

Tężec – ostra neuroinfekcja ludzi i zwierząt

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Tężec jest klasyczną toksykoinfekcją układu nerwowego ludzi i zwierząt związaną z uszkodzeniem ciągłości tkanek i wywołaną przez toksynogenne szczepy laseczki tężca, *Clostridium tetani*. Zarazek w warunkach beztlenowych namnaża się, wytwarzając groźną toksynę tężcową blokującą zakończenia nerwowe. Choroba przebiega wśród objawów spastycznych skurczów mięśni szkieletowych i nadmiernej pobudliwości na bodźce zewnętrzne (1, 2).

Epidemiologia

Tężec występuje powszechnie, atakuje wszystkie gatunki zwierząt oraz ludzi, przy czym szczególnie wrażliwi są ludzie i konie (3). W 2015 r. 44 612 (75%) z 56 743 zgonów ludzi w Azji Południowej i Afryce Subsaharyjskiej było spowodowana przez tężec (4). W wielu krajach szczepienia oraz surowica odpornościowa zredukowały gwałtownie zachorowalność

ludzi na tężec (5). Endospory laseczki tężca występują w glebie, wodzie, kurzu i w kale zwierząt (6). *Clostridium tetani* nie jest bakterią inwazyjną i dlatego nie zakaża zdrowych nieuszkodzonych komórek ciała. Do organizmu może dostać się przez otarcia naskórka i rany. Szczególnie niebezpieczne są rany głębokie, zwłaszcza kłute, połączone ze zmiżdżeniem okolicznych tkanek. Możliwe jest także zakażenie przy ciężkim porodzie, krwawych zabiegach chirurgicznych (kastracja), iniekcjach oraz u noworodków przez pępowinę. Endospory kiełkują i laseczka namnaża się i wytwarza toksyny przy lokalnym obniżeniu potencjału oksydoredukcyjnego (Eh od -100 mV do +580 mV) warunkach beztlenowych (7). Produkcji toksyny sprzyja obecność tkanki martwiczej i ziemi, szczególnie alkalicznej (domieszka wapnia), temperatura >20°C i co najmniej 15% wilgotność względna. Czasem zakażona rana zabliznia się i obecne w niej endospory laseczki tężca kiełkują dopiero po dodatkowym urazie tej okolicy ciała.

Tetanus – acute neuroinfection of humans and animals

Gliński Z., Żmuda A., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

This article aims at the reviewing current measures in prophylaxis and treatment of tetanus, well known neuroinfection, frequently met in farm animals and also in companion animals. Tetanus is a common neurologic disease, occurring as well in humans and characterized by spastic paralysis. It is caused by tetanus toxin, tetanospasmin, produced by *Clostridium tetani*, environmental, soil borne, anaerobic, Gram-positive, sporulating bacterium. Horses and humans appear to be the most susceptible of all mammals, whereas cattle, dogs, and cats are more resistant. The usual route of infection is a soil-contaminated injury, particularly deep, penetrating wounds, where necrotic tissues promote germination of spores, multiplication of anaerobic *C. tetani* and toxin production. The wound may be trivial, even unnoticed. The diagnosis of tetanus is mainly based on the typical clinical signs: jaw cramping, muscle spasm, painful muscle stiffness, seizures, changes in blood pressure and heart rate, and also on ELISA testing for tetanospasmin. Identification of *C. tetani* at the portal of entry is often difficult. Prevention of tetanus depends on the regular immunization with tetanus toxoid. Treatment consists of wound care, medications to ease symptoms and supportive care.

Keywords: *Clostridium tetani*, tetanus, prophylactic measures, treatment.

Właściwości *Clostridium tetani*

Laseczka tężca jest bezwzględny beztlenowcem (0,3–0,6 × 3–12 μm). Młode hodowle barwią się Gram-dodatnio, 24-godzinne i starsze hodowle mogą barwić się Gram-ujemnie. Okrągłe endospory z reguły usytuowane na jednym biegunie komórki nadając jej charakterystyczny kształt „rakiety tenisowej”. Większość szczepów laseczki tężca jest ruchliwa dzięki rzęskom peritrychalnym i dlatego w warunkach beztlenowych na powierzchni agaru daje wzrost w postaci jednolitej przeźroczystej warstwy. Na agarze z krwią *Cl. tetani* wytwarza wokół drobnych, lekko wypukłych kolonii o nieregularnym brzegu, wąską strefę hemolizy. Przy pH 7 lub powyżej i w 37°C *Cl. tetani* wytwarza endospory, które w stanie wysuszonego przeżywają ponad 10 lat, giną w 120°C po 3 godz. Endospory niszczy woda utleniona, 1% roztwór jodu, 5% roztwór fenolu po 15 min. W temperaturze powyżej 41°C i pH <6 zarodnikowanie nie zachodzi (8).

Toksyny i patofizjologia tężca

Laseczka tężca produkuje w warunkach beztlenowych w fazie logarytmicznego wzrostu neurotoksynę (TeNT, tetanospazmina) i tetanolizynę, które są uwalniane w procesie autolizy komórki (9). TeNT jest kodowana na plazmidach (10), gdzie oprócz genów dla TeNT są geny dla regulatora transkrypcyjnego TeNT (TetR) i kolagenazy (ColT; 11).

Tetanolizyna jest cytolizyną o masie 55 kDa i powinowactwie do steroli, która ułatwia szerzenie się zakażenia przez zmianę przepuszczalności jonowej błon liposomów i błon komórkowych (12). Komórkami docelowymi tej toksyny są m. in. erytrocyty,

neutrofile, makrofagi, fibroblasty i płytki krwi. Dzięki temu działaniu toksyna ułatwia kolonizację tkanek, działa pro- i przeciwzapalnie, wpływając na produkcję IL-1β przez makrofagi oraz hamuje produkcję TNF-α (13).

TeNT (tetanospazmina) jest ciepłochwiejnym białkiem o masie 150 kDa zbudowanym z łańcucha lekkiego (L) N-terminalnego o masie około 50 kDa i łańcucha ciężkiego (H) C-terminalnego o masie około 100 kDa połączonych mostkiem dwusiarczkowym. Jest ona głównym czynnikiem chorobotwórczości laseczki tężca. Ze względu na fakt, że plazmid, na którym znajduje się gen kodujący toksynę, jest niekoniuugujący, istnieją nietoksyczne szczepy *Cl. tetani*, które nie mają zdolności do wytwarzania tetanospazminy (14). Aktywizacja toksyny zachodzi w trakcie jej uwalniania z komórki bakterii pod wpływem proteaz klostridialnych i egzogennych proteaz komórek gospodarza, które rozcinają ją na dwie podjednostki: lekką (L) i ciężką (H). Pozostają one jednak ze sobą połączone mostkami dwusiarczkowymi i wiązaniami niekowalencyjnymi (14). W obrębie TeNT wyróżnia się trzy domeny: domenę 1 tworzy łańcuch L z α-helisami i β-pasmami oraz motywem wiążącym cynk, domenę 2 stanowi N-terminalna część łańcucha H (H_n) z dwiema długimi α-helisami, zaś domeną 3 jest C-terminalna część łańcucha H (H_c) z dwoma subdomenami H_{cn} i H_{cc} (15). Toksyna dyfunduje z miejsca zakażenia. Hc rozpoznaje dwa swoiste receptory błony komórki nerwowej, jakim są gangliozyny GT1b i GD1b (16) oraz uczestniczy w internalizacji toksyny z komórką. Peptydowy łańcuch L wnika do obwodowych nerwów ruchowych i przemieszcza się wzdłuż włókien aksonów ruchowych, być może też zczuciowych, do ośrodkowego układu nerwowego (droga wstępująca; 17, 18), gdzie umiejscawia się w pęcherzykach synaptycznych neuronów wstawkowych, hamując uwalnianie neuroprzekazników glicyny – mediatora hamowania postsynaptycznego i jednocześnie powodującego supresję uwalniania acetylocholinę w synapsach pobudzających oraz GABA – mediatora hamowania presympatycznego (19). Nastęstwem tego działania jest równoczesny skurczu par mięśni – prostowników i zginaczy, prowadzący do porażenia spastycznego, który jest dominującym objawem tężca. Wiązanie tetanospazminy z neuronami ruchowymi jest nieodwracalne (14, 20). W ciężkim przebiegu tężca występuje nadwrażliwość układu nerwowego współczulnego, co powoduje wystąpienie arytmii, tachykardii, gorączkę i wzrost ciśnienia krwi. W przypadku nagromadzenia się w ognisku zakażenia dużych ilości TeNT, ta jej część, która nie zostanie wchłonięta drogą nerwową, za pośrednictwem limfy dostaje się do krwi i za jej pośrednictwem (droga hematogenna) do ośrodkowego układu nerwowego. Ta droga intoksykacji powoduje tzw. tężec zstępujący. Badania Bomba-Warczak i wsp. (21) wykazały, że oprócz znanej drogi transportu neurotoksyny (recykling pęcherzyków synaptycznych) istnieje drugi sposób jej transmisji drogą endocytozy za pośrednictwem niezakwaszonego nośnika wstecznego (non-acidified retrograde carrier).

Objawy kliniczne u zwierząt

Według Ribeiro i wsp. (22) konie zakażają się najczęściej, bo w 57,1% przypadków, endosporami laseczki tężca przez przypadkowe rany lub podczas zabiegów chirurgicznych, przy czym wrotami zakażenia w 42,5% przypadków są kończyny tylne, w 12,5% przypadków kończyny przednie, w 4,3% głowa, u 7,1% koni wrotami zakażenia była pępownina, a u 4,3% zakażenia miały związek z kastracją. Śmiertelność waha się od 50 do 75%, zależnie od metod leczenia. Powrót do zdrowia trwa kilka tygodni. Pada ogromna większość zwierząt z infekcją pępownicy, ranami głowy, zalegających dłuższy czas, z utratą łaknienia i obfitymi potami (23, 24). Czas inkubacji choroby wynosi od kilku dni do 2–3 tygodni (25). Jest on uzależniony od odległości wrót zakażenia i jeżeli są one usytuowane w niewielkiej odległości od ośrodkowego układu nerwowego (rany głowy, klatki piersiowej, tułowia), jest on krótszy. Krótszemu okresowi wylegania odpowiada przy tym cięższy przebieg choroby. Jest on ciężki, gdy okres wylegania wynosi <48 godz., średnio ciężki, gdy wynosi 3–4 dni i lekki, gdy okres wylegania choroby wynosi ponad 4 dni (26). Pierwszymi objawami tężca są: niepokój, sztywny chód, szybkie męczenie się i obfite pocenie, nawet po niewielkim wysiłku. Zwierzęta stawiają opór na próby zawracania lub cofania się. Po kilku dniach pojawiają się typowe objawy. W tężcu miejscowym występuje skurcz nieznacznych grup mięśni w okolicy rany, natomiast tężec uogólniony cechuje się sztywnością i skurczem wielu mięśni szkieletowych. Występuje nadwrażliwość na bodźce słuchowe, wzrokowe i dotykowe oraz napady skurczów klonicznych. Na początku choroby występuje skurcz mięśni głowy, zwłaszcza żuchwy i następnie obejmują dalsze odcinki ciała. Jednym z najbardziej typowych objawów tężca jest szczękoscisk, będący efektem wzmożonego napięcia mięśni, co utrudnia pobieranie pokarmów stałych i płynnych oraz wypadnięcie trzeciej powieki. W pełnym rozwoju objawów koń przybiera postawę „kozła do piłowania drewna”, a mianowicie koń stoi z wyciągniętą do przodu głową, sztywną szyją i grzbietem wygiętym do tyłu lub góry, „postawionymi uszami”, odstawionym ogonem i kończynami. Oddech jest płytki i przyspieszony, perystaltyka jelit zwolniona, często występuje zaleganie moczu i kału, temperatura ciała jest normalna lub nieznacznie podwyższona pod koniec choroby, ale może wzrastać do 42–43°C przed śmiercią. Ten wzrost temperatury jest najczęściej związany z ogólnym zakażeniem (1).

W porównaniu do koni, podatność przeżuwaczy na tężec jest 6-krotnie mniejsza, a świń – 3-krotnie, psów – 200-krotnie, a kotów aż 2400-krotnie mniejsza (27). U przeżuwaczy, oprócz szczękoscisku, częstego wypadnięcia trzeciej powieki, napięcia wszystkich mięśni szkieletowych, nadwrażliwości na bodźce i typowej dla zwierząt chorych na tężec postawy ciała, występują wzdęcia. Nadwrażliwość na bodźce jest u bydła słabsza aniżeli u koni. Przed śmiercią zwierzęta zalegają na boku z wyciągniętymi kończynami. Tężec o ostrym przebiegu zwykle kończy się śmiercią, w lekkim przebiegu choroby szansa przeżycia wynosi

około 50%. W tężcu miejscowym rokowanie jest pomyślniejsze. W tężcu o ciężkim przebiegu występuje skurcz spastyczny mięśni tułowia i brzucha, zaburzenia oddechowe prowadzące do śmierci w ciągu 5–9 dni (28). Powikłaniem choroby są zaburzenia krążenia, oddechu, złamania kości, zapalenie płuc (29, 30). U świń tężec występuje sporadycznie. W warunkach hodowlanych chorują najczęściej prosięta oseski, które zakażają się *Cl. tetani* przez pępowninę oraz warchlaki, które zakażają się z reguły przez rany pokastracyjne nie poddane odpowiedniej toalecie. Możliwe są zakażenia przez rany i owrzodzenia przewodu pokarmowego. Najczęściej choroba ma uogólniony charakter. Występują wszystkie objawy typowe dla tężca, a mianowicie szczękoscisk, sztywność wszystkich mięśni, sztywny chód i trudności w poruszaniu się, krótkotrwałe napady skurczów spastycznych mięśni, które pojawiają się już w pierwszym dniu choroby. Następstwem zakłócenia pracy mięśni międzyżebrowych jest zaleganie śluzu w drogach oddechowych, zachłystowe zapalenie płuc i śmierć z uduszenia. Śmiertelność waha się od 90 do 100% (31).

Tężec u psów i kotów przebiega w postaci uogólnionej lub miejscowej w obrębie mięśni głowy i kończyn, z tym że postać miejscowa występuje częściej u psów aniżeli u kotów. Retrospektywne badanie 61 przypadków tężca u psów wykazało, że wrotami zakażenia w 58 przypadkach były rany: 54% było usytuowanych na przednich kończynach, 19% na kończynach tylnych, 14% w jamie ustnej i była związana głównie z użębieniem, 13% na głowie, tułowiu i brzuchu. Czas, jaki upłynął od stwierdzenia rany do wystąpienia tężca, wahał się od 0 do 30 dni, wynosił średnio 15,2 dni (32). Często u psów po objawach miejscowych tężca zlokalizowanych głównie w obrębie głowy choroba obejmuje dalsze partie ciała (33, 34). Okres wylegania choroby wynosi 5–10 dni. U około 80% chorych psów występuje tendencja do leżenia. Często temperatura ciała jest podwyższona (35). U części chorych obserwuje się „gwałtowną burzę układu nerwowego autonomicznego” w postaci bradykardii, tachykardii, wzrostu lub spadku ciśnienia krwi (34, 36). Typowymi objawami uogólnionej postaci tężca jest pomarszczone czoło, stojące uszy, zaciśnięte wargi (*risus sardonius*), wypadnięta trzecia powieka, skurcz mięśni żuchwy, zapadnięcie gałek ocznych, wyprostowanie kończyn (37). Współczynnik śmiertelności wynosi 18–60% (38). U połowy ozdrowieńców występują zaburzenia snu (39). Przebieg choroby jest cięższy u młodych zwierząt, a wystąpienie zaburzeń pracy serca źle prognozuje.

Tężec u ludzi

Corocznie na świecie umiera na tężec 213 000–293 000 ludzi. Tężec jest przyczyną 5–7% zgonów noworodków oraz 3,18–5% śmierci położnic (14). Na świecie tężec rozpowszechniony jest w krajach Afryki, Azji i Ameryki Południowej, szczególnie wśród noworodków (40). W Polsce roczna liczba zachorowań wynosi od kilku do kilkunastu przypadków. W grupie ryzyka są osoby po 60. roku życia, zwłaszcza które nigdy nie były szczepione przeciwko tężcowi.

Najczęściej wyróżnia się cztery postacie choroby: miejscową, uogólnioną, mózgową i noworodkową (41). Postać miejscowa jest najbardziej łagodna. Towarzyszy jej ból i skurcze mięśni w miejscu zranienia, które utrzymują się nawet przez kilka tygodni. Te objawy mogą samoistnie ustąpić. W postaci uogólnionej pierwszymi objawami są: rozdrażnienie, bóle głowy, napięcie mięśni w okolicy rany. Następnie pojawia się szczykościsk, „sardoniczny uśmiech”, sztywność karku, trudności w połykaniu, drgawki, zaburzenia akcji serca i ciśnienia krwi. Może dojść do złamania kości. Pomimo leczenia śmiertelność wynosi 10–20%. W postaci mózkowej choroby ma miejsce porażenie nerwów czaszkowych, najczęściej nerwu twarzowego (42), natomiast w postaci noworodkowej skurcze mięśni żuchwy i twarzy występują w drugim lub trzecim dniu po zakażeniu i stopniowo obejmują mięśnie tułowia i kończyn. Ciało noworodka wygina się łukowato. Bóle zewnętrzne wywołują napady tężcowe. Śmierć następuje w ciągu 3 do 28 dni po porodzie.

Analiza objawów występujących w chwili przyjęcia na leczenie szpitalne wykazała, że szczykościsk występował u 92–98% pacjentów, uogólnione napięcie mięśni u 94–95%, sztywność mięśni u 96%, utrata łaknienia u 83%, duszność u 7%, temperatura powyżej 38,4°C u 76%, a tętno powyżej 120 uderzeń/min. u 34% pacjentów (43). U ludzi komplikacjami tężca są skurcze krtani, złamania kości, nadciśnienie, wtórne zakażenia, zatory płucne, zachłystowe zapalenie płuc i śmierć (44).

Zmiany anatomopatologiczne

W tężcu brak zmian patognomonicznych. Występuje szybko stężenie pośmiertne, okolica ran jest obrzęknięta. Niekiedy występuje obrzęk krtani, niedodma, przekrwienie płuc. Badaniem histologicznym stwierdza się lizę neuronów brzusznych korzonków rdzenia kręgowego.

Rozpoznanie

Dane wywiadu o zranieniach, otarciach skóry, zabiegach krwawych przed zachorowaniem, łącznie z charakterystycznymi objawami klinicznymi i przebiegiem choroby, pozwalają na rozpoznanie tężca. Potwierdzeniem rozpoznania klinicznego jest wykazanie obecności tetanospazminy w surowicy chorych zwierząt i ludzi. U ludzi za surowice reaktywne przyjmuje się miano powyżej 0,1 jm/ml w teście ELISA (45). Izolacja toksynogennych szczepów *Cl. tetani* z wymazu z rany lub znekrotyzowanych tkanek jest pomocna, ale należy mieć na uwadze, że może wypaść dodatnio u pacjentów, którzy nie chorują na tężec (46). Pomocna w wykryciu toksyny tężcowej jest próba biologiczna na myszkach z zastrzeżeniem, że jest miarodajna tylko w przypadku wyniku pozytywnego, wynik ujemny nie wyklucza tężca (47). U zwierząt dużą wartość diagnostyczną ma co najmniej dwukrotny wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Wartość fizjologiczna tego enzymu w surowicy koni, bydła i świń wynosi 65 jm/dl. U ludzi pomocna w rozpoznaniu tężca jest leukocytoza neutrofilowa, wzrost

aktywności kinazy kreatynowej i aminotransferazy asparaginianowej, występowanie arytmii, nadciśnienia lub spadek ciśnienia, zakrzepica. Prognoza zależy od nasilenia objawów klinicznych, czasu podjęcia i sposobów leczenia (27).

U zwierząt w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić: zapalenie mózgu i opon mózgowych, zatrucie strychniną, wściekliznę, u świń ponadto enterotoksemię, u bydła tężyczkę pastwiskową i niedobór wapnia, choroby narządu ruchu, którym towarzyszy sztywny chód lub kulawizna (1).

Leczenie i profilaktyka

Celem leczenia tężca jest: zubożnienie toksyny tężcowej w organizmie, toaleta ran lub otarć, uspokojenie i zabezpieczenie przed niekorzystnym działaniem bodźców zewnętrznych, likwidacja zakażenia *Cl. tetani* w ranie. Iniekcje dużych dawek antytoksyny tężcowej zubożniają wyłącznie toksynę, która jeszcze nie związała się z układem nerwowym. Dlatego wskazane jest jak najwcześniejsze jej podanie i podawanie aż do ustąpienia szczykościsku, napadów skurczów mięśniowych i sztywności mięśni. Często, ażeby uzyskać lepszy efekt, producenci antytoksyny zalecają podanie połowy dawki dożylnie i połowy domięśniowo lub podskórnie. Toaleta ran polega na usunięciu martwych i uszkodzonych tkanek, odkażeniu rany środkami utleniającymi, co pozwala przynajmniej na częściowe usunięcie z rany bakterii oraz zahamowanie rozwoju i namnażania się i produkcję tetanospazminy przez *Cl. tetani* w ranie. W leczeniu przyczynowym stosuje się antybiotykoterapię. Bardzo dobre efekty w leczeniu tężca u dają penicyliny i metronidazol (48), cefalosporyny II i III generacji oraz makrolidy (49). Antybiotykoterapia ma na celu, oprócz likwidacji zakażenia wywołanego przez *Cl. tetani*, likwidację wtórnych zakażeń bakteryjnych zakażających ranę. W leczeniu objawowym stosuje się środki uspokajające, zapobiegające skurczom i zwiótczające mięśnie. Leki z grupy benzodiazepin są stosowane na opanowanie skurczów oraz rozluźnienie mięśni. Zwierzętom należy zapewnić spokój, ciemne odizolowane pomieszczenia. W przypadku trudności połykania podaje się płyny wieloelektrolitowe z substancjami odżywczymi we wlewach dożylnych lub zwierzęta karmi się sondą nosowo-przełykową.

W profilaktyce tężca decydującą rolę odgrywa ochrona przed ranami i otarciami, niedopuszczenie do zanieczyszczenia ran ziemią, dokładna toaleta ran. W przypadku zagrożenia tężcem stosuje się antytoksynę tężcową i antybiotykoterapię. Należy zapobiegać zakażeniu noworodków przez pępówinę i podczas krwawych zabiegów (kastracja, odcinanie ogonków). W wielu krajach, zwłaszcza u koni i psów myśliwskich, stosuje się profilaktyczne szczepienia przy użyciu antotoksyny tężcowej (50). Szczepi się też ciężarne matki, ażeby noworodki uzyskały odporność bierną przeciwko toksynie *Cl. tetani* (1).

Tężec jest chorobą, która u człowieka wymaga hospitalizacji, a jego leczenie polega na podaniu immunoglobuliny przeciw tężcowej przygotowanej z osocza ludzkiego, pobranego od dawców uodpornionych

przeciw tężcowi o wysokim mianie swoistych przeciwciał, stosowaniu leków opanowujących skurcze i antybiotyków. Niezależnie od wcześniejszego statusu uodpornienia chorego, konieczne jest poddanie się szczepieniu przeciwko tężcowi. W Polsce szczepienia przeciw tężcowi są obowiązkowe dla określonych grup wiekowych i grup podwyższonego zagrożenia (51).

Piśmiennictwo

- Popoff M.R.: Tetanus in animals. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2020, **32**, 184–191.
- Schiavo G., Matteoli M., Montecucco C.: Neurotoxins affecting neuroexcitability. *Physiol. Rev.* 2000, **80**, 717–766
- Kay G., Kottenbelt D.C.: Tetanus in equids: a report of 56 cases. *Equine Vet. Educ.* 2007, **19**, 107–112.
- Kyu H.H., Mumford J.E., Stanaway J.D., Barber R.M., Hancock J.R., Vos T., Murray C.J.L., Naghavi M.: Mortality from tetanus between 1990 and 2015; findings from the global burden disease study. *BMC Public Health.* 2017, **17**, 179.
- Weinberger B.: Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective. *Clin. Exp. Immunol.* 2017, **187**, 93–99.
- Wilkins C.A., Richter M.B., Hobbs W.B., Whitcomb M., Bergh N., Carstens J.: Occurrence of *Clostridium tetani* in soil and horses. *S. Afr. Med. J.* 1988, **73**, 718–720.
- Hachisuka Y., Suzuki I., Morikawa K., Maeda S.: The effect of oxidation-reduction potential on spore germination, outgrowth, and vegetative growth of *Clostridium tetani*, *Clostridium butyricum*, and *Bacillus subtilis*. *Microbiol. Immunol.* 1982, **26**, 803–811.
- Veronesi R.: Tetanus: important new concepts. *Excerpta Med.* 1981, **28**–39.
- Rossetto O., Scorsetto M., Megighian A., Montecucco C.: Tetanus neurotoxin. *Toxicon* 2013, **66**, 59–63.
- Brüggemann H., Bäumer S., Fricke W.F., Wierer A., Liesegang H., Decker I., Herzberg C., Martínez-Arias R., Merkl R., Henne A., Gottschalk G.: The genome sequence of *Clostridium tetani*, the causative agent of tetanus disease. *PNAS* 2003, **100**, 1316–1321.
- Brzuskiewicz E., Chapeton-Montes D., Plourde L., Speck D., Popoff M.R.: Genomics of *Clostridium tetani*. *Res. Microbiol.* 2015, **166**, 326–331.
- Blumenthal R., Habig W.: Mechanism of tetanolysin - induced membrane damage: Studies with black lipid membranes. *J. Bacteriol.* 1984, **157**, 321–323.
- Keyel P.A., Heid M.E., Salter R.D.: Macrophage responses to bacterial toxins: a balance between activation and suppression. *Immunol. Res.* 2011, **50**, 118–123.
- Cook T.M., Protheroe R.T., Handel J.M.: Tetanus: a review of the literature. *Brit. J. Anaesth.* 2001, **87**, 477–487.
- Masuyer G., Conrad J., Stenmark P.: The structure of tetanus toxin reveals pH-mediated domain dynamics. *EMBO Rep.* 2017, **18**, 1306–1317.
- Chen C., Fu Z., Kim J.J.P., Barbieri J.T., Baldwin M.R.: Gangliosides as high affinity receptors for tetanus neurotoxin. *J. Biol. Chem.* 2009, **284**, 26569–26577.
- Bohnert S., Schiavo G.: Tetanus toxin is transported in a novel neuronal compartment characterized by a specialized pH regulation. *J. Biol. Chem.* 2005, **280**, 42336–42344.
- Deinhardt K., Verastegui C., Watson R., Worth D., Hanrahan S., Bucci C., Schiavo G.: Rab5 and Rab7 control endocytic sorting along the axonal retrograde transport pathway. *Neuron* 2006, **52**, 293–305.
- Poulain B., Lonchamp E., Jover E., Popoff M.R., Malgouyres J.: How do the botulinum neurotoxins block neurotransmitter release: from botulism to the molecular mechanism of action? *Botulinum J.* 2008, **1**, 14–87.
- Lalli G., Bohnert S., Deinhardt K., Verastegui C., Schiavo G.: The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons. *Trends Microbiol.* 2003, **11**, 431–437.
- Bomba-Warczak E., Vevea J.D., Brittain J.M., Figueroa-Bernier A., Tepp W.H., Johnson E.A., Yeh F.L., Chapman E.R.: Interneuronal transfer and distal action of tetanus toxin and botulinum neurotoxins A and D in central neurons. *Cell Rep.* 2016, **16**, 1974–1987.
- Ribeiro M.G., de Nardi G., Megid J., Franco M.M.J., Guerra S.T., Portihlo F.V.R., Rodrigues S.A., Paes A.C.: Tetanus in horses: an overview of 70 cases. *Pesq. Vet. Bras.* 2018, **38**, <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5441>.
- Reichmann P., Lisboa J.A.N., Arajo R.G.: Tetanus in equids: a review of 76 cases. *J. Equine Vet. Sci.* 2008, **28**, 518–523.
- Gračner D., Babić L., Bijader I., Čolig P., Gračner G.G., Selanec J., Zobel R., Stevanović V., Samardžija M.: A twenty-year retrospective study of tetanus in horses: 42 cases. *Vet. Arch.* 2015, **85**, 141–149.
- Knottenbelt D.C.: Tetanus in equids: a report of 56 cases. *Equine Vet. Educ.* 9, 107–112.
- Gliński Z., Kostro K. (red. nauk.): *Choroby zakaźne zwierząt z elementami epidemiologii i zoonoz.* PWRiL, Warszawa 2011.
- Linnenbrink T., McMichael M.: Tetanus: pathophysiology, clinical signs, and update on new treatment modalities. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2006, **16**, 199–207.
- Diemeir D., Schild A.L., Fernandes J.C.T., Colodel E.M., Corrêa A.M.R., Cruz C.E.F., Barros C.S.L.: Outbreaks of tetanus in beef cattle and sheep in Brazil associated with bisphenol injection. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 2007, **54**, 333–335.
- Bhadwal M.S., Kumar S., Wazir V.S., Bhadwal H.R., Sharma U.: Tetanus in post parturient cows: a report on six clinical cases. *Indian J. Anim. Reprod.* 2004, **25**, 64–69.
- Gupta D.K., Singh S., Sharma S., Bansal B.K., Uppal S.K.: Occurrence of tetanus in cows with recent parturition - study of two cases. *Haryana Vet.* 2018, **57**, 239–240.
- Meseko C.A., Oluwayelu D.O.: Clinical tetanus in pig in a pig farming complex, Lagos, Nigeria. *Nigerian Vet. J.* 2012, **33**, 666–669.
- Shea A., Hatch A., de Risio L., Beltran E.: Association between clinically probably REM sleep behavior disorder and tetanus in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2018, **32**, 2029–2036.
- Burkitt J.M., Sturges B.K., Jandrey K.E., Kass P.H.: Risk factors associated with outcome in dogs with tetanus: 38 cases (1987–2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007, **230**, 76–83.
- Bandt C., Rozanski E.A., Steinburg T., Shaw S.P.: Retrospective study of tetanus in 20 dogs: 1988–2004. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2007, **43**, 143–148.
- Adamantos S., Boag A.: Thirteen cases of tetanus in dogs. *Vet. Rec.* 2007, **161**, 298–302.
- Panciera D.L., Baldwin C.J., Keene B.W.: Electrocardiographic abnormalities associated with tetanus in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988, **192**, 225–227.
- Hanson C.J.: Tetanus in a dog: a case report. *Vet. Rec.* 1982, **110**, 336–337.
- Acke E., Jones B.R., Breatnach R., McAllister H., Mooney C.T.: Tetanus in the dog: review and a case-report of current tetanus with hiatal hernia. *Ir. Vet. J.* 2004, **57**, 593–597.
- Sprott K.R.: Generalized tetanus in a Labrador retriever. *Can. Vet. J.* 2008, **49**, 1221–1223.
- Roper M.H., Vandelaar J.H., Gasse F.L.: Maternal and neonatal tetanus. *Lancet* 2007, **370**, 1947–1959.
- Stock I.: Tetanus and *Clostridium tetani*: a brief review. *Med. Monatsschr. Pharmaz.* 2015, **38**, 57–60.
- Felter R.A., Zinns L.E.: Cephalic tetanus in an immunized teenager: An unusual case report. *Pediatric Emerg. Care* 2015, **31**, 511–513.
- Yen L.M., Thwaites C.L.: Tetanus. *Lancet* 2019, **393**, 1657–1668.
- Ataro P., Mushatt D., Ahsan S.: Tetanus; a review. *South Med. J.* 2011, **104**, 613–617.
- Yen L.M., Thwaites C.L.: Tetanus. *Lancet* 2019, **393**, 1657–1668.
- Levy P., Fournier P.E., Lotte L., Million M., Brouqui D.: *Clostridium tetani* osteitis without tetanus. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, **20**, 1571–1573.
- Public Health England. Tetanus: guidance for health professionals. 2018. <https://www.gov.uk/government/publications/tetanus-advice-for-health-professionals>
- Genesh Kumar A.V., Kothari V.M., Krishnan A., Karnad D.R.: Benzathine penicillin, metronidazole and benzyl penicillin in the treatment of tetanus: a randomized, controlled trial. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2004, **98**, 59–64.
- Afshar M., Raju M., Ansell D., Bleck T.P.: Narrative review: tetanus a health treat after natural disaster in developing countries. *Ann. Intern. Med.* 2011, **154**, 329–333.
- Blencowe H., Lawn J., Vandelaar J., Roper M., Cousens S.: Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int. J. Epidemiol.* 2010, **39**, 102–109.
- Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. *Dziennik Urzędowy Min. Zdrowia*, 2019, poz. 87.

Prof. zw. dr hab. mgr Z. Gliński, e-mail: zgliński@o2.pl