tedy působí proti účinku jiné látky. Například LSD je antagonist serotoninu. Molekuly LSD se navážou na serotoninové receptory v mozku a vyvolají tak jiné účinky, než by způsobil serotonin. LSD se naváže na místa původně určená pro serotonin (Národní zdravotnický informační portál 2022).

Agonista je taková látka, která svým působením připomíná účinky přirozené látky, např. neurotransmiteru. Naváže se na specifický receptor, který aktivuje. Existuje například agonista dopaminu, který se naváže na dopaminové receptory a napodobuje jeho účinek (Národní zdravotnický informační portál 2022).

4.2 Terapeutické využití

Některé specifické druhy námelových alkaloidů slouží jako základní surovina pro výrobu různých léčebných látek. Například k léčbě migrény, Parkinsonovy choroby, hypertenze a různých sexuálních onemocnění. Mezi hlavní farmaceutické účinky námelových alkaloidů patří stimulace hladkého svalstva, centrální sympatolytická aktivita a periferní α 1-adrenergní blokáda (Hulvová *et al.* 2013).

Peptidové námelové alkaloidy neboli klaviny mají obvykle vysokou afinitu k α -adrenergním receptorům, zatímco deriváty kyseliny D-lysergové vykazují vysokou afinitu k serotoninovým receptorům (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

Většina léčivých přípravků na bázi amidů kyseliny lysergové je vytvořena ze zásob této kyseliny, které se získávají rozsáhlým polním pěstováním a fermentací. Roční zisk tak může činit 10 000–15 000 kg stavební hmoty. Následnými amidovými vazbami, elektrofilními aromatickými substitucemi nebo alkylačními protokoly se získávají požadované pokročilé farmaceutické složky (Tasker *et Wipf* 2020).

Hlavní nevýhodou přírodních námelových alkaloidů je nedostatečná selektivita pro každý jednotlivý 5-HT receptor. Tato nevýhoda podnítila vývoj polo-syntetických serotonergních ligandů, které jsou více selektivní (Hulvová *et al.* 2013).

4.2.1 Účinky námelových alkaloidů

Působení námelových alkaloidů lze rozdělit na přímé a nepřímé periferní účinky a také na centrální nervové účinky. Uterotonický účinek a vazokonstrikce se řadí mezi přímé periferní účinky. Do nepřímých periferních účinků patří antagonismus serotoninu nebo adrenergní blokáda a mezi centrální nervové účinky lze zařadit vyvolání hypotermie, vomitus nebo například kontrolování sekrece hormonů hypofýzy. Přírodní ergotové alkaloidy mají ve větší či menší míře výše popsané účinky, v závislosti na substituentech, které jsou připojeny ke karboxylové skupině na C8 kruhového systému kyseliny D-lysergové (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

Stimulace hladkého svalstva je nejzřetelnější jako vazokonstrikce a kontrakce dělohy. Vzhledem k tomu, že námelové alkaloidy jsou agonisty dopaminových receptorů, lze některé z nich použít jako inhibitory uvolňování prolaktinu a také jako anti-Parkinsonika. Jedná se například o bromokriptin, kabergolin či pergolid (Hulvová *et al.* 2013).

Mnoho námelových alkaloidů také působí pozitivně proti migréně, mají tzv. protimigrenózní účinky, které jsou umožněny interakcemi se serotoninovými receptory neboli 5-HT receptory. První sloučeninou používanou k léčbě této poruchy byl ergotamin. Ergotové alkaloidy také interagují s α_1 -adrenoceptory, které zprostředkovávají cévní kontraktilitu (Hulvová *et al.* 2013).

Obecně mají přírodní ergopeptiny především vazokonstrikční a sympatolyticko-adrenolytické účinky, a to díky své vysoké afinitě k adrenergním receptorům. Modifikace postranních řetězců však může mít drastické účinky. Například jednoduchý derivát dihydroergotamin je přednostně používán k léčbě migrény, protože jeho adrenolytický účinek je zvýšen a současně se snižuje jeho vazokonstrikční efekt ve srovnání s přirozeným působením ergotaminu (Tudzynski *et Neubauer* 2014).

4.3 Reprezentativní léčivé látky

4.3.1 Ergotamin

Ergotamin patří do skupiny ergopeptidů a působí především jako vazokonstrikční látka. V roce 1921 byl uveden na trh společností Sandoz jako první námelový alkaloidní léčivý přípravek. Tento léčivý přípravek je stále na trhu jako lék na předpis a nejčastěji se používá k léčbě akutních migrén a klastrových bolestí hlavy (Tasker *et Wipf* 2020).

Ergotamin se obvykle podává v dávce s kofeinem, protože tato kombinace může zvýšit absorpci ergotaminu a posílit kontrakci cév. Proto mají tablety s ergotaminem a kofeinem lepší účinek na časnou fázi migrény, ale nejsou vhodné pro dlouhodobé podávání kvůli svým nežádoucím účinkům (Ma *et al.* 2018).

Účinek námele na děložní svalstvo je podobný jako u hypofýzy. Působí přímo na děložní svalovinu ale silněji a s trvalejšími účinky. Těhotná děloha je na ergot citlivější. Ergotamin patří mezi účinné látky, které velmi silně ovlivňují kontrakci dělohy a také zvyšují její napětí (Ma *et al.* 2018).

Ergotamin může také způsobit kontrakci periferního cévního hladkého svalstva a hypertenzi v důsledku vazokonstrikce, a nakonec vyvolat kompenzační bradykardii. Ergot má menší účinek na srdce než na cévy, ale při poklesu srdeční

frekvence, může zvýšit srdeční kontraktilitu. Vysoká dávka ergotaminu může poškodit endotelové buňky cév, což následně vede ke gangréně (Ma *et al.* 2018).

Ergotaminem může být také ovlivněn nervový systém. Tato látka dokáže účinně blokovat adrenergní receptory a zvrátit účinek adrenalinu, aniž by zabránila uvolňování sympatických neurotransmiterů. Nízká dávka stimuluje mozek, například zpomaluje srdeční frekvenci, dýchání a křeče. Zatímco vysoká dávka způsobuje smrt v důsledku opožděné paralýzy. Ergotamin také zesiluje sedativní a hypnotické účinky např. u morfinu a metadonu (Ma *et al.* 2018).

4.3.2 Dihydroergotamin

Dihydroergotamin patří do skupiny ergopeptidů a jde o jednoduchý derivát ergotaminu (Tudzynski *et Neubauer* 2014). Ergotamin se v minulosti používal k léčbě migrény již od středověku, ale je omezen špatnou snášenlivostí. Vedlejší účinky mohou být nevolnost, zvracení a ovlivnění kardiovaskulárního systému. Proto byly učiněny pokusy o syntézu sloučeniny se stejnou účinností, ale s menšími obavami o bezpečnost. Dihydroergotamin byl syntetizován v roce 1943 (Silberstein *et al.* 2019).

Dihydroergopeptidy mají zvýšený adrenolytický účinek a snížený vazokonstrikční účinek, proto je tato látka přednostně používána k léčbě migrény místo ergotaminu (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017). Byl schválen v roce 1946 jako jeden z prvních léků poválečného období a dodnes je volbou pro léčbu akutních migrén, *status migrenosus* a klusterové bolesti hlavy (Silberstein *et al.* 2019).

Vzhledem k tomu, že perorální podání dihydroergotaminu je ve střevě značně metabolizováno, musí být podáván neorální cestou. Buď intravenózně nebo ve formě nosního spreje. Ovšem schválená formulace nosního spreje vykazuje nízkou dostupnost a vysokou variabilitu, která způsobuje terapeutické problémy jako například nepředvídatelnou klinickou odpověď či nežádoucí účinky (Silberstein *et al.* 2019).

Zároveň téměř 50 % pacientů s akutní migrénou trpí častou nevolností, která přispívá k zátěži migrény a vede k obavám z užívání jakýchkoli perorálních léků během záchvatu. Proto se tento lék podává převážně intravenózní cestou, kdy poskytuje rychlou a trvalou úlevu (Silberstein *et al.* 2019).

4.3.3 Ergometrin

Ergometrin patří do skupiny ergoamidů, jde o jednoduchý derivát kyseliny lysergové. Může se mu také říkat ergonovin nebo ergobasin. Nejznámějším farmakologickým účinkem je kontrakce dělohy. Námelové alkaloidy jako ergotamin a ergometrin byly poprvé oficiálně použity v porodnictví. Později bylo prokázáno, že ergometrin je aktivnější a méně toxický než ergotamin (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

Jako uterotonikum se tedy ergometrin používá především k prevenci a léčbě děložního krvácení, které je způsobeno slabou nebo nedostatečnou kontrakcí dělohy po porodu či potratu. Používá se také při neúplném zotavení dělohy po porodu, aby se urychlilo její hojení. Z celé řady účinných látek obsažených v námelu má nejsilnější účinek na dělohu ergonovin, následovaný ergotaminem (Ma *et al.* 2018).

K léčbě poporodního krvácení se spolu s přirozeně se vyskytujícím ergonovinem, používá také jeho syntetický derivát methylergonovin. Dávka je obvykle 200–500 µg, což je méně než halucinogenní dávka 2 mg. Vzhledem k tomu, že námelové alkaloidy mají v lidském těle obecně krátký poločas rozpadu, podávají se tyto léky v několika malých dávkách v krátkém časovém období (Tasker *et Wipf* 2020).

Poporodní krvácení způsobuje celosvětově až jednu pětinu úmrtí rodiček. Používání těchto profylaktických uterotonik během třetí fáze porodu, může snížit mateřskou úmrtnost (Tasker *et Wipf* 2020).

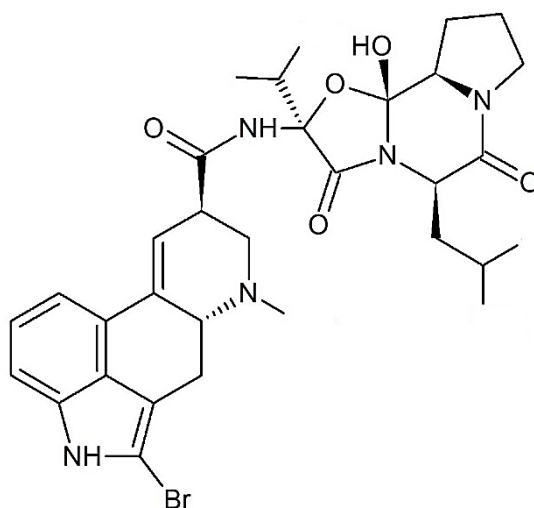
4.3.4 Bromokriptin

Bromokriptin je polo-syntetický námelový derivát ergokriptinu, který má výrazné dopaminergní účinky. Bromováním ergokriptinu vzniká 2-bromergokriptin, který silně zvyšuje agonistickou aktivitu dopaminu (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017).

Bromokriptin (obr. 19) je předepisovaný například k léčbě nádorů hypofýzy či karcinomu prsu, Parkinsonovy choroby a cukrovky 2. typu. Slouží jako agonista dopaminových receptorů a několika serotoninových receptorů. Jako léčivo je předepisován u Parkinsonovy nemoci z toho důvodu, že má vysokou afinitu k dopaminergním receptorům (Arroyo-Manzanares *et al.* 2017, Tasker *et Wipf* 2020).

Bromokriptin se také používá jako inhibitor prolaktinu, který hraje klíčovou roli v patogenezi u peripartální kardiomyopatie. Toto onemocnění se rozvíjí ke konci těhotenství (Kumar *et al.* 2022).

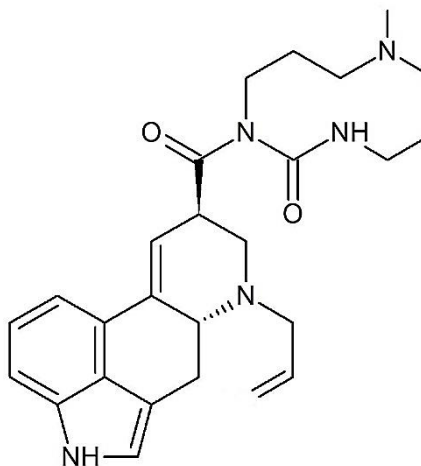
Na druhou stranu opakovaná a dlouhodobá konzumace ergotalkaloidních léčivých přípravků, které jsou schváleny Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv, je spojena s četnými komplikacemi a příznaky podobnými ergotismu. Například při dlouhodobějším užívání 40 mg/den bromokriptinu se může rozvinout skleredém dolních končetin, progresivní dušnost či anasarka. Po jeho vysazení by měly však všechny příznaky ergotismu vymizet (Tasker *et Wipf* 2020).



Obr. 19: Bromokriptin (Keller *et* Tudzynski 2002, upraveno Toman 2022)

4.3.5 Kabergolin

Kabergolin (obr. 20) je agonista dopaminových receptorů a má podobné účinky jako bromokriptin. Léčebně se používá především k potlačení laktace, u časných stadií Parkinsonovy choroby a hyperprolaktinemie (Tasker *et Wipf* 2020). Kabergolin se po perorálním podání rychle a úplně vstřebává, proto se vyrábí v podobě tablet. Nežádoucí účinky tohoto léku mohou být nevolnost, únava, bolest hlavy, halucinace a dyskineze (Davies 2007).



Obr. 20: Kabergolin (Keller *et* Tudzynski 2002, upraveno Toman 2022)

4.3.6 Methysergid

Methysergid byl syntetizován z kyseliny lysergové přidáním methylové skupiny a butanolamidové skupiny. Tím vznikla sloučenina se selektivitou a vysokou účinností jako inhibitor serotoninu. Na základě možného zapojení serotoninu v záchvatech migrény, byl methysergid zaveden v roce 1959 společností Sicuteri jako preventivní lék proti migréně (Koehler *et* Tfelt-Hansen 2008).

Klinický účinek byl často vynikající, ale později bylo zjištěno, že po dlouhodobějším užívání způsobuje retroperitoneální fibrózu. V důsledku toho se používání léku u migrény značně snížilo, ale stále byl používán jako antagonist serotoninových receptorů v experimentálních studiích (Koehler *et* Tfelt-Hansen 2008). Jako lék první volby se již nedoporučuje (Tasker *et* Wipf 2020).

4.3.7 Dihydroergotoxin

Dihydroergotoxin, známý také jako ergoloid, je směs ergokristinu, ergokriptinu a ergokorninu (Tasker *et* Wipf 2020). Je to α -adrenergní blokátor a také má určitou afinitu k dopaminergním a serotoninovým receptorům (Cheng *et al.* 2018).

Používá se k léčbě neurodegenerativních poruch souvisejících s věkem, jako je například demence a Alzheimerova choroba. Podávají se dávky menší než 1 mg, které se mohou užívat po dobu až 6 měsíců (Tasker *et* Wipf 2020).

V jedné studii bylo také zjištěno, že je dihydroergotoxin bezpečný a účinný při léčbě sialorey. Mnoho pacientů s Parkinsonovou chorobou trpí právě sialoreou. Sialorea se často léčí anticholinergiky a botulotoxinem, ale některé nežádoucí účinky omezují

použití těchto léčebných postupů. Při použití dihydroergotoxinu nebyly zjištěny žádné významné nežádoucí účinky (Cheng *et al.* 2018).

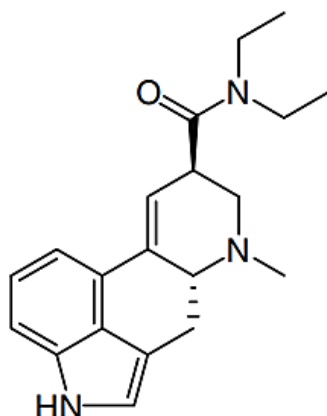
4.3.8 Diethylamid kys. lysergové (LSD)

Diethylamid kyseliny lysergové neboli LSD (obr. 21) patří do skupiny ergoamidů a je to polo-syntetický námelový alkaloid (Bräse *et al.* 2013). LSD vzniklo v roce 1938. Syntetizoval ho švýcarský chemik Albert Hoffmann z námelových alkaloidů v laboratořích firmy Sandoz. Později se mu také přezdívalo otec LSD (Zlateva *et al.* 2019).

LSD je klasifikováno jako droga, psychoaktivní látka, halucinogen a entheogenní látka pro šamanské, mystické a náboženské účely (Zlateva *et al.* 2019). Jde bezpochyby o jednu z nejznámějších nepřirodních sloučenin, která byla původně vyvinuta pro léčbu různých psychiatrických poruch. Vzhledem k tomu, že diethylamid kyseliny lysergové je velmi silně halucinogenní, je tato sloučenina zakázána. Je zakázáno ji vyrábět, kupovat, přechovávat, zpracovávat nebo distribuovat (Bräse *et al.* 2013).

Diethylamid kyseliny lysergové se používá v psychiatrickém a psychologickém výzkumu a zkoumá se jako potenciální léčba zdravotních a psychiatrických poruch, jako je například deprese, úzkost a také klusterové bolesti hlavy. Budoucí lékařské využití LSD bude záviset na jeho bezpečnosti a účinnosti u těchto konkrétních poruch. Moderní údaje o jeho bezpečnosti zatím chybí nebo jsou dostupné jen z malých studií (Holze *et al.* 2021).

Rozmezí let 1960–1980 bylo známo jako období hippies. Z velké části se o ně zasloužili psychiatři Timothy Leary a Stanislav Grof, kteří se stali popularizátory LSD. Tito vědci viděli v LSD jakýsi magický elixír, který rozšiřuje vědomí. LSD je spojováno se skupinami, které nesouhlasí s převládající kulturní a politickou situací (Zlateva *et al.* 2019).



Obr. 21: Diethylamid kyseliny lysegové neboli LSD (Bräse *et al.* 2013)

Lze ho užívat požitím, šňupáním nebo intravenózním podáním. Jednotlivé dávky se mohou pohybovat v rozmezí 100–500 µg. Nejběžnějším způsobem expozice je perorální podání ve formě práškového LSD. Je možné jej také užít ve formě želatiny. Jeden čtvereček želatiny obvykle obsahuje 50–150 µg LSD (Zlateva *et al.* 2019).

Nízká dávka je 20-75 µg, dávka vyvolávající obvyklé účinky je 50-150 µg, silná dávka je 150-400 µg a velmi silná dávka je nad 400 µg. Smrtelná dávka činí 12 000 µg. Účinky při dávce 100 µg LSD začínají přibližně po 20 až 40 minutách, průměrná doba trvání účinků je asi 8 hodin. Účinky při dávce 200 µg začínají také asi po 20 minutách, průměrná doba trvání účinků je asi 11 hodin. Nejvyšší účinky jsou pozorovány v průměru ve druhé hodině po podání (Zlateva *et al.* 2019).

LSD může vyvolat tyto následující účinky. Rychlou změna emocí jako jsou euforie, štěstí, strach, hněv, smích a podráždění. Změny ve vnímání času a prostoru, prožitek osvobození z pout ega a reality. Už při středních dávkách lze pozorovat barevné halucinace a splývání objektů. Mohou také nastat případy zcela reálných halucinací. Jde například o proud hrozivých halucinací, které člověk považuje za skutečné, a nad kterými nemá kontrolu. To vyvolává záchvaty paniky a strachu. Mezi další možné účinky na centrální nervový systém patří snížená schopnost myslet, posuzovat a změny v chování (Zlateva *et al.* 2019).

Fyzické příznaky z použití LSD mohou být zvýšený krevní tlak, tachykardie, hypertermie, pocení, svalová nekoordinovanost a křeče. U některých osob se také může objevit zvýšené slinění, nauzea, závratě, točení hlavy a kašel. Objevuje se také

zčervenání obličeje, zimnice, příliv tělesné energie a zostření smyslů (Zlateva *et al.* 2019).

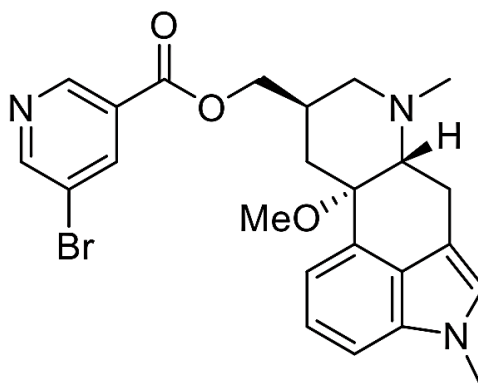
Syntetická varianta LSD je považována za bezpečnou v dávkách 50–200 µg. Byly zaznamenány případy, kdy lidé užívající vysoké dávky LSD, spáchali během psychotických zážitků sebevraždu. Příčinou byly zřejmě hrozivé halucinace. Byla také hlášena smrt v důsledku kardiovaskulárního kolapsu a extrémní hypertermie (Zlateva *et al.* 2019).

Diethylamid kyseliny lysergové byl v roce 1965 uznán za kriminální drogu. Na počátku 70. let 20. století byl zakázán ve většině zemí (Zlateva *et al.* 2019).

4.3.9 Nicergolin

Nicergolin (obr. 21) je polo-syntetický derivát ergolinu, který byl syntetizován na konci 60. let 20. století. Poprvé byl schválen v Itálii v roce 1972 a v následujících letech ve většině evropských zemí, také v Latinské Americe a Japonsku. Lék byl široce používán pro léčbu kognitivních, afektivních a behaviorálních poruch u starších pacientů s demencí (Winblad *et al.* 2000).

Léčiva podobná námelu mohou vykazovat méně významné vedlejší účinky než přírodní námelové alkaloidy. Takovým příkladem je nicergolin, který se běžně podává pacientům v dávkách 30–60 mg/den. Stále se používá k léčbě demence, a dále také například cévních onemocnění a poruch rovnováhy. Nežádoucí účinky jsou přisuzovány aktivitě na centrální nervovou soustavu, ale jsou obvykle velmi mírné ve srovnání s jinými námelovými léčivy a po ukončení léčby rychle odeznívají (Tasker *et Wipf* 2020).



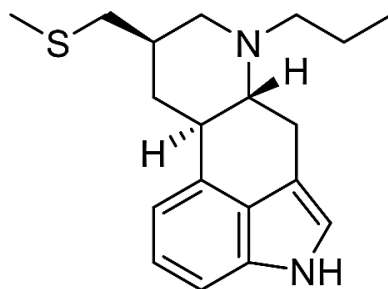
Obr. 22: Nicergolin (Tasker *et Wipf* 2020)

Nicergolin vykazuje také velmi silný adrenolytický účinek, proto je vynikajícím blokátorem α_1 -adrenoreceptorů. Používá se i jako antihypertenzivum a vasodilatátor (Keller *et* Tudzynski 2002).

4.3.10 Pergolid

Pergolid (obr. 23) je agonista dopaminových receptorů, který se používal k léčbě Parkinsonovy choroby. V roce 2007 byl ale stažen z humánního použití na základě několika studií, které dávaly do souvislosti onemocnění srdečních chlopní právě s užíváním pergolidu. Zjistilo se, že aktivuje fibroblasty chlopní, což způsobuje tvorbu kolagenu vedoucí k ztluštění chlopně. Onemocnění chlopní se nazývá valvulopatie (Tasker *et* Wipf 2020).

Výsledky studií také ukázaly, že pokud pacienti dostávali pergolid v dávkách menších jak 5 mg/den, tak u nich nedošlo k ztluštění chlopní v průběhu 2–115 měsíců. Tato nízká dávka pergolidu u většiny případů účinně léčila Parkinsonovu chorobu v raném stádiu. Ovšem těžší případy vyžadovaly už dávky větší jak 5 mg/den a způsobovaly valvulopatii, což vedlo k vysazení tohoto léku z trhu. Stále je však k dispozici pro použití u zvířat a často je používán k léčbě endokrinních onemocnění u starších koní (Tasker *et* Wipf 2020).



Obr. 23: Pergolid (Tasker *et* Wipf 2020)

5. Toxické účinky

Otrava způsobená konzumací potravy, která je napadena námelem, se nazývá ergotismus. Jedná se o celosvětově rozšířené onemocnění, které vzniká požitím sklerocií převážně parazitické houby *Claviceps purpurea* (Gupta 2019). Ergotismus u lidí a skotu způsobují ale i některé další druhy rodu *Claviceps* (Belser-Ehrlich *et al.* 2012). Jde tedy o mykotoxikózu. Tyto sklerocia nahrazují zrno nebo semeno u žita a jiných drobných plodin. Jako jsou píce, kostřavy, obilniny. Sklerocia jsou podlouhlá, tvrdá a černá. Mohou obsahovat různá množství námelových alkaloidů, z nichž některé jako například ergotamin nebo ergonovin jsou farmakologicky velice významné (Gupta 2019).

5.1 Ergotismus

Námel se stal skutečnou hrozbou pro člověka v oblastech, kde bylo hlavním zdrojem potravy žito, což byla právě středověká Evropa. Přestože se námel může také vyskytovat v klasech ječmene, ovsa a pšenice, největší endospory se vyvíjejí v žitných klasech. Za příčinu vypuknutí nevysvětlitelných epidemií ve středověku je tedy považován námel, i když je obtížné tyto epidemie popsat současnými lékařskými termíny. Mezi příznaky patřily hromadné hysterie a psychózy, které zesiloval všudypřítomný pocit ohrožení z trestu nebo strachu ze satanského zásahu (Grzybowski *et al.* 2021).

K výrobě kvalitního chleba se používalo především žito, proto byla příčinou epidemií konzumace kontaminovaného žitného chleba houbou *Claviceps purpurea*. Pokud byl chléb připraven bez odstranění černého námelu, objevily se epidemie ergotismu, což mělo za následek gangrénu končetin, poruchy funkce centrálního nervového systému a nakonec smrt. V době hladomorů velmi často epidemie ergotismu nabývaly na síle, jejich symptomy se mohly až zdvojnásobit, jelikož byl námel také sbírán kvůli hladu (Van Dongen *et de Groot* 1995).

První zprávy rozeznávaly dvě hlavní formy klinického ergotismu: gangrenózní a křečovitý neboli konvulzivní. Ve Francii a dalších evropských zemích na západ od Rýna, propukal obvykle ergotismus v gangrenózní formě, zatímco ve střední a východní Evropě a ve Skandinávii, byly obvykle epidemie konvulzivního

charakteru (Eadie 2003). To naznačuje, že se složky a koncentrace námelových alkaloidů mohou v jednotlivých ohniscích nákazy lišit (Belser-Ehrlich *et al.* 2012).

Obě formy se v menší míře překrývaly, když se vyskytly současně u téhož jedince. Zpočátku se předpokládalo, že jsou způsobeny různými chemickými činiteli z různých druhů hub, ale tato hypotéza se ukázala jako nesprávná (Lee 2009).

Lékařští historici se nyní domnívají, že ergotismus mohl stát za projevy chování pozorované už ve středověku, jako jsou například psychózy a křeče, které se často vyskytovaly v masovém měřítku. Většina děsivých a nevysvětlitelných epidemií byla ve skutečnosti způsobena otravou námelem (Grzybowski *et al.* 2021).

V současné době je ergotismus celkem vzácným onemocněním, které je obvykle způsobeno ergotaminem a vede k periferní ischemii (Eadie 2003).

5.1.1 Příznaky

Ergotismus je charakterizován cévními, neurologickými a endokrinními příznaky, které jsou způsobeny toxickými alkaloidy, jejichž kostrou je kyselina lysergová. Dále také způsobují křečovitě a smyslové neurologické poruchy, zúžení cév, gangrénu končetin a změny neuroendokrinní kontroly přední hypofýzy (Hoerr 2019).

Symptomy ergotismu se mohou obecně klasifikovat na čtyři typy: křečovitě, gangrenózní, gastrointestinální neboli enteroergické a hypertermické (Belser-Ehrlich *et al.* 2012).

Enteroergotismus je způsoben převážně námelovými alkaloidy ze skupiny klavinů. Mezi typické symptomy patří zvracení, nevolnost a záchvaty. Byl poprvé popsán v Indii a je způsoben *Claviceps fusiformis*. Ačkoli se týká střeva a zdůrazňuje především gastrointestinální účinky ergotismu, mezi příznaky patří také ospalost a závratě (Belser-Ehrlich *et al.* 2012).

Hypertermický ergotismus může způsobit *Claviceps purpurea*, *Claviceps africana*, *Claviceps cyperi* a *Claviceps sorghi*. Mezi tyto příznaky můžeme zařadit horečku, těžké dýchání, nadměrné slinění, čirý výtok z nosu a zrychlení metabolismu. Námelové alkaloidy, které způsobují tyto příznaky jsou ergotamin, ergosin a agroklaavin (Belser-Ehrlich *et al.* 2012).

Počáteční příznaky gangrenózní a konvulzivní formy jsou popisovány jako podobné. Po krátkém období nemoci, možná s některými gastrointestinálními příznaky, byl prvním projevem poruchy abnormální stav v končetinách, hlavně v nohách, který byl popisován jako pocit, jako by po kůži lezli mravenci. Poté se objevila lokální bolest končetin. Pokud porucha postoupila dál, klinické projevy se rozdělily na dvě odlišné formy (Eadie 2003).

5.2 Formy ergotismu

Ergotismus lze dle rozdělit na dva typy: konvulzivní (*Ergotismus convulsivus*) a gangrenózní (*Ergotismus gangraenosus*). Konvulzivní ergotismus se projevuje halucinacemi, paranoiou a periferními křečemi, zatímco gangrenózní ergotismus se projevuje ztrátou periferních vjemů, edémem, nakonec nekrózou a úplnou ztrátou postižené tkáně. Ve středověku byl gangrenózní ergotismus známý pod pojmem jako oheň svatého Antonína. Ve srovnání s konvulzivním ergotismem je jeho průběh zcela typický. Otrava námelem, bez ohledu na jeho typ, způsobuje zúžení cév. V případě ohně svatého Antonína toto zúžení způsobilo gangrénu v periferních částech těla, hlavně na rukou a nohou (Grzybowski *et al.* 2021).

Gangrenózní forma ergotismu je spojena se subakutním nebo chronickým požitím ergopeptinových alkaloidů. Konvulzivní forma je vzácná, není dobře zdokumentována a je pravděpodobně způsobena akutním požitím velké dávky sklerocií (Gupta *et al.* 2018).

V námelu se vyskytují 4 skupiny toxických alkaloidů. Proto má ergotismus značné množství příznaků a jeho diagnostika je obtížná, jelikož se některé symptomy nemusí projevit (Malíř *et al.* 2003).

Výsledky moderního studia epidemií ergotismu včetně drobných záznamů o jednotlivých případech ukazují, že mezi gangrenózní a konvulzivní formou není pevná hranice (Allen *et al.* 2020).

5.2.1 Gangrenózní forma

Tuto formu ergotismu způsobují převážně ergotoxiny a ergometrin, které jsou produkovány *Claviceps purpurea* (Belser-Ehrlich *et al.* 2012). Má určitý specifický průběh. Zpočátku si pacient stěžovali na celkovou malátnost, která byla doprovázena bolestmi jedné z končetin, obvykle šlo o lýtko. V průběhu několika týdnů noha nebo někdy také ruka otékala a zanítila se. Poté následovaly charakteristické prudké palčivé bolesti, které vystřelovaly skrz postižené končetiny, pravděpodobně neuropatického původu (Lee 2009).

Tyto bolesti byly ve středověku tak časté a specifické, že dostaly i speciální názvy, jako například oheň svatého Antonína nebo oheň svatého Martiala (Lee 2009). Oheň v názvu odkazuje na gangrénu a někteří lidé přirovnávali tento typ bolesti k popálení ohněm (Grzybowski *et al.* 2021). Lidé, kteří mluvili latinsky znali tuto bolest také jako *Sacer ignis*. Pocity horka a chladu se v končetině střídaly. Další fáze byla často signalizovaná tím, že končetina znecitlivěla a bolesti zmizely (Lee 2009).

Kůže se stávala na dotek studenou, byla namodralá či nafialovělá neboli lividní. Objevovaly se na ní červené puchýřky (Lee 2009). Nemocná část poté zčernala, nekrotizovala a vytvořila se gangréna. Tento jev byl někdy označován jako hniloba. Následně bez bolesti a bez značné ztráty krve odpadávaly prsty. Byly v podstatě mumifikované, jelikož v důsledku zúžení cév v nich neproudila krev (Grzybowski *et al.* 2021).

V těžkých případech se celý proces značně urychlil. Končetina se oddělovala v kotníku nebo až v koleni s jen s drobným krvácením. K oddělení nemocné části docházelo velmi často po banálním úderu (Lee 2009). Gangrenózní ergotismus nakonec vedl ke smrti (Grzybowski *et al.* 2021).

V některých případech docházelo ke ztrátě všech čtyř končetin a tito pacienti poté rychle onemocnění podleli. Na obrázku (obr. 24) lze vidět moderní případ gangrenózní formy, kdy se u pacienta po předávkování ergotaminem vyvinula oboustranná gangréna dolních končetin. Pacient naštěstí přežil, ale musely mu být pod kolena amputovány obě postižené končetiny (Lee 2009).



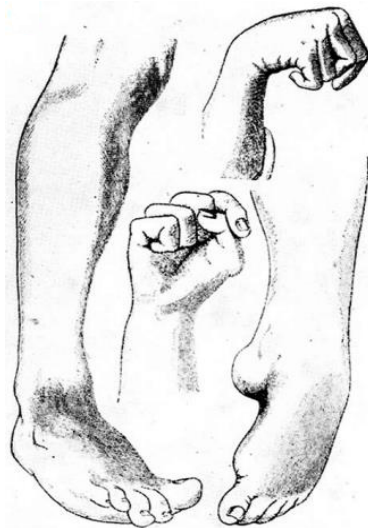
Obr. 24: Gangrenózní forma ergotismu (Lee 2009)

5.2.2 Konvulzivní forma

Stejně jako gangrenózní formu, tak i konvulzivní způsobují námelové alkaloidy *Claviceps purpurea*, tedy ergotoxiny a ergometrin (Belser-Ehrlich *et al.* 2012). První příznaky této formy ergotismu byly popsány jako tíha v hlavě a končetinách, s mírným průjmem. Dalšími projevy byla necitlivost v končetinách, která byla doprovázena svěděním. Tento symptom byl přirovnáván k mravencům běhajícím pod kůží, proto se tomu také může říkat mravenčení. Pacienti mohli pociťovat také jakési bodavé bolesti, které přirovnávali ke špendlíkům a jehlám v končetinách, naznačující poškození periferních nervů (Lee 2009).

V pozdější fázi onemocnění docházelo k záškubům malých svalových vláken, zejména ve svalech kolem úst a očí. V mírných případech onemocnění porucha v této fázi ustoupila. Při těžší otravě se syndrom prudce změnil a přecházel do křečového stádia (obr. 25). To se projevovalo jako křeče končetin a kontrakce obličejových svalů, hlasivek a bránice. Jazyk byl běžně pokousán či prokousnut a v některých případech zcela oddělen (Lee 2009).

Objevovaly se bolestivé křeče až celého těla. Pacienti často křičeli, silně se potili a měli sklon k prudkému dávení. V těžkém stavu nemohli spát a objevovaly se četné křeče, které směřovaly ke kómatu až smrti. U těžkých forem otravy byla popsána také demence, delirium a mánie. Někteří pacienti se však zotavili i z tohoto onemocnění, ale byly u nich poškozeny například oči, které vykazovaly rozšířené zornice a šedý zákal (Lee 2009).



Obr. 25: Konvulzivní forma ergotismu (Lee 2009)

Posmrtná vyšetření ukázala degeneraci lokalizovanou v zadních sloupcích míchy, ale také nerovnoměrné poškození mozkových hemisfér a středního mozku. Celková úmrtnost u konvulzivní ergotismu se pohybovala mezi 10–20 %, což je překvapivě nízká hodnota v době, kdy intenzivní péče a antikonvulzivní léky nebyly k dispozici (Lee 2009).

Podrobnější srovnání příznaků u gangrenózního a konvulzivního ergotismu je uvedeno v následující tabulce (tab. 5).

Tab. 5: Srovnání příznaků u gangrenózního a konvulzivního ergotismu (Van Dongen *et de Groot* 1995)

Gangrenózní forma	Konvulzivní forma
Potrat	Únava
Amenorea	Závratě
Selhání laktace	Parestezie
Vyčerpanost	Pocit mravenčení
Bolesti bederní páteře	Nevolnost/zvracení
Bolest lýtek	Pocit pálení
Nohy/ruce:	Křeče
Otoky	Flexe paží/rukou
Vezikuly	Paralýza
Záněty	Mánie
Střídavě horké nebo studené	Halucinace
Namodralé, černé	Poruchy vidění
Analgezie	Bludné šílenství
Gangréna	Psychózy
Amputace	Otupělost
Žloutenka	Katarakta
Těžký průjem	Smrt
Smrt	

5.3 Ohniska ergotismu

5.3.1 Raná historie

Jedny z prvních zemědělských osad vznikly v Mezopotámii v oblasti úrodného půlměsíce mezi řekami Eufrat a Tigris kolem roku 9000 př. n. l. V tomto období se začínaly pěstovat divoké trávy, které dávaly úrodu v podobě obilí z pšenice a žita. Rozvoj Asýrie a Babylónie byl značně ovlivněn stabilním dovozem těchto základních potravin. Nicméně trávy, a to zejména žito, mohly být už v této době kontaminovány houbou *Claviceps purpurea*, která vytváří v klasech námel neboli sklerocium (Van Dongen *et de Groot* 1995).

5.3.2 Starověk

První zmínka o námelu se pravděpodobně objevuje kolem roku 2500 př. n. l. na babylonské tabulce. Stojí na ní zmínka o ženách, které sbírají škodlivé trávy, a které byly vyhnány z města exorcisty (Allen *et* Sihanonth 2020). Další zmínka pochází z roku 600 př. n. l. a je na asyrské klínopisné tabulce. Námel je zde popisován jako škodlivá hniloba v obilném klasu (Van Dongen *et* de Groot 1995). Námel byl také popsán v jedné z Parsessových knih z roku 350 př. n. l. jako jedovatá tráva, která způsobuje ztrátu plodu u těhotných žen a krátce poté jejich smrt (Grzybowski *et al.* 2021).

První doložený záznam o ergotismu můžeme pravděpodobně najít ve zprávách od antického autora Thukydidy, který popisoval epidemii athénské či Thukydidova moru. Tato podivná epidemie propukla v Athénách v roce 430 př. n. l., kdy byly Athény obléhány Spartou během peloponéské války. O příčině neboli původci této epidemie se dodnes vedou spory (Nenadalová 2016). Mor, který byl popsán Thukydidem, můžeme podle písemných dokumentů přesně datovat. Proto je považován za jednu z prvních epidemií v lidských dějinách (Havlík *et* Machala 2006).

Epidemie, která se začátkem léta rychle rozšířila, byla mnohem smrtelnější než ostatní, se kterými se Thukydid setkal. Postižený si zpočátku stěžoval na prudké horko v hlavě, rýmu, oteklé a zanícené oči, hrdlo a jazyk, následované prudkým kašlem. Většina pacientů trpěla záchvatem prázdného dávení, které vyvolávaly prudké křeče. Příznaky byly dále doprovázeny intenzivním vnitřním žářem, extrémní žízní a průjmem. U postižených se také často vyskytoval jakýsi exantém neboli vyrážka. Thukydid ho popsal jako kůže, která není horká na dotek, jež získala načervenalou barvu a vyrážely z ní puchýře a vředy. Nicméně se však nevyjádřil jasně k rozložení vyrážky. Thukydid se také zmiňuje o ztrátě schopnosti používat končetiny u přeživších (Carmichael 1993). Onemocnění se vyskytovalo u lidí různého věku, pohlaví a národnosti (Littman 2009).

V následujících třech letech po roce 430 př. n. l. se většina lidí nakazila a zemřelo 75 000–100 000 lidí, tedy až 25 % obyvatelstva. I když athénský generál a historik Thukydid zanechal podrobný popis a svědectví o této epidemii, vědci a lékaři se navzdory tomu v posledních 100 letech nedokázali shodnout na identifikaci této

nemoci (Littman 2009). Předpokládalo se, že se jednalo pouze o epidemii moru, později bylo však předloženo několik hypotéz, které navrhují i jiná onemocnění (Carmichael 1993).

V moderní literatuře o athénském moru se do popředí dostaly na základě klinických příznaků dvě diagnózy. První diagnózou byly neštovice, u kterých se zdálo, že zahrnují téměř všechny Thukydidovy detaily. Druhou nejčastější retrospektivní diagnózou byl tyfus. Další možní kandidáti na identifikaci athénskému moru byly spalničky, dýmějový mor, sněť slezinná, a právě i ergotismus (Littman 2009).

Studium starověkého DNA začalo přinášet nové poznatky o starověkých epidemiích. V roce 2001 byl nalezen masový hrob, který pochází z období této epidemie. Profesoru Papagrigrakisovi z Athénské univerzity se podařilo z kosterních pozůstatků extrahovat starověký mikrobiální tyfus, tedy DNA bakterie *Salmonella enterica serovar Typhi*. Proto předpokládal, že pravděpodobnou příčinou morové epidemie v roce 430 př. n. l. byl tyfus (Littman 2009).

Je však předčasné, vyvozovat tento závěr. Od Hippokrata víme, že tyfus byl v Řecku s největší pravděpodobností endemický a přítomnost endemické nemoci nutně neznamená, že byla příčinou smrti. Dalším problémem je, že odběr vzorků byl velmi malý, pouze ze tří koster (Littman 2009).

Pokud šlo o epidemii ergotismu, tak toto tvrzení podporuje výskyt gangrény na končetinách obětí, které přežily. Jedná se o důležitý příznak, který není v souladu s ostatními diagnózami, ale podporuje právě diagnózu ergotismu (Carmichael 1993).

5.3.3 Středověk

První středověká zmínka o gangrenózním ergotismu může být pravděpodobně nalezena v *Annales Xantenses* z roku 857 n. l. Tato epidemie proběhla ve Francii. Ergotismus je v těchto letopisech popisován jako velká epidemie oteklých puchýřů a odporné hniloby. Lidé postižení touto nemocí měli ochablé a ztuhlé údy, které jim před smrtí odpadly (Van Dongen *et de Groot* 1995, Eadie 2003).

První doložená epidemie ergotismu vypukla v roce 944–945 n. l. ve francouzských městech jako jsou Akvitánie, Paříž, Limosínie, Pèrigord a Angoumois. Strašlivá

epidemie byla pojmenovaná *Mal des Ardents* neboli svatý oheň. Byla doprovázena erytémem, průjemem, zvracením, brněním a mučivým pocitem pálení, přirovnávaným k hoření končetin. Tyto bolesti často předcházely v křeče, poté v otupělost a šílené mánie. Proto jsou tyto epidemie někdy označovány jako tančící epidemie. Zahynulo až 40 000 lidí (Allen *et* Sihanonth 2020, Grzybowski *et al.* 2021).

V dějinách francouzského města Metz je zaznamenáno, že v roce 1001 zde řádl strašlivý mor, který kronikář nazval jako *Mal des Ardents*. Jednalo se o příšernou nemoc, která připravila několik lidí o ruce a nohy. V roce 1039 se opět dozvídáme, že jakési smrtelné pálení zahubilo bohaté i chudé, kteří měli znetvořené končetiny (Allen *et* Sihanonth 2020).

Dalším propuknutím ergotismu ve Francii mohla být epidemie roku 1089 v Lotrinsku. Byla popisovaná tak, že velké množství lidí postihla strašlivá nemoc, která způsobila, že se jejich končetiny staly černé jako uhlí a následně zemřeli nebo byli odkázáni na nešťastný život, protože přišli o ruce a nohy. O rok později propukla další epidemie, u které se poprvé použilo označení Oheň svatého Antonína (Allen *et* Sihanonth 2020).

Za vlády Ludvíka VI. v roce 1129 jsou v Paříži také záznamy o epidemii morové horečky s prudkým horkem a silnými bolestmi ve střevech, která v krátké době zachvátila až 14 000 lidí (Allen *et* Sihanonth 2020).

Celkem je ve Francii zaznamenáno šest velkých epidemií v 10. století, sedm v jedenáctém, deset ve dvanáctém a tři ve 13. století. Středověká řada ve Francii končí epidemií v roce 1373 (Allen *et* Sihanonth 2020).

Svatý, ke kterému se lidé modlili o ochranu proti ergotismu byl Antonín Veliký, známý také jako Antonín Opat nebo Antonín z Pouště. Narodil se v Egyptě v roce 251 a zemřel v roce 356. Podle životopisců byl již za svého života považován za světce a moudrého muže. Ve Francii se stal populárním patronem u lidí, kteří trpěli kožními chorobami. Věřilo se, že právě jeho přímělu vedla k zázračnému vyléčení ergotismu (Grzybowski *et al.* 2021).

Roku 1095 byla založena kongregace Špitálních Bratří svatého Antonína (*Canonici Regulares Sancti Antonii*). Jejich špitál stál v blízkosti kostela nedaleko Vienne, kde

byli ubytováváni pacienti s ergotismem, kteří se sem sjížděli z celé západní Evropy, zejména z Francie. Relikvie těla svatého Antonína byly přivezeny z Konstantinopole a umístěny do kostela, kde byly kropeny svěcenou vodou spolu s vínem a tento nápoj se následně podával nemocným. Kvůli dobrému ošetření, které bylo zároveň doprovázeno, poskytnutím nekontaminovaného chleba, se tyto špitály rozšířily po celé Evropě a začalo se jim říkat Antonínovy špitály (Van Dongen *et de Groot* 1995, Lee 2009).

Vzhledem k pocitu pálení v rukou a nohou bylo toto onemocnění také známé jako *ignis sacer* neboli svatý oheň a Oheň svatého Antonína. S léčbou ergotismu pomáhali mniši, stejně jako s léčbou malomocenství a syfilitidy. Místnosti lazaretu byly vyzdobeny červenými prvky, které symbolizovaly oheň a zanícené kožní léze. V této době byla hlavním lékem modlitba, doprovázená mastmi a balzámy z bylin, jako je např. verbena obecná, šalvěj či jitrocel (Grzybowski *et al.* 2021).



Obr. 26: Uctívání svatého Antonína trpícím *ignis sacer* (Allen *et Sihanonth* 2020)

5.3.4 Novověk

První domněnka, že příčinou epidemií ergotismu je pravděpodobně námel, se objevila v roce 1596, kdy v Hesensku a sousedním kraji propukla nemoc doprovázená křečemi a záchvaty. Po pečlivém prozkoumání všech pravděpodobných příčin se nakonec dospělo k závěru, že tato nemoc by mohla být způsobena užíváním žita infikovaného námelem (Allen *et Sihanonth* 2020).

Lékař Thuillier jako první upozornil na skutečnost, že je námel zodpovědný za onemocnění ergotismu, které tak silně zasáhlo oblast Sologne ve Francii v roce 1630. Poznamenal, že intenzita této nemoci byla v mnoha ohledech úměrná množství zkonsumovaného nakaženého obilí, a že žito je infikované námelem během vlhkého a chladného období. Toxicitu námelu prokázal na pokusech se zvířaty, a tím byl učiněn velký pokrok směrem k vyřešení příčin epidemií. Bohužel své výsledky nezveřejnil. Teprve v roce 1676 byly zveřejněny problémy epidemiologie a příčiny ergotismu (Van Dongen *et de Groot* 1995, Allen *et Sihanonth* 2020).

Oheň svatého Antonína byl poté velmi rozšířený v letech 1648, 1649 a 1675 ve Voightlandu a v letech 1660, 1670 a 1674 opět pustošil některé části Akvitánie, Sologne a oblast Gatinais (Allen *et Sihanonth* 2020).

Ergotismus se také vyskytoval ve Švýcarsku, kde v roce 1709 zachvátil Bern, Lucern a Curych. Tuto epidemii popsal Lange, který prováděl pokusy s napadeným obilím. Zmiňoval se o nesnesitelných bolestech, které gangrénu předcházely a doprovázely, a vysvětluje, že příčinou nemoci je námel, který nazývá *clavis seccalinus* (Allen *et Sihanonth* 2020).

Zpráva o této epidemii je zaznamenána v archivu opatství sv. Antonia ve Vienne. Popisuje, jak byly nešťastné oběti mučeny bolestmi po dobu šesti měsíců nebo déle, než je smrt zbavila utrpení. Lékaři v opatství také zmiňovali šířící bolest, která nesnesitelně spalovala postižené části těla mučivou bolestí, ačkoli se zdály být na dotek chladné. Gangréna byla popisována jako černá, suchá i hnisavá a byla doprovázena hrozným zápachem (Allen *et Sihanonth* 2020).

V osmnáctém století bylo toto onemocnění také zaznamenáno několikrát i v Německu. V roce 1702 vypukla epidemie ergotismu ve Freiburgu a v roce 1716 v Sasku a Lužici. Opět se objevila v roce 1717 a zasáhla také oblast Slezska (Allen *et Sihanonth* 2020).

V českých zemích byla velká vlna ergotismu popsána profesorem Janem Antonínem Scrinici v 18. století. Byla způsobená námelovými alkaloidy *Claviceps purpurea*, v důsledku konzumace chleba vyrobeného z kontaminované pšenice. Postihla

v letech 1736–1737 Mimoňsko v Čechách a bylo zaznamenáno přibližně 500 případů onemocnění a 100 případů úmrtí (Malíř *et al.* 2006).

Rusko zasáhla epidemie roku 1710 a po vypuknutí nemoci nechal Petr Veliký ve stejném roce vypracovat studii o tomto onemocnění. V Rusku byly zaznamenány epidemie v letech 1722, 1824, 1832, 1845, 1863 a 1881. V letech 1785–1786 byl Kyjev zpustošen epidemií a mezi tímto obdobím a rokem 1838 došlo v Rusku k osmi různým ohniskům této nemoci. V roce 1883 propukla další epidemie v Tomsku, kde zemřelo třicet šest ze tří set pacientů (Eadie 2003, Allen *et Sihanonth* 2020).

Epidemie v Německu a Rusku byly do jisté míry jiného typu než epidemie gangrény, které byly běžné ve Francii. Po smyslových příznacích následovala porucha pohybového systému a křeče končetin, které velmi často přecházely v křeče kloubů a někdy byly doprovázeny záchvaty křečí celého těla, při nichž se tělo zkracovalo. Nemoc byla často mylně považována za epilepsii. Tento typ byl nazývaný jako konvulzivní ergotismus a v Německu jako Kriebelkrankheit (Allen *et Sihanonth* 2020).

Kolem poloviny 18. století se objevil případ ergotismu také v Anglii. V roce 1762 se v jedné rodině žijící v Suffolku, téměř současně objevily příznaky gangrenózního onemocnění, přičemž několik z nich nakonec ztratilo část končetin. Nemoc začala intenzivní bolestí nohou a křečemi rukou a chodidel. Ukázalo se, že jejich chléb byl vyráběn výhradně z napadené pšenice (Allen *et Sihanonth* 2020).

Ergotismus v Anglii nebyl tolik běžný jako v ostatních zemích, pravděpodobně z toho důvodu, že zde bylo žito poměrně vzácnou plodinou (Allen *et Sihanonth* 2020).

5.3.4.1 Čarodějnické případy v Salemu

Čarodějnické procesy v Salemu v roce 1692 představují nejen temné období koloniální Ameriky, ale také zajímavou lékařskou záhadu. Procesy začaly, když několik mladých dívek v Salemu ve státě Massachusetts onemocnělo a objevily se u nich nevysvětlitelné příznaky, včetně dočasné slepoty, kožních lézí, křečí a halucinací. Místní lékař, který si nebyl jistý etiologií onemocnění diagnostikoval, že dívky trpí uhranutím, což vedlo k pronásledování a následnému stíhání obviněných osob (Mundra *et al.* 2016).

Osadníci pevně věřili v nadpřirozeno, což bylo dáno vírou pocházející z Evropy, že čarodějnice jsou dílem d'ábla. Tato již dříve existující kultura pověr spolu s probíhajícími válkami proti okolním vesnicím a strachem z útoků původních obyvatel Ameriky přispěla k masové hysterii, která honu na čarodějnice předcházela (Mundra *et al.* 2016).

Po procesech mnoho učenců teoretizovalo o skutečné příčině záhadné nemoci. Pravděpodobným vysvětlením je křečovitý ergotismus. K propuknutí ergotismu dochází častěji na jaře po chladné a vlhké zimě ve venkovských oblastech, kde je běžným zdrojem živin žito. Povětrnostní podmínky, které předcházely epidemii v Salemu, kde se žito běžně pěstovalo, byly pro vypuknutí takové epidemie ideální (Mundra *et al.* 2016).

V Salemu se u některých obviněných objevilo zbarvení a otok kůže označované jako čarodějnické znamení. Oběti ergotismu popisují pocit blouznění, mánie, a dokonce uvádějí halucinace nebo změny vidění. Soudní záznamy ze salemských čarodějnických procesů hovoří o příznacích podobných ergotismu, včetně dočasné slepoty, hluchoty, pocitů pálení a vidin (Mundra *et al.* 2016).

Záhadná epidemie, která zachvátila vesnici Salem, a následný hon na čarodějnice jsou pozoruhodným příkladem toho, jak se medicína a historie často prolínají (Mundra *et al.* 2016).

5.3.4.2 Ergotismus v umění

Ergotismus byl také ztvárňován v umění. První obraz zobrazuje svatého Antonína, oheň a příznaky ergotismu (obr. 27). Pochází z 16. století a znázorňuje pokušení a boj se Satanem. V levém dolním rohu je vidět groteskně znetvořená postava pokrytá gangrenózními lézemi způsobenými chronickou otravou námelem. Druhý obraz představuje žebráky bez končetin (obr. 28), u kterého by člověk mohl dojít k závěru, že se jedná o lidi trpící gangrenózním ergotismem (Grzybowski *et al.* 2021).



Obr. 27: Příznaky otravy námelem:
halucinace, pálení končetin a gangréna
(Grzybowski *et al.* 2021)



Obr. 28: Žebráci (Grzybowski *et al.* 2021)

5.3.5 Moderní doba

Poslední epidemie ergotismu v Rusku proběhla v letech 1926-1927. Přestože vláda začala v roce 1926 regulovat přípustné koncentrace alkaloidů v obilí, došlo k více než 10 000 případů nákazy křečovitého ergotismu. Infekce se pravděpodobně šířila konzumací kontaminovaného chleba a nesprávnými technikami čištění obilí. Chemické vyšetření žita zjistilo, že 75 % porostů bylo infikováno námelem a měly koncentraci toxických alkaloidů 0,9 %. Po této rozsáhlé epidemii došlo v Rusku k výraznému poklesu výskytu námele (Belser-Ehrlich *et al.* 2012).

Přibližně ve stejné době jako ruská epidemie, v Anglii propukla vlastní epidemie. V roce 1927 bylo v Manchesteru hlášeno více než 200 případů gangrenózního ergotismu. Žito neprošlo žádným tříděním ani čištěním předtím, než bylo převezeno do mlýna. Použité žito mělo koncentraci alkaloidů 0,9 % (Belser-Ehrlich *et al.* 2012).

Epidemie z roku 1951 ve Francii je přisuzována konzumaci ergotizovaného žita. Všechny oběti uvedly, že konzumovaly chléb ze stejné pekárny, a bylo zjištěno, že se pekař pokusil vyhnout placení daně z obilí tím, že upekl chléb s infikovaným žitem. Gangrenózní a křečovité příznaky se objevily po 6–48 hodinách po konzumaci otráveného chleba. Tato epidemie postihla přibližně 150 osob a odhaduje se, že z těchto případů bylo 25 osob trpělo těžkou formou onemocnění a čtyři zemřeli na kardiovaskulární kolaps (Belser-Ehrlich *et al.* 2012).

V Indii se vyskytly dvě rozsáhlé epidemie námele v letech 1956–1957. U lidí nakažených *Claviceps fusiformis* se projeví příznaky enteroergotismu. Tato gastrointestinální forma ergotismu byla poprvé popsána po vypuknutí epidemie v jižní Bombaji. Ačkoli přesný počet postižených osob není znám, bylo zdokumentováno 23 konkrétních případů. Všichni byli konzumenti nakaženého prosa. Ačkoli se cholera nabízela jako vysvětlení, testy na přítomnost *Vibrio cholerae* ve vzorcích stolice se ukázaly jako negativní. Další ohnisko proběhlo v západní Indii v roce 1975. Onemocnělo 78 lidí, kteří konzumovali stejné proso. U nakažených se projeví příznaky během 24–48 hodin (Belser-Ehrlich *et al.* 2012).

V Etiopii v oblasti Wollo se vyskytla epidemie gangrenózního ergotismu v prosinci 1977 a trvala do konce roku 1978. Jejím výsledkem bylo 93 případů a 47 úmrtí. Analýza vzorků obilovin ukázala, že byly z 0,75 % kontaminované *Claviceps*

purpurea (Belser-Ehrlich *et al.* 2012). Poslední epidemie námele byla také v Etiopii, a to od února do srpna roku 2001. Ačkoli přesný počet případů nebyl hlášen, 18 pacientů bylo ve věku 5 až 30 let a nejméně tři oběti zemřely. Epidemie se vyskytla v oblasti Arsi. Tato epidemie zdůrazňuje nutnost zavedení a prosazování postupů, které kontrolují čištění a výrobu obilí (Urga *et al.* 2002).

Souhrn významných dat je uveden v příloze č. 1.

5.4 Limity námelových alkaloidů

V roce 2012 Evropský úřad pro bezpečnost potravin přijal opatření, která se týkají toxických námelových alkaloidů v potravinách a krmivech. Tento úřad zkoumal rizika hlavních alkaloidů námelu *Claviceps purpurea* jako je ergotamin, ergometrin, ergosin, ergokryptin, ergokristin a ergokornin. Akutní referenční dávka byla stanovena na 1 µg/kg tělesné hmotnosti a tolerovatelný denní příjem byl stanoven na 0,6 µg/kg tělesné hmotnosti. Platné maximální limity námelových alkaloidů a sklerocií v potravinách jsou uvedeny v následující tabulce (tab. 6) (Nařízení komise EU 2021).

Tab. 6: Maximální limity námellových alkaloidů a sklerocií v potravinách (Nařízení komise EU 2021)

Potraviny	Maximální limity
Námellová sklerocia	
Nezpracované obiloviny kromě kukuřice, žita a rýže	0,2 g/kg
Nezpracované žito	0,5 g/kg do 30. června 2024 0,2 g/kg od 1. července 2024
Námellové alkaloidy	
Mlýnské výrobky z ječmene, pšenice, špaldy a ovsa (s obsahem popela nižším než 900 mg/100 g)	100 µg/kg do 30. června 2024 50 µg/kg od 1. července 2024
Mlýnské výrobky z ječmene, pšenice, špaldy a ovsa (s obsahem popela 900 mg/100 g nebo vyšším) Zrna ječmene, pšenice, špaldy a ovsa uváděná na trh pro konečného spotřebitele	150 µg/kg
Mlýnské výrobky ze žita Žito uváděné na trh pro konečného spotřebitele	500 µg/kg do 30. června 2024 250 µg/kg od 1. července 2024
Potraviny	Maximální limity
Námellové alkaloidy	
Pšeničný lepek	400 µg/kg
Obilné příkrmy pro kojence a malé děti	20 µg/kg

Závěr

V této bakalářské práci byla zpracována literární rešerše na téma Ergotismus – nejstarší známá mykotoxikóza? Upozorňuje na problematiku konzumace kontaminované potravy námelem, a také přibližuje toxicitu námelových alkaloidů v podobě ergotismu.

Nejprve byl popsán producent námelových alkaloidů, tedy agens, které zapříčiňují propuknutí ergotismu. Jedná se hlavně o mikroskopické houby rodu *Claviceps*, především druh *Claviceps purpurea*, která napadá nejvíce druhů rostlin a je schopna produkovat složité ergopeptidy. V semeníku vytváří černé sklerocium bohaté na námelové alkaloidy.

Následně jsou charakterizovány námelové alkaloidy a rozděleny dle jejich chemické struktury na klaviny, ergoamidy, ergopeptidy a ergopeptamy. Klaviny jsou nejjednodušší námelové alkaloidy, tvoří je pouze ergolin či tricyklický prekurzor. Ergoamidy, ergopeptidy a ergopeptamy jsou deriváty kyseliny lysergové, z nichž ergopeptidy a ergopeptamy obsahují složité struktury.

Farmakologické využití námelových alkaloidů je dáno především strukturní podobností neurotransmiterů s ergolinem. Struktura neurotransmiteru lehce zapadá do tohoto kruhového systému. Mezi hlavní účinky námelových alkaloidů patří stimulace hladkého svalstva v podobě vazokonstrikce či kontrakce dělohy, adrenergní blokáda, antagonismus serotoninu, hypotermie či vomitus.

Toxickým účinkem námelových alkaloidů je otrava způsobená jejich konzumací, tedy ergotismus. Existují dvě klinické formy: gangrenózní a konvulzivní. Gangrenózní forma se projevuje edémem, nekrózou, a nakonec úplnou ztrátou končetin. Pro konvulzivní ergotismus jsou typické halucinace, periferní křeče a paranoia. Mezi oběma typy není stanovena pevná hranice. Způsobují je převážně ergotoxiny a ergometrin.

Dále jsou uvedeny ohniska ergotismu od rané historie až po současné dějiny. Ergotismus lze pravděpodobně považovat za nejstarší doloženou mykotoxikózu v lidských dějinách. Toto tvrzení podporují písemné zmínky o námelu z Babylonu, které pochází ze 3. tisíciletí př. n. l., zároveň může být také první doloženou epidemií

v historii, jelikož je považován za jednu z možných příčin Athénskému moru z 5. století př. n. l. Poté je uvedeno několik epidemií ze středověku, které se hojně vyskytovaly ve Francii. V novověku byl ergotismus rozšířen také ve Francii, dále ve Švýcarsku, Německu, Česku, Rusku a Anglii. S ergotismem také pravděpodobně souvisí čarodějnické případy v Salemu, jelikož se u obviněných vyskytovaly příznaky podobné konvulzivnímu ergotismu.

Ve 20. století došlo k poslední epidemii ergotismu v Rusku, zároveň také došlo k rozsáhlé epidemii v Anglii a ve Francii. Poté jsou záznamy o výskytu ergotismu v Indii, kde propukly dvě epidemie. Nejaktuálnější jsou epidemie ergotismu v Etiopii. Jedna z 20. století a druhá propukla na začátku 21. století.

V poslední řadě jsou uvedeny maximální limity námelových alkaloidů a sklerocí v potravinách. Jedná se o jedno z velmi důležitých opatření, které značně ovlivnilo výskyt ergotismu v Evropě.

Toxické námelové alkaloidy nacházející se v námelu, které produkují mikroskopické houby rodu *Claviceps*, představují pro lidské zdraví značné nebezpečí. Proto je nutné dodržovat opatření týkající se uskladnění, zpracování a čištění obilí. Zároveň musí být také prováděny pravidelné kontroly limitů námelových alkaloidů a sklerocí v potravinách, aby už nedocházelo k dalším epidemiím ergotismu, které se tak často vyskytovaly v naší historii.

Seznam použité literatury

1. ALLEN, J. W. *et* SIHANONTH, P., 2020. Ergot, Ergotism and St. Antony's Fire A Precursor of LSD: From Babylon to Sandoz and Beyond. *Ethnomycological Journals: Sacred Mushroom Studies*. **10**(1–2), 1–44. ISBN 158-214-395-1.
2. ARROYO-MANZANARES, N., GÁMIZ-GRACIA, L., GARCÍA-CAMPANA, A. M., DI MAVUNGU, J. D. *et* DE SAEGER, S., 2017. Ergot Alkaloids: Chemistry, Biosynthesis, Bioactivity, and Methods of Analysis. In: MÉRILLON, J.-M. *et* RAMAWAT, K. G., Eds. *Fungal Metabolites*. Cham: Springer. 887–929. doi: 10.1007/978-3-319-25001-4_1.
3. BANDYOPADHYAY, R., FREDERICKSON, D. E., MCLAREN, N., ODVODY, G. N. *et* RYLEY, M. J., 1998. Ergot: A new disease threat to sorghum in the Americas and Australias. *Plant Disease*. **82**(4), 356–367. doi: 10.1094/PDIS.1998.82.4.356.
4. BELSER-EHRLICH, S., HARPER, A., HUSSEY, J. *et* HALLOCK, R., 2012. Human and cattle ergotism since 1900: Symptoms, outbreaks, and regulations. *Toxicology and Industrial Health*. **29**(4), 307–316. doi:10.1177/0748233711432570.
5. BOVÉ, F. J., 1970. *The story of Ergot*. Basel & New York: Karger. ISBN 978-3-8055-0770-7.
6. BRÄSE, S., GLÄSER, F., KRAMER, C. S., LINDNER, S., LINSSENMEIER, A. M., MASTERS, K., MEISTER, A. C., RUFF, B. M. *et* ZHONG, S., 2013. Ergot Alkaloids. In: *The Chemistry of Mycotoxins*. **97**, 27–47. Vienna: Springer. doi: 10.1007/978-3-7091-1312-7_4.
7. CARMICHAEL, A. G., 1993. Plague of Athens. In: KIPLE, K. F., Ed. *The Cambridge World History of Human Disease*. Cambridge: Cambridge University Press. 934–937. doi:10.1017/CHOL9780521332866.169.

8. CASSADY, J. M., LI, G. S., SPITZNER, E. B., FLOSS, H. G. *et* CLEMENS, J. A., 1974. Ergot alkaloids. Ergolines and related compounds as inhibitors of prolactin release. *Journal of Medicinal Chemistry*. **17**(3), 300–307. doi:10.1021/jm00249a009.
9. CAWDELL-SMITH, A. J., SCRIVENER, C. *et* BRYDEN, W. L., 2010. Staggers in horses grazing paspalum infected with *Claviceps paspali*. *Australian Veterinary Journal*. **88**(10), 393–395. doi: 10.1111/j.1751-0813.2010.00624.x.
10. DAVIES, J. A., 2007. Cabergoline. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Cardiff: Elsevier. 1–4. doi:10.1016/B978-008055232-3.61367-4.
11. EADIE, M. J., 2003. Convulsive ergotism: epidemics of the serotonin syndrome? *The Lancet Neurology*. **2**(7), 429–434. doi:10.1016/S1474-4422(03)00439-3.
12. EL-NEZAMI, H., POLYCHRONAKI, N., SALMINEN, S. *et* MYKKÄNEN, H., 2002. Binding Rather Than Metabolism May Explain the Interaction of Two Food-Grade *Lactobacillus* Strains with Zearalenone and Its Derivative α' -Zearalenol. *Applied and Environmental Microbiology*. **68**(7), 3545–3549. doi: 10.1128/AEM.68.7.3545-3549.2002.
13. FIALOVÁ, Z., 2015. Bylanské družstvo zahájilo očkování námelem. In: *Zemědělec.cz* [online]. 12.5. [citováno 20.4.2022]. Dostupné z: <https://zemedelec.cz/bylanske-druzstvo-zahajilo-ockovani-namele/>
14. FREIRE, F. D. C. O. *et* da ROCHA, M. E. B., 2016. Impact of Mycotoxins on Human Health. In: MÉRILLON, J.-M. *et* RAMAWAT, K. G., Eds. *Fungal Metabolites*. Cham: Springer. 1–23. doi:10.1007/978-3-319-19456-1_21-1.

15. GEIGER, H. H. *et* MIEDANER, T., 2009. Rye (*Secale cereale* L.). In: CARENA, M. J., Ed. *Cereals*. New York: Springer. 157–181. doi:10.1007/978-0-387-72297-9_4.
16. GRZYBOWSKI, A., PAWLIKOWSKA-LAGÓD, K. *et* POLAK, A., 2021. Ergotism and Saint Anthony's fire. *Clinics in Dermatology*. **39**(6), 1088–1094. doi:10.1016/j.clindermatol.2021.07.009.
17. GUPTA, P. K., 2019. Mycotoxicoeses. In: *Concepts and Application in Veterinary Toxicology*. Cham: Springer. 203–225. doi: 10.1007/978-3-030-22250-5_10.
18. GUPTA, R. C., EVANS, T. J. *et* NICHOLSON, S. S., 2018. Ergot and Fescue Toxicoses. In: *Veterinary Toxicology*. Elsevier. 995–1001. doi:10.1016/B978-0-12-811410-0.00070-2.
19. HAVLÍK, J. *et* MACHALA, L., 2006. Byl odhalen původce Thukydidova moru? *Vesmír* [online]. **85**(8), 450–451. [citováno 12.5.2022]. Dostupné z: <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2006/cislo-8/byl-odhalen-puvodce-thukydidova-moru.html>
20. HOERR, F. J., 2019. Mycotoxycoses. In: SWAYNE, D. E., BOULIANNE, M., LOGUE, C. M., MCDOUGALD, L. R., NAIR, V., SUAREZ, D. L., WIT, S., GRIMES, T., JOHNSON, D., KROMM, M., PRAJITNO, T. Y., RUBINOFF, I. *et* ZAVALA, G., Eds. *Diseases of Poultry*. John Wiley & Sons, Inc. 1330-1348. doi: 10.1002/9781119371199.ch31.
21. HOLEC J., BIELICH A. *et* BERAN M., 2012. *Přehled hub střední Evropy*. Praha: Academia. ISBN 978-80-200-2077-2.
22. HOLZE, F., CALOURI, T., VIZELI, P. *et* LIECHTI, M., 2021. Safety pharmacology of acute LSD administration in healthy subjects. *Psychopharmacology*. doi: 10.1007/s00213-021-05978-6.

23. HONSOVÁ, H., 2008. Námelu se u nás daří. *Zemědělský týdeník*. **11**(19), 9.
24. HOSKOVEC, Ladislav, 2004. Sklerocium *Claviceps purpurea* [foto]. In: *Botany.cz* [online]. [citováno 18.4.2022]. Dostupné z: <https://botany.cz/cs/claviceps-purpurea/>.
25. HULVOVÁ, H., GALUSZKA, P., FRÉBORTOVÁ, J. et FRÉBORT, I., 2013. Parasitic fungus *Claviceps* as a source for biotechnological production of ergot alkaloids. *Biotechnology Advances*. **31**(1), 79–89. doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.01.005.
26. CHENG, Y.-Q., GE, N.-N., ZHU, H.-H., SHA, Z.-T., JIANG, T., ZHANG, Y.-D. et TIAN, Y.-Y., 2018. Dihydroergotoxine mesylate for the treatment of sialorrhea in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. **58**, 70–73. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.08.022.
27. JANKOVSKÝ, L., 1997. *Viry, prokaryota, řasy, houby a lišejníky*. Brno: Masarykova univerzita. ISBN 80-210-1555-1.
28. KABELÍK, J., 1964. Z historie námele. *Živa*. **12**(6), 206–208.
29. KELLER, U. et TUDZYNSKI, P., 2002. Ergot Alkaloids. In: OSIEWACZ, H. D., Ed. *Industrial Applications*. Berlin: Springer. 157–181. doi:10.1007/978-3-662-10378-4_8.
30. KLABAN, V., 2005. *Ilustrovaný mikrobiologický slovník*. Praha: Galén. ISBN 80-7262-341-9.
31. KOEHLER, P. J. et Tfelt-Hansen, P. C., 2008. History of Methysergide in Migraine. *Cephalalgia*. **28**(11), 1126–1135. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01648.x.

32. KUMAR, A., RAVI, R., SIVAKUMAR, R. K., CHIDAMBARAM, V., MAJELLA, M. G. et MEHTA, J. L., 2022. Bromocriptine Use in Peripartum Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. **79**(9), 1960. doi: 10.1016/S0735-1097(22)02951-5.
33. LEE, M. R., 2009. The history of ergot of rye (*Claviceps purpurea*) I: From antiquity to 1900. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. **39**(2), 179–184. PMID: 19847980.
34. LITTMAN, R. J., 2009. The Plague of Athens: Epidemiology and Paleopathology. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. **79**(5), 456–467. doi:10.1002/msj.20137.
35. LÜNNE, F., KÖHLER, J., STROH, C., MÜLLER, L., DANILIUC, C. G., MÜCK- LICHTENFELD, C., WÜRTHWEIN, Ernst-Ulrich, ESSELEN, Melanie, HUMPF, Hans-Ulrich et KALININA, Svetlana A., 2021. Insights into Ergochromes of the Plant Pathogen *Claviceps purpurea*. *Journal of Natural Products*. **84**(5), 2630–2643. doi: 10.1021/acs.jnatprod.1c00264.
36. MA, Y.-Z., OIANG, G.-F. et DU, G.-H., 2018. Ergometrine and Ergotamine. In: *Natural Small Molecule Drugs from Plants*. Singapore: Springer. 237–242. doi:10.1007/978-981-10-8022-7_39.
37. MALÍR, F., OSTRÝ, V., GROSSE, Y., ROUBAL, T., SKARKOVA, J. et RUPRICH, J., 2006. Monitoring the mycotoxins in food and their biomarkers in the Czech Republic. *Molecular Nutrition & Food Research*. **50**(6), 513–518. doi:10.1002/mnfr.200500175.
38. MALÍŘ, F., OSTRÝ, V., BÁRTA, I., BUCHTA, V., DVOŘÁČKOVÁ, I., PAŘÍKOVÁ, J., SEVERA, J. et ŠKARKOVÁ, J., 2003. *Vláknité mikromycety (plísňe), mykotoxiny a zdraví člověka*. Brno: Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů. ISBN 80-7013-395-3.

39. MANTLE, P. G., 1969. The Role of Alkaloids in the Poisoning of Mammals by Sclerotia of *Claviceps* spp. *Journal of Stored Products Research*. **5**(3), 237–244. doi: 10.1016/0022-474X(69)90038-1.
40. MUNDRA, L. S., MARANDA, E. L., CORTIZO, J., AUGUSTYNOWICZ, A., SHAREEF, S. et JIMENEZ, J. J., 2016. The Salem Witch Trials – Bewitchment or Ergotism. *JAMA Dermatology*. **152**(5), 540. doi:10.1001/jamadermatol.2015.4863.
41. NÁRODNÍ ZDRAVOTNICKÝ INFORMAČNÍ PORTÁL, 2022 [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. [citováno 20.4.2022]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/>.
42. NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) č. 1399/2021 ze dne 24. srpna 2021, kterým se mění nařízení (ES) č. 1881/2006, pokud jde o maximální limity námelových sklerocií a námelových alkaloidů v některých potravinách. In: *Úřední věstník* [online]. L 301. **64**, 1–5. [citováno 16.5.2022]. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2021:301:FULL&from=EN>
43. NENADALOVÁ, J., 2016. Šílenství svatého Antonína. In: *Legalizace | Magazín, který vám rozšíří zorničky* [online]. 20.5. [citováno 12.5.2022]. Dostupné z: <https://magazin-legalizace.cz/2155-silenstvi-svateho-antonina/>
44. PAŽOUTOVÁ, S., 2002. The evolutionary strategy of *Claviceps*. In: WHITE, J. F., BACON, C. W. et HYWEL-JONES, N. L., Eds. *Clavicipitalean Fungi: Evolutionary Biology, Chemistry, Biocontrol and Cultural Impacts*. New York, Basel: Marcel Dekker. 329–354.
45. PERAICA, M., 2016. Mycotoxycoses. In: VIEGAS, C., PINHEIRO, A. C., SABINO, R., VIEGAS, S., BRANDAO, J. et VERÍSSIMO, C., Eds. *Environmental Mycology in Public Health*. Amsterdam: Academic Press. 45–49. doi:10.1016/b978-0-12-411471-5.00005-3.

46. PERAICA, M., RADÍĆ, B., LUCIĆ, A. et PAVLOVIĆ, M., 1999. Toxic effects of mycotoxins in humans. *Bulletin of the World Health Organisation*. **77**(9), 754–766. PMID: PMC2557730.
47. PÍCHOVÁ, K., 2017. Námel známý i neznámý. *Živa*. **65**(5), 266–268.
48. PINOTTI, L., OTTOBONI, M., GIROMINI, C., DELL'ORTO, V. et CHELI, F., 2016. Mycotoxin Contamination in the EU Feed Supply Chain: A Focus on Cereal Byproducts. *Toxins*. **8**(2), 1–45. doi:10.3390/toxins8020045.
49. ŘEHÁČEK, Z., 1984. Biotechnology of ergot alkaloids. *Trends in Biotechnology*. **2**(6), 166–172. doi:10.1016/0167-7799(84)90035-0.
50. SILBERSTEIN, S. D., SHREWSBURY, S. B. et HOEKMAN, J., 2019. Dihydroergotamine (DHE) – Then and Now: A Narrative Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. **60**(1), 40–57. doi: 10.1111/head.13700.
51. TABER, W. A., 1985. Biology of Claviceps. In: DEMAI, A. L. et NADINE, A. S., Eds. *Biotechnology Series*. Vol. 6, *Biology of Industrial Microorganisms*. New York: The Benjamin Cummings Publishing Co., Inc.
52. TASKER, N. R. et WIPF, P., 2020. Biosynthesis, total synthesis, and biological profiles of Ergot alkaloids. In: KNÖLKER, H.-J., Ed. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. Elsevier. **85**, 1–112. doi: 10.1016/bs.alkal.2020.08.001.
53. TUDZYNSKI, P. et NEUBAUER, L., 2014. Ergot Alkaloids. In: MARTÍN, J.-F., GARCÍA-ESTRADA, C. et ZEILINGER, S., Eds. *Biosynthesis and Molecular Genetics of Fungal Secondary Metabolites*. New York: Springer. 303–316. doi:10.1007/978-1-4939-1191-2_14.
54. TUDZYNSKI, P. et SCHEFFER, J., 2004. *Claviceps purpurea*: molecular aspects of a unique pathogenic lifestyle. *Molecular Plant Pathology*. **5**(5), 377–388. doi: 10.1111/J.1364-3703.2004.00237.X.

55. UHLIG, S. *et* PETERSON, D., 2008. Lactam ergot alkaloids (ergopeptams) as predominant alkaloids in sclerotia of *Claviceps purpurea* from Norwegian wild grasses. *Toxicon*. **52**(1), 175–185. doi: 10.1016/j.toxicon.2008.05.002.
56. URGAL, K., DEBELLA, A., W/MEDIHN, Y., AGATA, N., BAYU, A. *et* ZEWDIE, W., 2002. Laboratory studies on the outbreak of Gangrenous Ergotism associated with consumption of contaminated barley in Arsi, Ethiopia. *Ethiopian Journal of Health Development*. **16**(3), 317–323. doi:10.4314/ejhd.v16i3.9800.
57. VAN DONGEN, P. W. J. *et* DE GROOT, N. J. A., 1995. History of ergot alkaloids from ergotism to ergometrine. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. **60**(2), 109–116. doi:10.1016/0028-2243(95)02104-Z.
58. VÁŇA, J., 1996. *Systém a vývoj hub a houbových organismů*. Praha: Univerzita Karlova. ISBN 80-7184-175-7.
59. WILLIAMS, J. H., JOLLY, P. E., JOLLY, C. M., PHILLIPS, T. D., STILES, J. K. *et* AGGARWAL, D., 2004. Human Aflatoxicosis in Developing Countries: A Review of Toxicology, Exposure, Potential Health Consequences, and Interventions. *The American Journal of Clinical Nutrition*. **80**(5), 1106–1122. doi:10.1093/ajcn/80.5.1106.
60. WINBLAD, B., CARFAGNA, N., BONURA, L., ROSSINI, B. M., WONG, E. H. F. *et* BATTAGLIA, A., 2000. Nicergoline in Dementia. *CNS Drugs*. **14**(4), 267–287. doi: 10.2165/00023210-200014040-00003.
61. ZLATEVA, S., MARINOV, P. *et* KEHAYOVA, G., 2019. Lysergic Acid Diethylamide. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. **6**(2), 7–21.

Seznam obrázků

Obr. 1: Sklerocium <i>Claviceps purpurea</i> (Hoskovec 2004).....	17
Obr. 2: Stopkatá stromata na sklerociu (Píchová 2017).....	17
Obr. 3: Vývojový cyklus paličkovice nachové (Malíř <i>et al.</i> 2003, Jankovský 1997)....	18
Obr. 4: Heterocyklický ergolinový kruhový systém (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	21
Obr. 5: Kyselina lysergová (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	21
Obr. 6: Námelové alkaloidy složené pouze ze systému kruhů A, B, C (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	22
Obr. 7: 6,7-secoergoleny (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	23
Obr. 8: 6,7-secoergoliny (Arroyo-Manzanares <i>et al.</i> 2017, upraveno Toman 2022).....	23
Obr. 9: $\Delta^{8,9}$ -ergoleny (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	24
Obr. 10: $\Delta^{9,10}$ -ergoleny (Arroyo-Manzanares <i>et al.</i> 2017, upraveno Toman 2022)....	24
Obr. 11: Ergolin (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	24
Obr. 12: Alkaloidy s modifikovanou ergolinovou strukturou (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	25
Obr. 13: Jednoduché deriváty kyseliny lysergové (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	25
Obr. 14: Společná struktura ergopeptidů (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	26
Obr. 15: Oblasti AA1, AA2 a AA3 v ergopeptidech (Arroyo-Manzanares <i>et al.</i> 2017).....	27
Obr. 16: Deriváty ergopeptidů (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	27
Obr. 17: Necyklická tripeptidová struktura ergopeptamů (Arroyo-Manzanares <i>et al.</i> 2017).....	29
Obr. 18: Chemická podobnost ergolinu s neurotransmitery (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	30
Obr. 19: Bromokriptin (Keller <i>et Tudzynski</i> 2002, upraveno Toman 2022).....	35
Obr. 20: Kabergolin (Keller <i>et Tudzynski</i> 2002, upraveno Toman 2022).....	36
Obr. 21: Diethylamid kyseliny lysegové neboli LSD (Bräse <i>et al.</i> 2013).....	38
Obr. 22: Nicergolin (Tasker <i>et Wipf</i> 2020).....	39
Obr. 23: Pergolid (Tasker <i>et Wipf</i> 2020).....	40
Obr. 24: Gangrenózní forma ergotismu (Lee 2009).....	45
Obr. 25: Konvulzivní forma ergotismu (Lee 2009).....	46
Obr. 26: Uctívání svatého Antonína trpícím <i>ignis sacer</i> (Allen <i>et Sihanonth</i> 2020) ...	51
Obr. 27: Příznaky otravy námelem: halucinace, pálení končetin a gangréna (Grzybowski <i>et al.</i> 2021).....	55

Obr. 28: Žebráci (Grzybowski *et al.* 2021).....55

Seznam tabulek

Tab. 1: Seznam druhů rodu <i>Claviceps</i> (Malíř <i>et al.</i> 2003).....	15
Tab. 2: Anamorfa a teleomorfa rodu <i>Claviceps</i> (Malíř <i>et al.</i> 2003).....	17
Tab. 3: Rozdělení ergopeptidů podle struktury (Arroyo-Manzanares <i>et al.</i> 2017)...	28
Tab. 4: Rozdělení ergopeptamů podle struktury (Arroyo-Manzanares <i>et al.</i> 2017)..	29
Tab. 5: Srovnání příznaků u gangrenózního a konvulzivního ergotismu (Van Dongen <i>et de Groot</i> 1995).....	47
Tab. 6: Maximální limity námelových alkaloidů a sklerocií v potravinách (Nařízení komise EU 2021).....	58
Tab. 7: Souhrn významných dat (Van Dongen <i>et de Groot</i> 1995, Urga <i>et al.</i> 2002, Eadie 2003, Malíř <i>et al.</i> 2006, Belser-Ehrlich <i>et al.</i> 2012, Mundra <i>et al.</i> 2016, Nenadalová 2016, Allen <i>et Sihanonth</i> 2020, Grzybowski <i>et al.</i> 2021).....	73

Seznam příloh

Příloha č. 1: Tab. 7: Souhrn významných dat.....	73
--	----

Tab. 7: Souhrn významných dat

Tab. 7: Souhrn významných dat (Van Dongen *et de Groot* 1995, Urga *et al.* 2002, Eadie 2003, Malíř *et al.* 2006, Belser-Ehrlich *et al.* 2012, Mundra *et al.* 2016, Nenadalová 2016, Allen *et Sihanonth* 2020, Grzybowski *et al.* 2021)

Rok			
2500 př. n. l.	Zmínka o námelu na babylónské tabulce	1648–1675	Epidemie ergotismu ve Voigtland
600 př. n. l.	Zmínka o námelu na asyrské tabulce	1660–1674	Epidemie ergotismu v Akvitánii, Sologne a Gatinais
430 př. n. l.	První doložená epidemie v lidských dějinách	1676	Zveřejněny příčiny ergotismu
350 př. n. l.	Zmínka o námelu v Parsessově knize	1692	Epidemie ergotismu v Salemu
857	První zaznamenaná epidemie ergotismu <i>Mal des Ardents</i>	1702	Epidemie ergotismu ve Freiburg
944	Epidemie ergotismu ve Francii	1709	Epidemie ergotismu v Bernu, Lucernu a Curychu
957	Epidemie ergotismu v Paříži	1710	Epidemie ergotismu v Rusku
1001	Epidemie ergotismu <i>Mal des Ardents</i> ve Francii	1716	Epidemie ergotismu v Sasku a Lužici
1039	Epidemie ergotismu ve Francii	1717	Epidemie ergotismu v oblasti Slezska v Německu
1089	Epidemie ergotismu v Lorraine	1722	Epidemie ergotismu v Rusku
1090	Poprvé použit název Oheň sv. Antonína	1736–1737	Epidemie ergotismu v Čechách
1129	Epidemie ergotismu v Paříži	1762	Případ ergotismu v Anglii
1373	Epidemie ergotismu ve Francii	1785–1786	Epidemie ergotismu v Kyjevě
1596	První domněnka, že byl námel příčinou epidemií	1824	Epidemie ergotismu v Rusku
1630	Epidemie ergotismu v Sologne	1832	Epidemie ergotismu v Rusku

Rok			
1845	Epidemie ergotismu v Rusku	1951	Epidemie ergotismu ve Francii
1883	Epidemie ergotismu v Tomsku v Rusku	1956–1957	Epidemie ergotismu v Bombaji v Indii
1881	Epidemie ergotismu v Rusku	1975	Epidemie ergotismu v západní Indii
1926–1927	Poslední epidemie ergotismu v Rusku	1977–1978	Epidemie ergotismu v oblasti Wollo v Etiopii
1927	Epidemie ergotismu v Anglii	2001	Epidemie ergotismu v oblasti Arsi v Etiopii