

***Escherichia coli*- bakterien som alle har
- men noen blir syke av
- en oversikt -**

**Olav Rosef, Jon Djupvik dy, Marte Bratsvedal,
Helle Vold og Mona Yri**

**Avdeling for allmenne fag
Institutt for natur- helse- og miljøvern fag, Bø**

**Høgskolen i Telemark
Porsgrunn 2003**

ISBN 82-7206-204-6 (trykt)
ISBN 82-7206-205-4 (online)
ISSN 1501-8539 (trykt)
ISSN 1503-3767 (online)

Høgskolen i Telemark
Postboks 203
3901 Porsgrunn
Telefon 35 57 50 00
Telefaks 35 57 50 01
<http://www.hit.no/>

Trykk: Kopisenteret. HiT-Bø

© Forfatterne/Høgskolen i Telemark

Det må ikke kopieres fra rapporten i strid med åndsverkloven og fotografiloven, eller i strid med avtaler om kopiering inngått med KOPINOR, interesseorganisasjon for rettighetshavere til åndsverk

Nøkkelord: Næringsmiddelbåren E.coli, patogene varianter, reservoar E.coli O157, EHEC i Norge

INNHOLDSFORTEGNELSE

1 INNLEDNING	5
2 Ulike varianter <i>E. coli</i>	5
2.1 Enteropatogene <i>E. coli</i> , EPEC	5
2.2 Enterotoksiske <i>E. coli</i> , ETEC	6
2.3 Enteroinvasive <i>E. coli</i> , EIEC	6
2.4 Enteroaggregative <i>E. coli</i> , EaggEC	6
2.5 Verotoksinproduserende <i>E. coli</i> , VTEC	7
2.6 Diffust adhererende <i>E. coli</i> , DAEC	7
2.7 Enterohemorragisk <i>E. coli</i> , EHEC	7
3 Ulike egenskaper til <i>E. coli</i>	7
3.1 Infektiv dose	7
3.2 Virulensegenskaper	8
3.3 Verotoksiner	8
3.4 Hemolysiner	9
3.5 Attaching og effacing (AE) faktorer	9
3.6 Bakteriofager og <i>E. coli</i> O157:H7 virulens	10
3.7 Hemolytisk uremisk syndrom (HUS)	10
4 <i>E. coli</i> serogruppe O157	11
4.1 EHEC og serogruppe O157	11
4.2 <i>E. coli</i> O157:H7 i miljøet	12
5 Utbrudd og forhold i Norge	13
5.1 Utbrudd med <i>E. coli</i> O157:H7	13
5.2 EHEC i Norge	13
6 Referanser	15

1 Innledning

Escherichia coli opptrer i mange varianter fra de harmløse tarmbakteriene til de svært patogene som forårsaker sykdom og død hos menneske. En har den senere tid kartlagt reservoaret til de sykdomsfremkallende variantene, og det har skjedd en rivende utvikling i forståelsen av patogenitetsmekanismene. Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over *E. coli* som næringsmiddeloverført patogen.

E. coli ble første gang beskrevet i 1885 av Theodor Escherich gjennom hans arbeid på bakterier i avføring fra barn (Bell og Kyriakides, 1998). Bakterien er en fakultativ anaerob Gram-negativ stavbakterie tilhørende familien *Enterobacteriaceae*. Den er katalase-positiv, oksidase-negativ, indol-positiv, reduserer nitrat og danner gass av glukose. *E. coli* isolater blir serologisk differensiert på bakgrunn av tre typer antigener, på overflaten O (somatisk), H (flagell) og K (kapsel) antigener. Det er så langt identifisert 174 O antigener, 56 H antigener og 80 K antigener (Doyle *et al.*, 1997). De fleste *E. coli* stammene er harmløse og hører med til den normale tarmfloraen hos varmblodige dyr og mennesker, men noen stammer er patogene og kan gi diaré, men også andre sykdommer hos mennesker og dyr. *E. coli* stammer som forårsaker næringsmiddelbåren sykdom hos mennesker kategoriseres i grupper basert på virulensegenskaper, patogene mekanismer, kliniske symptomer og ulike O:H serogrupper (Doyle *et al.*, 1997). Disse kategoriene er enteropatogene *E. coli* (EPEC), enterotoksiske *E. coli* (ETEC), enteroinvasive *E. coli* (EIEC), enteroaggregative *E. coli* (EAaggEC), diffuse-adhererende *E. coli* (DAEC) og enterohemorragiske *E. coli* (EHEC).

2 Ulike varianter *E. coli*

2.1 Enteropatogene *E. coli*, EPEC

EPEC adhererer til tarmoverflaten i et bestemt mønster kalt ”attaching and effacing”. Noen av disse kan produsere verotoksiner (Rosef og Rosef, 2000). I utviklingsland er infeksjon med EPEC en av de hyppigste årsakene til diaré, spesielt infantil diaré, og en viktig årsak til barnedødelighet. Barn som får morsmelkerstatning blandet ut med dårlig vann er mer utsatt enn barn som blir ammet (Wasteson, 1996; Vold, 2000). Den er ikke sett på som et

stort problem i industriland hvor det er god hygiene. Viktige kilder til human infeksjon i utviklingsland er fekal kontaminert vann. De serogruppene som er forbundet med human sykdom er O55, O86, O111, O119, O125, O126, O127 og O142 (Doyle *et al.*, 1997; Vold, 2000).

2.2 Enterotoksiske *E. coli*, ETEC

ETEC adherer til tarmepitelet ved hjelp av spesifikke fimbrier på bakterieoverflaten. Den produserer to typer enterotoksiner, varmelabile og varmestabile (Rosef og Rosef, 2000). ETEC er årsak til barnediaré i utviklingsland og er den mest vanlige "reisediaréen" i verden (Doyle *et al.*, 1997, Vold, 2000). På verdenbasis er hovedkildene til ETEC-infeksjon fekal forurenset drikkevann og kontaminerte næringsmidler (Wasteson, 1996). ETEC er også forbundet med sykdom hos dyr og da spesielt unge dyr. De ETEC serotypene som vanligvis forårsaker sykdom hos dyr er ikke humanpatogene (vertsspesifike). Hovedreservoaret til ETEC som kan forårsake human sykdom, er mennesket selv. De mest vanlige humanpatogene serogruppene er O6, O8, O15, O20, O25, O27, O63, O78, O85, O115, O128, O148, O159 og O167 (Doyle *et al.*, 1997; Vold, 2000).

2.3 Enteroinvasive *E. coli*, EIEC

EIEC invaderer tarmepitelet. Disse variantene fermenterer sjelden laktose som ellers er karakteristisk for *E. coli*. Den forårsaker en ikke-blodig diaré som ligner sykdom forårsaket av *Shigella* spp., ved å invadere og formere seg i epitelceller i tarmen. På verdensbasis har det blitt rapportert en rekke utbrudd og sporadiske tilfeller av EIEC gastroenteritt. I industrialiserte land regnes den som en uvanlig årsak til diaré (Wasteson, 1996). Mennesket er hovedreservoar, og de serogruppene som er forbundet med human sykdom er O28, O29, O112, O124, O136, O143, O144, O152, O164 og O167 (Doyle *et al.*, 1997; Vold, 2000).

2.4 Enteroaggregative *E. coli*, EAggEC

EAggEC skiller seg fra EPEC ved at den fester seg til tarmepitelet på en annen måte (Rosef og Rosef, 2000). Den har blitt forbundet med en stri diaré hos barn i flere land verden over. Disse *E. coli*-stammene er forskjellige fra andre typer av patogene *E. coli*. Det trengs mer kunnskap for å belyse EAggEC som en årsak til diaré sykdommer (Doyle *et al.*, 1997).

2.5 Verotoksinproduserende *E. coli*, VTEC

Når det gjelder navnebruken på de verotoksinproduserende *E. coli* er det en del forvirring. I tillegg til VTEC blir de også kalt STEC (shigalike toxin producing *E. coli*). VTEC har evnen til å produsere verotoksiner. Det er flere *E. coli*-stammer som har denne egenskapen, men ikke alle regnes som humanpatogene (Wasteson, 1996). Det er blitt funnet vel 100 forskjellige serogrupper av enteropatogene VTEC. *E. coli* O157:H7 er den mest kjente av VTEC serotypene. De humanpatogene variantene av VTEC betegnes ofte som EHEC, enterohemorragisk *E. coli*. (Vold, 2000).

2.6 Diffust adhererende *E. coli*, DAEC

DAEC har blitt assosiert med diaré hos barn i Mexico. Disse stammene gir en mild diaré uten blod og fecal leukocytose. Stammene danner verken varmelabile eller varmestabile toksiner (Doyle *et al.*, 1997).

2.7 Enterohemorragisk *E. coli*, EHEC

EHEC skiller seg fra andre VTEC ved at de kan gi mennesker blodig diaré. EHEC ble første gang identifisert som humanpatogen i 1982, da *E. coli* serotype O157:H7 ble forbundet med to utbrudd av hemorragisk kolitt. I USA er serotypen O157:H7 den dominerende årsak til EHEC-sykdom (Doyle *et al.*, 1997). Andre serotyper kan imidlertid også gi tilsvarende sykdom, men serogruppe O157 er den mest undersøkte innen gruppen av EHEC (Vold, 2000). Storfetarmen blir regnet som det viktigste reservoaret (Wasteson, 1996). Imidlertid er også andre dyrearter nå regnet som bærere (Sargeant *et al.*, 1999)

3 Ulike egenskaper til *E. coli*

3.1 Infektiv dose

Eksakte data om den infektive dosen hos de forskjellige humanpatogene *E. coli* er mangelfulle. Den oppfatningen som råder er at den infektive dosen for ETEC, EPEC og EIEC er høy, opp mot $10^6 - 10^8$ bakterier, mens den infektive dosen for verotoksinproduserende EHEC antas å være lav, mellom ti og et hundretalls celler (Wasteson, 1996).

3.2 Virulensegenskaper

De patogene mekanismene til *E. coli* O157:H7 er ikke fullstendig kartlagt og forstått. Det antydes at *E. coli* O157:H7 koloniserer i tykktarmen hvor den fester seg til og innvaderer tarmepitelet og ødelegger tarmcellene og underliggende vev og kar. Dette skjer trolig både ved eksotoksin og endotoksinrelaterte mekanismer, som fører til blodig diaré (O'Brien *et al.*, 1992). Mikrovilli gir cellene en større overflate, slik at regulering og opptak av vann og næringsstoffer blir mer effektivt. Når disse blir ødelagt blir ikke vann- og næringsopptaket i tarmen så effektivt, og resultatet kan bli diaré.

3.3 Verotoksiner

E. coli O157:H7 og andre VTEC har fått denne betegnelsen fordi de produserer stoffer som er celletoksiske for nyreceller (veroceller) fra African green monkey. Disse giftene kalles verotoksiner (VT 1 og 2) eller Shigalike toksin (SLT), fordi VT1 immunologisk og genetisk er i slekt med Shiga Family Toxin, som produseres av *Shigella dysenteriae* type 1 (Johnson *et al.*, 1983).

Når bakteriene produserer VT toksiner transporteres de med blodstrømmen, og tas opp av tarm-, blod- og nyreceller, som så ødelegges av toksinet. VT er AB toksiner, de består av en enkel A-enhet og en pentamer B-enhet. Binding av VT til pattedyrceller skjer ved interaksjon mellom B-enheter og reseptorer av globo-serien (Gb₃) (DeGrandis *et al.*, 1989; Brunton, 1990; Karmali, 1992; O'Brien *et al.*, 1992). Etter bindingen entrer den aktive A-enheten cellen. A-enheten er en r-RNA N-glycosidase som splitter ribosomene på bestemte steder (Saxena *et al.*, 1989). Dette resulterer i blokkering av proteinsyntese, som videre fører til celledød (Saunders *et al.*, 1999).

De fleste bakteriene produserer begge toksinene, noen få produserer bare VT2, og enda færre produserer bare VT1. Det er bare funnet én antigen variant av VT1 (Paton *et al.*, 1993), mens VT2 har mange antigene varianter (Saunders *et al.*, 1999). Det har også blitt antydnet at VT2 og VT1 virker synergistisk (Tesh *et al.*, 1993a). VT1 gir mer skade på tarmepitelet siden det perforerer tarmen og dermed gir VT2 tilgang til blodbanen. Når VT2 føres med blodet vil den angripe målorganene som nyrene, hvor Gb₃ er spesielt tallrike (Tesh *et al.*, 1993b).

Det kan være vanskelig å påvise sirkulerende VT i blodet til pasienter med VTEC infeksjon. Dette skyldes at det bare skal små mengder toksin til for å forårsake sykdom. En annen årsak er at Gb₃ reseptoren som VT bindes til, er en del av blodgruppeantigenene Pk og P1 som lett binder VT, noe som minsker mengden VT tilgjengelig for deteksjon (Saunders *et al.*, 1999). Bindingen av VT til P antigen kan trolig også forklare hvorfor pasienter som har lave nivåer

av dette antigenet, har større sannsynlighet for å utvikle HUS og TTP (Trombotisk Trombocytopen Purpura) (Taylor *et al.*, 1990). Når det er færre reseptorer/ antigen til å fange opp VT, blir det større mengder fritt VT som kan gjøre skade.

B-lymfocyt markør CD77 er involvert i signaloverføring og regulering av B-celle proliferasjon og differensiering, og kan virke som en reseptor for VT (Maloney og Lingwood, 1994). Ved å binde seg til lymfocytter som uttrykker CD77, kan verotoksin undertrykke immunresponsen. Dette vil hemme antistoffresponsen mot VT1 og VT2, og føre til at de kan unngå vertens antistoffrespons (Maloney og Lingwood, 1994).

3.4 Hemolysiner

Hemolysin er lytiske toksiner som spiller en viktig rolle i utviklingen av *E. coli* O157:H7 sykdom (Chart *et al.*, 1998). Hemolysingener finnes hos alle O157 stammene, og omtrent halvparten av non-O157 EHEC (Saunders *et al.*, 1999). Stoffet løser opp (hemolyserer) de røde blodlegemene slik at hemoglobinet kommer ut i blodplasmaet. EHEC stammer produserer to ulike hemolysiner. α -Hemolysin er vanlig hos *E. coli* som gir ekstraintestinal infeksjoner (Bauer og Welch, 1996). Enterohemolysin (Ehly) er serologisk forskjellig fra α -hemolysin, og er nært assosiert med VT produksjon i EHEC (Beutin *et al.*, 1989). Et plasmid pO157 koder blant annet for enterohemolysin (Schmidt *et al.*, 1995; Nataro og Kaper, 1998; Burland *et al.*, 1998). Hemolysinets rolle når det gjelder VTEC patogenese er ikke fullt ut klarlagt (Chart *et al.*, 1998). Pasienter med HUS forårsaket av *E. coli* O157, produserer antistoffer mot enterohemolysin, så det er antatt at det har en klinisk betydning (Schmidt *et al.*, 1995).

3.5 Attaching og effacing (AE) faktorer

I tillegg til toksin produserer VTEC en annen virulens assosiert faktor, et yttermembran protein (adhesin) kalt intimin (Jerse *et al.*, 1990). Proteinet er trolig ansvarlig for nær festing av VTEC til tarmepitelcellene, noe som forårsaker ”attaching og effacing” (AE) skader i tarmslimhinnene. Det kromosommale genet som koder for dette proteinet kalles *eae*. Bakteriene fester seg til målcellene i tarmen ved først å harpunere og injisere reseptorer, Translocated intimin reseptor (Tir), i epitel membranen til vertscellen (DeVinney *et al.*, 1999; Goosney *et al.*, 2001). Bakterien fester seg altså ikke til vertscellens reseptor, men injiserer sine egne reseptorer. Deretter festes bakteriens intimin proteiner til Tir (DeVinney *et al.*, 1999; Goosney *et al.*, 2001). Pedestallene som dannes binder bakterien slik at de ikke skylles ut under diaréresponsen (Vallance og Finlay, 2000). Det gjør også at bakterien forblir

ekstracellulær, noe som igjen beskytter den mot fagocytose av makrofager (Goosney *et al.*, 1999).

Diaré forårsaket av EHEC-infeksjon kan forklares med dramatisk nedgang i absorberende mikrovilli, som igjen skyldes AE skader (Nataro og Kaper, 1998). Endringer i kloridionsekresjonen antas også å spille en medvirkende rolle (Collington *et al.*, 1998).

3.6 Bakteriofager og *E. coli* O157:H7 virulens

EHEC mister lett sin evne til å produsere VT når de dyrkes på agarskåler, noe som tyder på at de kodede genene ligger på ekstrakromosomale elementer (Karch *et al.*, 1995). Stx genene hos mange *E. coli* stammer, er kodet på profager av lambda(?) - bakteriofag familien (Wagner *et al.*, 2002). Tidligere antok man at det var et plasmid som kodet for VT produksjon (Smith og Lingwood, 1971). Men i 1984 isolerte O'Brien og medarbeidere to bakteriofager fra O157 EDL 933 som kodet for VT1 og VT2 toksiner (Strockbine *et al.*, 1986). Sergeant (1998) fant at alle VT fagene i de isolerte stammene utgjorde en heterogen gruppe. Heterogeniteten kan bidra til utvikling av VTEC med økt patogenitet. Dette kan skje fordi flere bakteriofager som kan sameksistere (multiple lysogenisering) binder seg til genomet i den samme bakterien.

Dette vil kunne gi stammer som har VT1 og flere varianter VT2 gener (Schmitt *et al.*, 1991). Den heterogene toksin produksjonen fra slike stammer, kan gi disse bakteriene økt mulighet til å motstå vertsforsvaret. En kan tenke seg at VT bakteriofager i fremtiden kan danne nye patogene varianter ved overføring til andre *E. coli* serotyper. En ser for seg at VT gener finner veien inn i bakterier som kan bli mer patogene enn serovarianten O157:H7 (Saunders *et al.*, 1999).

3.7 Hemolytisk uremisk syndrom (HUS)

Den første forbindelse mellom HUS og VTEC-infeksjon ble oppdaget i Toronto, Canada av Karmali og medarbeidere (1983, 1985). Mange epidemiologiske studier har vist en korrelasjon mellom infeksjon med Stx produserende *E. coli* O157:H7 og utvikling av HUS hos mennesker (Kavi og Wise, 1989; Milford *et al.*, 1990; Moake, 1994). Hemolytisk uremisk syndrom er en kombinasjon av nyresvikt, lavt trombocytantall og hemolytisk anemi. Det er skader i glomeruli som kan bidra til nyresvikt. Undersøkelse av nyrevev fra HUS pasienter har avslørt store strukturelle forandringer i glomeruli (Tesh og O'Brien, 1991). Til tross for at HUS er en infeksjonssykdom og at de fleste *E. coli* stammer er følsomme for antibiotika, anbefales ikke behandling med antibiotika. Dette skyldes at antibiotika kan påskynde utviklingen av sykdommen, eller øke dens alvorlighet. En antar at konkurrerende tarmflora

elimineres, noe som kan gi overvekst av *E. coli* O157:H7. En annen årsak er lysering av bakteriene, noe som fører til frigjørelse av mer toksin (Begue *et al.*, 1998). En studie fra USA viste at antibiotikabehandling økte risikoen for utvikling av HUS (Wong *et al.*, 2000).

4 *E.coli* serogruppe O157

4.1 EHEC og serogruppe O157

E. coli O157:H7 ble første gang isolert i USA i 1975. Den ble da isolert fra human feces fra en pasient med blodig diaré (Doyle *et al.*, 1997). Som de aller fleste stammer av *E. coli* er O157:H7 bevegelig ved hjelp av peritriker flageller (Wasteson, 1996). Imidlertid har de flere karakteristiske egenskaper som er uvanlig for de fleste andre *E. coli*, men også innen serotype O157:H7 er det geno- og fenotypiske variasjoner (Doyle *et al.*, 1997).

De fleste *E. coli* O157:H7 stammer vokser dårlig ved temperaturer over 44,5°C, fermenterer ikke sorbitol i løpet av 24 timer, produserer ikke β -glucuronidase, har attaching and effacing (eae) gen og et 60-MDa plasmid (Padhye og Doyle, 1991). Den infektive dosen for *E. coli* O157:H7 er som tidligere nevnt lav (Booth *et al.*, 1999). Estimer fra et utbrudd som skyldtes salami, antyder at en infektiv dose var på mellom fem og femti bakterier. (Armstrong *et al.*, 1996; Tilden *et al.*, 1996). Bakterien anses som uvanlig resistent mot kroppens forsvarsmekanismer og har derfor en lav infektiv dose (Booth *et al.*, 1999). Ulikt de fleste andre matbårne patogener er *E. coli* O157:H7 syretolerant (Glass *et al.*, 1992; Rasmussen *et al.*, 1993; Zhao *et al.*, 1993; Zhao og Doyle, 1994; Brackett *et al.*, 1994; Conner og Kotrola, 1995). Mekanismen for syretoleranse er ikke forstått fullt ut, men den synes å være assosiert med et protein som kan induseres når bakterien eksponeres for sure forhold (Doyle *et al.*, 1997). Inokuleringsstudier har vist at bakterien kan overleve fermentering og tørking. Oppbevaring av bakterien i en "fermenteringssuppe" (pH 4.5) i opp til 2 mnd. ved 4°C ga bare 100 gangers reduksjon i bakterieantallet (Glass *et al.*, 1992). Tidligere kartlegginger av antibiotikaresistens har vist at *E. coli* O157:H7 er sensitiv for de fleste antibiotika (Ratnam *et al.*, 1988). Senere studier har vist en trend mot økt antibiotikaresistens (Doyle *et al.*, 1997). For eksempel ble 56 isolater undersøkt mellom 1984 og 1987, hvorav alle var sensitive for de antibiotikaene som ble testet mens isolater fra 1989-91 viste at 13 av 176 var resistente mot streptomycin, sulfisoxazole og tetracycline (Kim *et al.*, 1994). I Tyskland har serotypen

O157:H- i den senere tid ført til flere tilfeller av diaré og hemorragisk uremisk syndrom (HUS) (Brunder *et al.*, 2001).

4.2 *E. coli* O157:H7 i miljøet

De fleste bekreftede utbruddene av *E. coli* O157:H7 er assosiert med konsum av rå eller for lite stekt kjøttdeig/farse (Wells *et al.*, 1983; Martin *et al.*, 1986; Borczyk *et al.*, 1987; Whipp *et al.*, 1994). Andre kilder til matbåren smitte har vært matvarer som salat, reddik, eplejuice, salami, yoghurt, ost og upasteurisert melk. Det er også registrert person- til -person smitte og vannbårne tilfeller (Hasseltvedt *et al.*, 2001). Gårdsbesøk kan utgjøre risiko for smitte, da bakterien kan forekomme i alt fra gjødselhauger til fôr og gårdsredskaper (Johnson *et al.*, 1999). Renwick *et al.* fant i 1993 bevis for direkte overføring av *E. coli* O157:H7 fra kalv til menneske. En 13 måneder gammel gutt ble syk etter å ha lekt med kalver i et fjøs. *E. coli* O157:H7 fagtype (PT) 23 ble isolert fra gutten, hans eldre søster, som var symptomfri, og fra en av syv kalver i fjøset.

De serotypene som er assosiert med sykdom hos mennesker, gir som regel ikke sykdom hos kyr, og regnes derfor ikke som en patogen for disse (Dean-Nystrom *et al.*, 1999). De kan i imidlertid gi sykdom hos for eksempel grisunger, kaniner, kyllinger, aper og mus (Whipp *et al.*, 1994; Karpman *et al.*, 1997). Den fekale prevalensen av *E. coli* O157:H7 har blitt undersøkt i et felles beiteområde for ville (free-ranging) hjortedyr og kyr i Nebraska, USA. Undersøkelsen har estimert prevalensen i hjort (2,4%) til å være lik den i vann og kyr fra det samme området (Sargeant *et al.*, 1999). Forekomsten i hjortedyravføring kan utgjøre en zoonotisk risiko for jegerne, konsumentene og andre i kontakt med dyra og deres avføring. Den fekale utskillelsen fra ville dyr må tas med i betraktning når det gjelder reduksjon og kontroll av bakterien. Slike undersøkelser er foreløpig ikke gjennomført her i landet. For å få kontroll over bakterien på gårdsnivå, bør oppmerksomheten derfor også rettes mot økosystemet rundt gården og ikke bare mot individuelle gårdstiltak (Renter *et al.*, 2001). Studier fra USA har vist sammenheng mellom underlaget i innhegningen/bås og prevalensen av kyr som utskiller bakterien. Smith og medarbeidere (2001) fant at prevalensen var større for kyr i gjørmete og tilgrisede båser enn for de i rene båser. *E. coli* O157:H7 i kveg- og sauefeces/gjødsel kan overleve i måneder under våte miljøforhold (Kudva *et al.*, 1998). Det er derfor mulig at antall bakterier, varigheten på utskillelsen og infeksjonsraten øker i gjørmete båser. Utskillelse av bakterien er sesongavhengig, hvor mai - september er de månedene hvor *E. coli* O157:H7 oftest isoleres fra kyr (Chapman *et al.*, 1997).

5 Utbrudd og forhold i Norge

5.1 Utbrudd med *E. coli* O157:H7

E. coli O157 infeksjoner synes å være mer vanlig i USA, Canada og Storbritannia enn i resten av verden (Chapman, 1999). Det er imidlertid uklart om dette reflekterer at landene har flere sykdomstilfeller, eller om de bare har bedre oppklaringsmuligheter og metoder (Chapman, 1999). I USA er det rapportert mer enn 100 utbrudd siden 1982. Mellom 1982 og 1995 var årsinsidensen 0,74/1.000.000, men underrapportering er et kjent problem (Pennington, 1999). Det største dokumenterte fler-stats (multistate) utbruddet av *E. coli* O157:H7 infeksjon i USA fant sted i Washington, Idaho, California and Nevada i 1993 (Bell *et al.*, 1994; Griffin *et al.*, 1994). Totalt ble det identifisert 731 tilfeller hvorav 178 ble innlagt på sykehus, 56 utviklet HUS og 4 barn døde. Ved et utbrudd i 1985 på et bo- og eldrecenter i Canada, ble 55 pasienter syke. Av disse døde 6 i et tidlig stadium av hemorragisk colitt, 12 utviklet HUS, hvorav 11 av disse døde (Carter *et al.*, 1987). Et av de alvorligste utbruddene fant sted i Skottland i 1996 hvor 496 mennesker ble smittet og 21 voksne døde (Synge, 1999). Det er beskrevet utbrudd hvor antall smittede har vært mye høyere, men antallet døde har sjelden vært så mange som ved utbruddet i Skottland. Et annet land som også har hatt store og omfattende utbrudd er Japan. I 1996 ble det rapportert 9451 tilfeller av *E. coli* O157, hvorav 1808 ble behandlet på sykehus og 12 døde (Pennington, 1999). I august 2002 ble 131 mennesker i Japan smittet av bakterien via maten på et sykehus, åtte døde (Aftenposten, 18.08.2002).

5.2 EHEC I NORGE

Norske undersøkelser indikerer at forekomsten av *E. coli* O157 i storfe i Norge er lav (Vold *et al.*, 1998; Bruheim og Fredriksen, 2000). En av grunnene til at forekomsten av *E. coli* O157 i Norge er lav kan være at norske gårder er små og spredd ut over et stort geografisk område med til dels store avstander mellom dem. Et annet forhold er den restriktive praksis en tidligere har hatt ved import av levende dyr og animalske produkter. En undersøkelse gjort på kjøttfe på slutten av 90-tallet viste at forekomsten av *E. coli* O157 var høyere hos importerte enn hos ikke-importerte dyr (Vold, 2000). Etter at EØS-avtalen var inngått ble importreglene endret slik at det ble lettere å importere levende dyr. Om dette kan ha økt smittepresset på storfe i Norge er usikkert, men ikke usannsynlig.

E. coli O157 ble isolert i feces fra en melkeku i januar-01 i Telemark. I prøver tatt av samme ku og av fire andre kyr i samme besetning i mars, april og juni ble bakterien ikke påvist. (Vold og Djupvik, 2002). I Norge ble det sommeren 2002 funnet positive *E. coli* O157 avføringsprøver på en gård i Møre og Romsdal. Bakterien ble påvist både hos storfe, fjørfe og småfe. Det ble imidlertid ikke meldt om sykdom, verken blant de som bor på gården eller besøkende (Dyrehelsetilsynet, 16.08.2002).

Statens næringsmiddeltilsyn iverksatte i 1998 et overvåkningsprogram for bakterien blant annet pga. opphør av grensekontrollen. Ett av målene var å få informasjon om smittepotensialet fra storfeprodukter. Det er til nå undersøkt over 10 000 prøver av storfe og ca. 2500 prøver av småfe. Det er påvist *E. coli* O157:H7 i henholdsvis 3 (0,03%) storfe og 2 sau (0,05%). Selv om forekomsten er lav fortsetter overvåkningsprogrammet som følge av alvorlighetsgraden ved smitte (SNT nytt, 08.09.2002).

Fig. 1 viser EHEC-sykdom i Norge meldt til MSIS (Meldingssystem for smittsomme sykdommer) 1992-2001 etter smittested (Vold og Nygård, 2002).

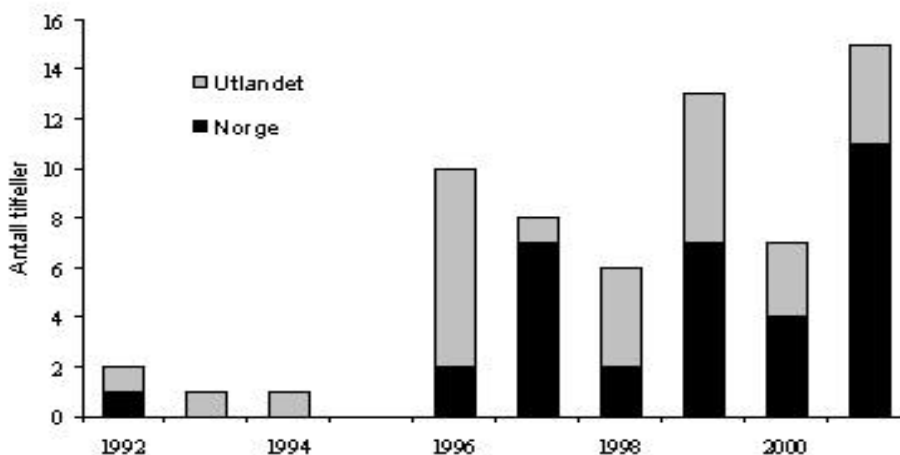


Fig. 1: EHEC-sykdom i Norge (Vold og Nygård, 2002).

Av de 63 tilfellene meldt til MSIS fra 1992-2001 var fire EHEC O26, tre O145, en O128, en O130, en O103 og en O113 (Hasseltvedt *et al.*, 1999; Lassen og Hasseltvedt, 2000, Vold og Nygård, 2002). Forbedring av deteksjonsmetoder for non-O157 EHEC vil trolig føre til en økning av isolater av denne typen. Dette bekreftes gjennom registrerte EHEC-tilfeller hvor det har vært en økning i påvisning av non-O157 de siste årene (Hasseltvedt *et al.*, 2001).

6 Referanser

Aftenposten. 18.08.2002.

<http://www.aftenposten.no/forbruker/helse/article.jhtml?articleID=383274>

Åtte døde av matforgiftning

Armstrong GL, J Hollingsworth and JG Morris. 1996.

Emerging foodborne pathogens: *Escherichia coli* O157:H7 as a model of entry of a new pathogen into the food supply of the developed world. *Epidem. Rev.* **18**:29-51.

Bauer ME and RA Welch. 1996.

Characterisation of an RTX toxin from enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Inf. and Imm.* **64**:167-175.

Begue RE, DI Mehta and U Blecker. 1998.

Escherichia coli and the Hemolytic-uremic Syndrome. *South. Med. J.* **91(9)**:798-804.

Bell C, Kyriakides A.

E. coli. A practical approach to the organism and its control in foods.

1998, Blakie Academic & Professional: 1-14.

ISBN 0-7514-0462-4.

Bell BP, M Goldoft, PM Griffin, MA Davis, DC Gordon, PI Tarr, CA Bartleson, JH Lewis, TJ Barrett, JG Wells, R Baron and J Kobayashi. 1994.

A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. *JAMA.* **272**:1349-1353.

Beutin L, MA Montenegro, I Orskov, F Orskov, J Prada, S Zimmerman and R Stephen. 1989.

Close associations of verotoxin (Shiga-like toxin) production with enterohaemolysin production in strains of *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.* **27**:2559-2564.

Booth IR, F Thomson-Carter, P Carter, S Jordan, S Park, L Malcolm and J Glover. 1999.

Acid Tolerance of *Escherichia coli* – the Sting in the Tail? **2**:27-38. **In:** *Escherichia coli O157 in Farm Animals*. Stewart CS and HJ Flint. CABI PublishingUK. ISBN 0 85199 332 X.

Borczyk AA, MA Karmali, H Lior and LMC Duncan. 1987.

Bovine reservoir for verotoxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet.* **I**:98.

Brackett RE, Y-Y Hao and MP Doyle. 1994.

Ineffectiveness of hot acid sprays to decontaminate *Escherichia coli* O157:H7 on beef. *J. Food Prot.* **57**:198-203.

Bruheim T, Fredriksen B. 2000.

Overvåkings- og kontrollprogrammet for enterohemoragisk *Escherichia coli* (EHEC) i Norge 2000. Veterinærinstituttet, Oslo.

Brunder W, Khan AS, Hacker J, Karch H. 2001.

Novel type of fimbriae encoded by the large plasmid of sorbitol-fermenting enterohemorragic *Escherichia coli* O157:H(-).
Infect.Immunity. **69(7)**:4447-4457.

Brunton J. 1990.

The Shiga toxin family: molecular nature and possible role in disease:377-398. **In:** *The bacteria*. vol. XI. Iglewski B. (ed.). Academic Press, New York.

Burland V, Y Shao, NT Perna, G Plunkett, HJ Sofia, FR Blattner. 1998.

The complete DNA sequence and analysis of the large virulence plasmid of *Escherichia coli* O157:H7. *Nucleic Acids Res*. **26(18)**:4196-4204.

Carter AO, AA Borczyk, JAK Carlson, B Harvey, JC Hockin, MA Karmali, C Kriskna, DA Korn and H Lior. 1987.

A severe outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated haemorrhagic colitis in a nursing home. *N. Engl. J. Med*. **317**:1496-1500.

Chapman PA. 1999.

Escherichia coli O157: 14 Years` Experience in Sheffield, UK. **8**:99-120. **In:** *Escherichia coli O157 in Farm Animals*. Stewart CS and HJ Flint. CABI PublishingUK. ISBN 0 85199 332 X.

Chapman PA, CA Siddons, AT Cerdan Malo and MA Harkin. 1997.

A 1-year study of *Escherichia coli* O157 in cattle, sheep, pigs and poultry. *Epidem. and Inf*. **119**:245-250.

Chart H, C Jenkins, HR Smith, D Hedges, B Rowe. 1998.

Haemolysin production by strains of Verocytotoxin-producing *Escherichia coli*.
Microbiol. **144(pt 1)**:103-107.

Collington GK, IW Booth and S Knutton. 1998.

Rapid modulation of electrolyte transport in Caco-2 cell monolayers by enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) infection. *Gut*. **42(2)**:200-207.

Conner DE and JS Kotrola. 1995.

Growth and survival of *Escherichia coli* O157:H7 under acidic conditions. *Appl. Environ. Microbiol*. **61**:382-385.

Dean-Nystrom EA, BT Bosworth, AD O'Brien and HW Moon. 1999.

Bovine Infection with *Escherichia coli* O157:H7. **4**:51-58. **In:** *Escherichia coli O157 in Farm Animals*. Stewart CS and HJ Flint. CABI PublishingUK. ISBN 0 85199 332 X.

DeGrandis S, H Law, J Brunton, C Gyles and C Lingwood. 1989.

Globotetraosyl ceramide is recognized by the pig edema disease toxin. *J. Biol. Chem.* **264**:12520-12525.

DeVinney R, M Stein, D Reinscheid, A Abe, S Ruschkowski and BB Finlay. 1999.

Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 Produces Tir, Which Is Translocated to the Host Cell Membrane but Is Not Tyrosine Phosphorylated. *Inf. Imm.* **67**:2389-2398.

Doyle MP, T Zhao, J Meng and S Zhao. 1997.

Fundamentals and Frontiers. **10**:171-191. In *Food Microbiology*. Doyle MP, LR Beuchat, TJ Montville. ASM Press Washington D.C. ISBN 1-55581-117-5.

Dyrehelsetilsynet. 16.08.2002.

<http://www.dyrehelsetilsynet.no/aktuelt/nyheter/dbaFile5637.html>

Hamburgerbakterien (*E. coli* O157:H7) på gård i Møre og Romsdal – Status 16. august 2002.

Glass KA, JM Loeffelholz, J Ford and MP Doyle. 1992.

Fate of *Escherichia coli* O157:H7 as affected by pH or sodium chloride and in fermented, dry sausage. *Appl. Environ. Microbiol.* **58**:2513-2516.

Goosney DL, R De Vinney and BB Finlay. 1999.

Enteropathogenic *Escherichia coli* inhibits phagocytosis. *Inf. Imm.* **67** (2):490-495.

Goosney DL, R DeVinney and BB Finlay. 2001.

Recruitment of cytoskeletal and signaling proteins to enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli* pedestals. *Inf. Imm.* **69**(5):3315-3322.

Griffin PM, BP Bell, PR Cieskak, J Tuttle, TJ Barrett, MP Doyle, AM McNamara, AM Shefer and JG Wells. 1994.

Large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 in western United States: the big picture. **P:7-12.** In: *Recent Advances in Verocytotoxin-Producing Escherichia coli Infections*. Karamali MA and AG Goglio (ed.). Proceedings of the 2nd International Symposium and Workshop on Verotoxin (Shiga-Like Toxin)-Producing *Escherichia coli* Infections. Elsevier, Amsterdam.

Hasseltvedt V, Lassen J, Kapperud G, Kuusi M. 1999.

EHEC-infeksjoner i Norge 1998- 30.9.99.
1999, MSIS-rapport, ukenr. 43.

Hasseltvedt V, J Lassen, G Kapperud, T-L Stavnes. 2001.

Sykdom forårsaket av enterohemoragisk *E. coli* (EHEC) i Norge 2000.
MSIS-rapport, nr. 7 2002.

Jerse AE, J Yu, BD Tall and JB Kaper. 1990.

A genetic locus of enteropathogenic *Escherichia coli* necessary for the production of attaching and effacing lesions on tissue culture cells. *Proc. Nation. Acad. Scie. USA.* **87**:7839-7843.

- Johnson RP, JB Wilson, P Michel, K Rhan, SA Renwick, CL Gyles and JS Spika. 1999.**
Human Infection with Verocytotoxigenic *Escherichia coli* Associated with Exposure to Farms and Rural Environments. **10**:147-168 **In: *Escherichia coli O157 in Farm Animals***. Stewart CS and HJ Flint. CABI PublishingUK. ISBN 0 85199 332 X.
- Johnson WM, H Lior and GS Bezanson. 1983.**
Cytotoxic *Escherichia coli* O157:H7 associated with haemorrhagic colitis in Canada. *Lancet*. **i**:76.
- Karch H, H Russmann, A Schmidt, A Schwartzkopf and J Heesemann. 1995.**
Long term shedding and clonal turnover of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 in diarrheal diseases. *J. Clin. Microbiol.* **33**:1602-1605.
- Karmali M. 1992.**
The association of verocytotoxins and the classical hemolytic uremic syndrome:199-212. **In: *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura***. Kaplan K, R Tromppeter and J Moake (ed.). Marcel Dekker, New York.
- Karmali MA, M Petric, C Lim, PC Flemming, GS Arbus, H Lior. 1985.**
The association between idopahtic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J. Inf. Dis.* **151(5)**:775-782.
- Karmali MA, BT Steel, M Petric, C Lim. 1983.**
Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet*. **I(8325)**:619-620.
- Karpman D, H Connell, M Svensson, F Scheutz, P Alm and C Svandborg. 1997.**
The role of lipopolysaccharide and Shiga-like toxin in a mouse model of *Escherichia coli* O157:H7 infection. *J. Inf. Dis.* **175**:611-620.
- Kavi J and R Wise. 1989.**
Causes of the hemolytic uraemic syndrome. *Br. Med. J.* **289**:65-66.
- Kim HH, M Samadpour, L Grimm, CR Clausen, TE Besser, M Baylor, JM Kobayashi, MA Neill, FD Schoenknecht and PI Tarr. 1994.**
Characteristic of antibiotic-resistant *Escherichia coli* O157:H7 in Washington state, 1984-1991. *J. Inf. Dis.* **170**:1606-1609.
- Kudva IT, K Blanch and CJ Hovde. 1998.**
Analysis of *Escherichia coli* O157:H7 survival in ovine or bovine manure and manure slurry. *Appl. Environ. Microbiol.* **64**:1366-1374.
- Lassen J, Hasseltvedt V. 2000.**
Norske tilfeller av EHEC-sykdom og hemolytisk uremisk syndrom (HUS). 2000, MSIS-rapport, ukenr. 31.

Maloney MD and CA Lingwood. 1994.

CD19 has a potential CD77 (globotriaosyl ceramide)-binding site with sequence similarity to verotoxin B-subunits: implications in molecular mimicry for B cell adhesin and enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections. *J. Exp. Med.* **180**:191-201.

Martin ML, LD Shipman, ME Potter, IK Wachsmuth, JG Wells, K Heidberg, RV Tauxe, P Davis, J Arnoldi and J Tilleli. 1986.

Isolation of *Escherichia coli* O157:H7 from diary cattle associated with two cases of hemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* **ii**:1043.

Milford DV, CM Taylor, B Guttridge, S Hall, B Rowe and H Kleanthous. 1990.

Haemolytic uraemic syndrome in the British isles, 1985-8: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part1. Clinical and epidemiologic aspects. *Arch. Dis. Child.* **65**:716-721.

Moake JL. 1994.

Haemolytic uraemic syndrome: basic science. *Lancet.* **343**:393-397.

Nataro JP and JB Kaper. 1998.

Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* **11(1)**:142-201.

O'Brien A, V Tesh, A Donohue-Rolfe, M Jackson, S Olsnes, K Sandvig, A Lindberg and GT Keusch. 1992.

Shiga toxin: biochemistry, genetics mode of action and role in pathogenesis. *Curr. Top. Microbiol. Imm.* **180**:65-94.

Padhye NV and MP Doyle. 1991.

Production and characterization of a monoclonal antibody specific for enterohemorrhagic *Escherichia coli* of serotypes O157:H7 and O126:H11. *J. Clin. Microbiol.* **29**:99-103.

Paton AW, JC Paton, MW Heuzenroeder, PN Goldwater and PA Manning. 1993.

Sequence of a variant Shiga-like toxin type-1 operon of *Escherichia coli* O111:H-. *Gene.* **129**:87-92.

Pennington TH. 1999.

Future Directions, or Where Do We Go from Here? **13**:225-233 **In:** *Escherichia coli O157 in Farm Animals*. Stewart CS and HJ Flint. CABI PublishingUK. ISBN 0 85199 332 X.

Rasmussen MA, WC Cray, TA Casey and SC Whipp. 1993.

Rumen contents as a reservoir of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol. Lett.* **114**:79-84.

- Ratnam S, SB March, R Ahmed, GS Bezanson and S Kasatiya. 1988.**
Characterization of *Escherichia coli* serotype O157:H7. *J. Clin. Microbiol.* **26**:2006-2012.
- Renter DG, JM Sargeant, SE Hygnstorm, JD Hoffman and JR Gillespie. 2001.**
Escherichia coli O157:H7 in free-ranging deer in Nebraska. *J. Wildl. Dis.* **37(4)**:755-760.
- Renwick SA, JB Wilson, RC Clarke, H Lior, AA Borczyk, J Spika, K Rahn, K McFadden, A Brouwer, A Copps, NG Anderson, D Alves and MA Karmali. 1993.**
Evidence of direct transmission of *Escherichia coli* O157:H7 infection between calves and a human. *J. Inf. Dis.* **168**:792-793.
- Rosef O, Rosef L. 2000.**
Helse- og miljø- mikrobiologi. Fenris forlag: 155-160. ISBN 82-91768-02-1.
- Sargeant JM, DJ Hafer, JR Gillespie, RD Oberst and SJA Flood. 1999.**
Prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 in white-tailed deer sharing rangeland with cattle. *J. Am. Vet. Med. Ass.* **215**:792-794.
- Saunders JR, MJ Sergeant, AJ McCarthy, KJ Mobbs, CA Hart, TS Marks and RJ Sharp. 1999.**
Genetics and Molecular Ecology of *Escherichia coli* O157. **1**:1-25. **In:** *Escherichia coli O157 in Farm Animals*. Stewart CS and HJ Flint. CABI PublishingUK. ISBN 0 85199 332 X.
- Saxena SF, AD O'Brien and EJ Alderman. 1989.**
Shiga toxin, Shiga-like toxin II variant, and ricin are all single site RNA N-glycosidases of 28S RNA when microinjected into *Xenopus* oocytes. *J. Biol. Chem.* **224**:596-601.
- Sergeant MJ. 1998.**
Molecular biological characterization of verotoxigenic bacteriophages in *Escherichia coli*. PhD thesis, University of Liverpool.
- Schmitt CK, ML McKee and AD O'Brien. 1991.**
Two copies of Shiga-like toxin II-related genes common in enterohemorrhagic *Escherichia coli* strains are responsible for the antigenic heterogeneity of the O157:H7-E32511. *Inf. Imm.* **59**:1065-1073.
- Schmidt H, L Beutin and H Karch. 1995.**
Molecular analysis of the plasmid encoded hemolysin of *Escherichia coli* O157:H7 in strain EDL 933. *Inf. Imm.* **63**:1055-1061.

Smith D, M Blackford, S Younts, R Moxley, J Gray, L Hungerford, T Milton and T Klopfenstein. 2001.

Ecological Relationships between the Prevalence of Cattle Shedding *Escherichia coli* O157:H7 and Characteristics of the Cattle or Conditions of the Feedlot Pen. *J. Food Protec.* **64(12)**:1899-1903.

Smith HW and MA Lingwood. 1971.

The transmissible nature of enterotoxin production in a human enteropathogenic strain of *Escherichia coli*. *J. Med. Microbiol.* **4**:301-305.

SNT nytt 08.09. 2002.

<http://www.snt.no/nytt/ferskvare/notis.html/652.html>

Funn av ” hamburgerbakterien ” i Møre og Romsdal, 08.09.2002.

Strockbine NA, LRM Marques, JW Newland, HW Smith, RK Holmes and AD O`Brien. 1986.

Two toxin-converting phages from *Escherichia coli* O157:H7 strain 933 encode antigenically distinct toxins with similar biological activities. *Inf. Imm.* **53**:135-140.

Synge BA. 1999.

Animal Studies in Scotland. **7**:91-98. **In:** *Escherichia coli* O157 in Farm Animals. Stewart CS and HJ Flint. CABI PublishingUK. ISBN 0 85199 332 X.

Taylor CM, DV Milford and PE Rose. 1990.

The expression of blood group P1 in post-enteropathic haemolytic uraemic syndrome. *Ped. Neph.* **4**:59-61.

Tesh VL and AD O`Brien. 1991.

The pathogenic mechanisms of Shiga toxin and the Shiga-like toxins. *Mol. Microbiol.* **5**:1817-1822.

Tesh VL, JE Samuel, LP Perera, JB Sharefkin and AD O`Brien(a). 1993.

Evaluation of the role of Shiga and Shiga-like toxins in mediating direct damage to human vascular endothelial cells. *J. Inf. Dis.* **164**:344-352.

Tesh VL, JA Burris, JE Owens, VM Gordon, EA Waldolkowski, AD O`Brien and JE Samuel(b). 1993.

Comparison of relative toxicities of Shiga-like toxins type I and type II for mice. *Inf. and Imm.* **61**:3392-3402.

Tilden J, W Young, A McNamara Jr, C Custer, B Boesel, MA Lambert-fair, J Majkowski, D Vugia, SB Werner, J Hollingsworth and JG Morris, Jr. 1996.

A new route of transmission for *Escherichia coli*: infection from dry fermented salami. *Am. J. Pub. Heal.* **86**:1142-1145.

Vallance BA and BB Finaly. 2000.

Exploitation of host cells by enteropathogenic *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **97(16)**:8799-8806.

Vold H og J Djupvik. 2002.

Escherichia coli O157 som næringsmiddelbåren patogen
-undersøkelse av forekomsten av *E. coli* O157 hos storfe i østre del av Telemark.
Hovedfagsoppgave, Høgskolen i Telemark.

Vold L. 2000.

Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Norway. Epidemiology
in cattle. Thesis for the degree of *Doctor Medicinae Veterinariae*.
2000, ISBN 82-7725-066-5.

Vold L, Klungseth Johansen B, Kruse H, Skjerve E, Wasteson Y. 1998.

Occurrence of shigatoxinogenic *Escherichia coli* O157 in Norwegian cattle herds.
Epidem.Infection. **120(1):**21-28.

Vold L og K Nygård. 2002.

EHEC-infeksjoner i Norge 2001. MSIS-rapport nr 23.

Wagner PL, J Livny, MN Neely, DW Acheson, DI Friedman, MK Waldor. 2002.

Bacteriophage control of Shiga toxin 1 production and release by *Escherichia coli*.
Mol. Microbiol. **44(4):**957-970.

Wasteson Y. 1996.

Escherichia coli. Smittsomme sykdommer fra mat, ed: Granum PE.
1996, Høyskoleforlaget AS: 57-68. ISBN 82-7634-048-2.

Wells JG, BR Davis, IK Wachsmuth, LW Riley, RS Remis, R Sokolow and GK Morris. 1983.

Laboratory investigation of hemorrhagic colitis outbreaks associated with a rare
Escherichia coli serotype. *J. Clin. Microbiol.* **18:**512-520.

Whipp SC, MA Rasmussen and WC Cray. 1994.

Animals as a source of *Escherichia coli* pathogenic for human beings. *J. Am. Vet. Med. Ass.* **204:**1168-1175.

Wong CS, S Jelacic, RL Habeeb, SL Watkins and PI Tarr. 2000.

The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N. Engl. J. Med.* **342(26):**1930-1936.

Zhao T, MP Doyle and RE Besser. 1993.

Fate of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in apple cider with and without
preservatives. *Appl. Environ. Microbiol.* **59:**2526-2530.

Zhao T and MP Doyle. 1994.

Fate of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in commercial mayonnaise. *J. Food Prot.* **57:**780-783.