



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Kronisk kopparförgiftning hos får

Louise Ersbring

*Uppsala
2018*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen
Delnummer i serien: 2018:25*

Kronisk kopparförgiftning hos får

Chronic copper poisoning in sheep

Louise Ersbring

Handledare: *Johan Lundqvist, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Maria Löfgren, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:25

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *koppar, förgiftning, överskott, får*

Key words: *copper, poisoning, excess, sheep*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Koppar.....	4
<i>Kopparmetabolism</i>	4
Kronisk kopparförgiftning hos får	6
<i>Exponering</i>	6
<i>Diagnosticering</i>	6
<i>Behandling och förebyggande</i>	7
<i>Toxicitet</i>	8
<i>Faktorer som påverkar toxiciteten</i>	8
Kopparförgiftning hos andra djur.....	9
Diskussion	11
Litteraturförteckning	14

SAMMANFATTNING

Får är särskilt känsliga för kronisk kopparförgiftning, jämfört med andra djur. De kan också drabbas av akut kopparförgiftning, men det är en ovanlig förekomst. Kronisk kopparförgiftning utvecklas som en tvåstegsprocess, först med en ”tyst” fas då överskott av koppar ackumuleras i levern över en längre period utan att ge kliniska symtom och följs därefter av en toxisk fas där koppardeponerna frisätts och ger upphov till hemolytisk kris med en hög grad av mortalitet.

Absorptionen av koppar sker via den gastrointestinala kanalen. Monogastriska djur har en markant högre grad av kopparabsorption än idisslare med funktionell rumen. Ämnet lagras i levern och utsöndras via gallblåsan. Kopparhomeostasen beror på en balans mellan det dietära intaget och utsöndringen av koppar, vilket regleras väl hos de flesta arter, men ej hos får. Absorption, distribution och exkretion av koppar påverkas i synnerhet av interaktioner mellan koppar, svavel och molybden hos idisslare.

Koppar intas via dricksvattnet eller kosten genom exempelvis växter på betet eller fodertillsatser, där den sistnämnda är den huvudsakliga källan till koppar för får. På grund av förgiftningens akuta uppförande diagnosticeras det ofta post-mortem, genom provtagning av lever och njurar. Kopparkoncentration uppmätt utifrån blodprov hjälper ej vid diagnos av kopparförgiftning eftersom blodkoncentrationen kan upprätthållas på normal nivå samtidigt som ackumulation sker. Leverbiopsi är att föredra vid mätning av djurs kopparstatus, men veterinärer är ofta ovilliga att göra den typen av provtagning.

Exempelvis penicillamin eller tetratiomolybdat kan nyttjas som behandling, men om fåret börjat uppvisa grava symtom till följd av hemolytisk kris är behandling sällan lönsamt. På längre sikt är det möjligt att förebygga kopparkänsligheten hos får genom selektiv avel och användning av kopparantagonister. Det är väl känt att kopparkänsligheten hos får varierar mellan raser och det har också diskuterats bero på ålder, kön och säsong. Det har påvisats att det också beror på exponeringstid och djurets storlek, samt att hepatotoxiska pyrrolizidiner minskar koppartoleransen på grund av påverkad leverfunktion.

Koppertoleransen varierar mellan olika arter. Idisslare är överlag känsligare mot koppar än andra djurslag, men nötkreatur är mer känsliga för molybdenförknippad kopparbrist och hos getter är kronisk kopparförgiftning ovanligt. Gener som ger ärftlig kopparförgiftning har identifierats hos människor (Wilson's sjukdom) och hundrasen bedlington terrier.

På grund av sjukdomens långvariga ”tysta” fas där sjukdomen är svår att identifiera, följt av en akut fas med symtom som inte alltid går att behandla, kan denna litteraturstudie dra slutsatsen att förebyggande åtgärder i dagsläget är av hög vikt. Mer forskning krävs för att uppnå ökad lärdom om hur kopparförgiftningen hos får fungerar och kan förebyggas.

SUMMARY

Compared to other animals, sheep are especially sensitive to chronic copper poisoning. They can also be afflicted by acute copper poisoning, but it is a rare occurrence. Chronic copper poisoning develops as a two-stage-process, first with a “silent” phase where copper excess is accumulated in the liver over a longer period without giving clinical symptoms. It is followed by a toxic phase where the copper depots are released and cause a hemolytic crisis with a high degree of mortality.

The absorption of copper occurs through the gastrointestinal tract. Monogastric animals have a far higher degree of copper absorption than ruminants with a functional rumen. The element is stored in the liver and excreted through the gall bladder. The copper homeostasis depends on a balance between the dietary intake and the excretion of copper, which is well regulated in most species, but not in sheep. Absorption, distribution and excretion of copper is especially affected by interactions between copper, sulphur and molybdenum in ruminants.

Copper is consumed via the drinking water or the diet through for example plants in the pasture or forage supplements, where the latter is the main source of copper for sheep. Due to the poisoning’s acute demeanor it is often diagnosed post-mortem, through sampling of liver and kidneys. The copper concentration measured from blood samples is not helpful for the diagnosis of copper poisoning, since the blood concentration can be maintained at a normal level at the same time as accumulation occurs. A liver biopsy is preferred for measuring an animal’s copper status, but veterinarians are often reluctant to perform that type of sampling.

For example, penicillamine and tetrathiomolybdate can be utilized for treatment, but if the sheep has begun to show grave symptoms due to hemolytic crisis, treatment is rarely beneficial. In the long-term it is possible to prevent the copper sensitivity in sheep by selective breeding and use of copper antagonists. It is well-recognized that the copper sensitivity in sheep varies between breeds and it has also been discussed to depend on age, sex and season. It has been proven that it also depends on time of exposure and the size of the animal, as well as that hepatotoxic pyrrolizidines decrease the copper tolerance due to affected liver function.

The copper tolerance varies between different species. Ruminants are more sensitive to copper overall compared to other animals, but cattle are more sensitive to molybdenum-associated copper deficiency and in goats, chronic copper poisoning is rare. Genes that cause inheritable copper poisoning have been identified in humans (Wilson’s disease) and the dog breed Bedlington terrier.

Due to the long-lasting “silent” phase where the disease is difficult to identify, followed by an acute phase with symptoms that aren’t always treatable, this literature study can drive to the conclusion that preventative measures presently are of high importance. More research is required to achieve an increased knowledge about how copper poisoning in sheep functions and may be prevented.

INLEDNING

Koppar tillhör ett av fårets essentiella metaboliska ämnen och det finns rapporter om brister och överskott av flertalet av dessa ämnen (NRC, 2005). Av alla domesticerade arter, är får den som är mest mottaglig för koppartoxicitet (Saylor & Leach, 1980). Får är framför allt känsliga för kronisk kopparförgiftning. Andra idisslare har också ökad sensitivitet jämfört med monogastriska djur, men är inte lika känsliga som får (Thompson, 2018).

Begreppet ”kronisk kopparförgiftning” kan vara missvisande. Det sker en ackumulation av koppar i levern via ett kroniskt intag, men förgiftningen är ett akut förlopp som sker i och med en plötslig frisättning av inlagrat koppar. Kopparfrisättningen ger en hemolytisk kris och vid det läget är mortaliteten hög (Gummow *et al.*, 1991). Det akuta förloppet föregås av en subklinisk fas utan tydliga symtom, vilket gör att sjukdomen ofta diagnosticeras först efter döden (Herdt & Hoff, 2011).

Kronisk kopparförgiftning har sedan länge erkänts vara ett syndrom som innebär stor fara för fåruppfödningen (Bremner *et al.*, 1976). Det har betraktats som ett stort problem i Australien, Storbritannien, Kanada och Skandinavien (Gooneratne *et al.*, 1989). En frekvensökning av kopparförgiftning i Sverige har föreslagits bero på att kunskapen om koppar är bristfällig eller att stor fokus läggs på att täcka fårs behov av koppar, utan att man reflekterar över risk för förgiftning (Jibbefors, 2017). Flertalet fårbesättningar i Sverige och Norge drabbades av dödfall i samband med giva av kopparbolus under våren 2016 (Engström & Gustafsson, 2016).

Syftet med denna litteraturstudie är att belysa problematiken kring kronisk kopparförgiftning hos får, med viss fokus på situationen i Sverige, samt komma fram till möjliga åtgärder. Detta skall åstadkommas genom att utforska hur ämnet och förgiftningen fungerar hos får jämfört med andra arter, hur man kan diagnosticera förgiftningen och hur den kan behandlas eller förebyggas, samt genom att granska vad för faktorer som visats påverka känsligheten hos arten.

MATERIAL OCH METODER

Sökning efter litteratur till studien genomfördes huvudsakligen på Web of Science. Framför allt nyttjades sökorden (sheep) AND (copper) AND (toxic* or poison*). Specifik information rörande ärftlighet upphittades med hjälp av orden (sheep) AND (copper) AND (gene* or breed). Även källor ur de vetenskapliga artiklarnas referenslistor har använts i gällande studie. Böcker söktes fram via SLU-bibliotekets söktjänst Primo.

LITTERATURÖVERSIKT

Koppar

År 1928 påvisades koppar ha en väsentlig roll vid tillväxt och bildning av hemoglobin hos råttor. Denna upptäckt åtföljdes av forskning som vidare bevisade koppars verkan i kroppen (NRC, 2005). Utöver sin roll i hemoglobinsyntesen, innehar koppar en rad olika biologiska funktioner. Ämnet har visats vara viktigt för exempelvis energimetabolism, cellulär respiration, utveckling av bindväv, pigmentering, nervfunktion, reproduktion, antioxidantsystem och benstabilitet (Suttle, 2010).

Kopparmetabolism

Absorption

Upptaget av koppar sker via magsäck och tunntarm hos däggdjur (Wapnir, 1998). Absorptionens anatomiska placering hos idisslare är omdiskuterad, eftersom olika studier lyckats påvisa absorption i skilda delar av den gastrointestinala kanalen, men det har bland annat kunnat konstateras att tjocktarmen har större signifikans för idisslare än för andra arter (Gooneratne *et al.*, 1989). Hos människor och råttor har absorptionen av koppar legat på 30 – 75 %, vilket indikerar på god absorption hos monogastriska djur, medan idisslare med en funktionell rumen har en normal absorption om < 1 – 10 %. Unga idisslare, vars ruminala mikroflora ännu ej etablerats fullständigt, har en kopparabsorption om cirka 75 % (NRC, 2005).

Transport

Metallotionein binder in en del av kopparen i tarmens mucosa, vilket hindrar dess transport in i serosan, och denna koppar utsöndras med feces vid den normala cellomsättningen (NRC, 2005). Den andel koppar som når blodplasman binds in av albumin och transcuprein, vilka transporterar den vidare (Thompson, 2018). Koppar transporteras i huvudsak till levern, där den kan lagras, utsöndras via galla eller nyttjas vid syntes av ceruloplasmin och andra metallozymer (NRC, 2005). Hos idisslare finns cirka 80% av kroppens koppar normalt sett inkorporerat i proteinet ceruloplasmin (Herdt & Hoff, 2011), vilket syntetiseras i levern för att sedan utsöndras till blodet (Gooneratne *et al.*, 1989). Detta ämne tros vara det viktigaste proteinet vid koppartransport till extrahepatisk vävnad (NRC, 2005).

Lagring

Levern ansvarar för den huvudsakliga kopparlagringen och är den vävnad som innehåller den högsta kopparkoncentrationen, åtföljd av njurar och hjärna (NRC, 2005). Normalt sett finns koppar i cellens cytosol men vid ökad kopparackumulation övergår mer koppar till nukleus och lysosomer (Bremner, 1998), och i det sistnämnda lagras det (Thompson, 2018). Hos de flesta arter är koppar i hög grad bunden till metallotionein, men hos får är enbart en mindre andel bunden till ämnet och de har också en begränsad förmåga att öka metallotioneinsyntesen vid ökade nivåer av koppar (NRC, 2005).

Utsöndring

Kopparhomeostasen upprätthålls genom en balans mellan det dietära intaget och utsöndringen av koppar via gallblåsan (Thompson, 2018). Hos monogastriska djur regleras leverns kopparkoncentration väl, förutom då djuret fått i sig ett högt intag via födan som leder till en mättad

utsöndring och kopparackumulation (NRC, 2005). Hos idisslare är regleringen av utsöndringen via gallan mindre effektiv (Saylor & Leach, 1980) och får saknar förmågan att svara på ökat intag av koppar med ökad utsöndring av ämnet (Bremner, 1998). Försämrade gallutsöndring av koppar har påträffats bero på specifika gener hos hund och människa (Hyun & Filippich, 2004).

Interaktioner

Interaktioner mellan koppar, svavel och molybden är av oerhörd vikt för idisslare, till skillnad från hos monogastriska arter där interaktioner mellan molybden och koppar är marginella och svavelaminosyror ej interagerar med koppar (NRC, 2005). Absorption, distribution och exkretion av koppar kan påverkas av mycket små förändringar i molybden- och svavelkoncentrationen i fodret. Molybden och svavel verkar antagonistiskt på koppar och låga nivåer av dessa ämnen i ett fårs utfodring kan leda till kopparförgiftning (Gooneratne *et al.*, 1989).

Ruminala mikroorganismer är av betydelse för interaktionen då de bryter ner svavelaminosyror till sulfider, vilka tros reducera kopparabsorptionen genom att bilda olösliga kopparsulfider (NRC, 2005). I rumen kan sulfider också interagera med molybden och forma tri- och tetratiomolybdater som bildar olösliga komplex med koppar och leder till minskad absorption. Dessa tiomolybdater kan påverka kopparmetabolismen på en systemisk nivå. Ifall de når blodet bildas komplex med albumin vilket leder till minskad tillgänglighet av koppar för ceruloplasminsyntes (Suttle, 1991). Detta resulterar i att koppar som ska ingå i biokemiska processer transporteras i lägre grad. Tiomolybdater kan också förknippas med avlägsnandet av koppar från metalloenzymer (NRC, 2005). Slutligen leder en ökning av tiomolybdater till ökad fekal kopparexkretion och ökad utsöndring av lagrat koppar genom gallan (Suttle, 1991).

Toxiska mekanismer

Vid akut exponering av kopparöverskott kommer de kopparbindande proteinernas kapacitet att överstigas, vilket möjliggör förekomst av fria kopparjoner i cellen (Thompson, 2018). Fritt koppar binder upp proteiner och cellfunktionen kan påverkas. Genom bildning av reaktiva syreradikaler kan exempelvis lipidperoxidation av membran uppstå (NRC, 2005).

Får är känsliga för kopparöverskott. Långvarig kopparackumulation sker i levern och när kopparkoncentrationen i hepatocyterna mättats, frisätts kopparen vanligen i samband med stressmoment, som exempelvis sommarhetta, klippning eller lamning, (Villar *et al.*, 2002) eller då ackumulationen lett till så pass grav leverskada att det uppstått hepatisk nekros (Thompson, 2018). Kopparöverskott leder till oxidativ skada på membran och makromolekyler, vilket är orsaken till många av de patologiska effekterna (Bremner, 1998). Ännu har inte orsaken till kopparinducerad hemolytisk kris kunnat utredas fullkomligt, men föregående lipidperoxidation som leder till minskad antioxidant kapacitet hos erytrocyterna kan vara en del av förklaringen (Villar *et al.*, 2002) Även njurarna påverkas då eliminationen ökar efter kopparfrisättningen (Herdt & Hoff, 2011), och det går att observera njurskada i form av nekros och minskad mitokondriell aktivitet (Bremner, 1998).

Kronisk kopparförgiftning hos får

Kopparförgiftning hos får rapporterades för första gången under 1930-talet (Hyun & Filippich, 2004). Sjukdomsförloppet utvecklas som en tvåstegsprocess. Den första fasen utgörs av en symtomfri kopparackumulation som sker över en period om ett fåtal veckor upp till över ett års tid (Todd, 1969). Denna fas kallas den prehemolytiska fasen och är kliniskt men inte biokemiskt ”tyst” (Suttle, 2010). Patohistologiskt uppvisas exempelvis fokal nekros och inflammation av levern (Humann-Ziehanck *et al.*, 2001). Den toxiska fasen ger en akut sjukdom som kallas ”hemolytisk kris” (Todd, 1969). Den kännetecknas av hemolys, hemoglobinemi och hemoglobinuri (NRC, 2005). Det går att observera kliniska symtom som slöhet, inappetenz, polydipsi och hemoglobinuri, tillsammans med tecken på gulsot vid granskning av slemhinnorna. Ibland infaller döden redan inom ett fåtal timmar men vanligtvis inträffar det inom 2 – 4 dygn (Todd, 1969). Får kan också drabbas av akut kopparförgiftning, men det är en ovanlig förekomst (Thompson, 2018).

Exponering

Koppar intas huvudsakligen via dricksvatten eller kost genom exempelvis växter, mineraltillskott eller andra dietära tillägg (Gould & Kendall, 2011). Typ av bete och rådande förhållanden kring det kan gynna en kopparackumulation även vid normala kopparnivåer (Todd, 1969). Ämnesupptaget hos växter varierar beroende på säsong eller väder (Peña-Fernández *et al.*, 2015), växternas egenskaper samt jordens egenskaper som pH, innehållet av organiska ämnen och närvaron av ämnesantagonister (Dayang & Che Fauziah, 2013). Låg molybdenkoncentration eller hög koppar/molybdenkvot på betet har i Norge (Sivertsen & Løvberg, 2014) och Australien (Underwood, 1977) kunnat förknippas med hög förekomst av grav kopparackumulation. Flera studier har kunnat konstatera kronisk kopparförgiftning hos besättningar av får och andra idisslare som varit på bete i nära anslutning till industriella kopparföroreningar (Gummow *et al.*, 1991; Elgerwi *et al.*, 1999; Codreanu *et al.*, 2010).

Den största bidragande källan till det dietära kopparintaget hos får brukar vara fodertillsatser i form av kopparsulfat, kopparklorid och kopparoxid (Thompson, 2018). Alla typer av fodertillskott av spårämnen innebär viss risk för feladministrering, överdos och toxicitet. En populär, effektiv variant är en typ av intraruminal kopparbolus som består av så kallade ”kopparnålar” som är inkapslade i gelatin. Kopparnålarna består av kopparoxid, vilket har låg biotillgänglighet och därmed anses innebära minimal risk för överdos. Kapseln fäster sig i reticulorumen och lossas sedan långsamt för att brytas ner i abomasums syrliga miljö. Den är verksamt under 6 – 9 månader (Grace & Knowles, 2012). Användning av kopparbolus blivit populärt i Sverige på senare år (Björk Averpil *et al.*, 2016). Under våren 2016 rapporterades flertalet dödsfall i svenska fårbesättningar, där det fanns ett troligt samband mellan kronisk kopparförgiftning och administrerad kopparbolus (Engström & Gustafsson, 2016). I Storbritannien har det också uppmärksammat fall av kronisk kopparförgiftning förknippade med orala koppartillskott (Glover & Blake, 2011).

Diagnosticering

Sjukdomens akuta uppförande gör att kronisk kopparförgiftning i hög grad diagnosticeras efter döden, vid provtagning av lever och njurar. Frisättning av leverns koppardepåer leder till en

påbörjad elimination i njurarna, vilket gör att båda organen påvisar höga värden av koppar post-mortem (Herdt & Hoff, 2011). Njurarna har i detta läge även höga järnvärden. Det går att skilja akut kopparförgiftning från kronisk eftersom den akuta formen innebär förhöjda värden av koppar och järn i njurarna, men relativt låga kopparvärden i levern (Suttle, 2010).

Vid bedömning av kopparstatus har ett flertal studier klassat kopparkoncentrationen i blodplasma som en olämplig indikator (Saylor & Leach, 1980; Humann-Ziehank *et al.*, 2001; Herdt & Hoff, 2011; Dezfoulian *et al.*, 2012), eftersom ackumulering i levern kan ske samtidigt som koncentrationen i plasma upprätthålls på normal nivå (Herdt & Hoff, 2011). Det normala referensintervallet för kopparkoncentrationen i lever hos får ligger på 100 – 400 mg Cu/kg torrsvikt (Underwood, 1977). Låga nivåer i plasma påträffas vanligen inte förrän leverkoncentrationen understiger cirka 25 mg Cu/kg torrsvikt. Levervärden över 30 – 50 mg Cu/kg torrsvikt visar mycket litet samband med nivåerna i plasma. Höga nivåer uppnås först vid plötslig frisättning av koppar från levern (Herdt & Hoff, 2011). Hos får höjs inte blodets kopparnivå i samband med högre kopparintag, så som den gör hos exempelvis råttor, såvida intaget inte är oerhört högt (Underwood, 1977).

Kopparkoncentration som uppmäts utifrån blodprov hjälper alltså inte vid diagnos av kronisk kopparförgiftning i den prehemolytiska fasen (Humann-Ziehank *et al.*, 2001). Prov från blod, urin och saliv innebär mindre invasiva ingrepp, men leverbiopsi ger en mer precis mätning av koppar. Veterinärer är dock ofta ovilliga att genomföra leverbiopsier (Herdt & Hoff, 2011) och det går inte att med säkerhet fastställa diagnosen kopparförgiftning enbart baserat på hepatisk kopparkoncentration (Villar *et al.*, 2002).

Behandling och förebyggande

Behandling är sällan lönsamt ifall det kopparförgiftade fåret har börjat uppvisa grava symtom till följd av hemolytisk kris. I de fallen går det att ge vätsketerapi och överväga blodtransfusion (Thompson, 2018). Vid mild hemolys hos får kan de överleva och återhämta sig, särskilt under inverkan av behandling som ökar kopparutsöndringen som exempelvis D-penicillamin eller tetratiomolybdat (NRC, 2005). Den sistnämnda är en mediator vid antagonismen mellan koppar, molybdat och svavel (Suttle, 2010).

I en studie granskades fem olika substansers påverkan på gall- och urinexkretion av koppar hos får och det fastställdes att D-penicillamin (PEN) och tetratiomolybdat (TM) var de mest effektiva substanserna. Medan TM gav en signifikant ökning av kopparexkretion via galla, så demonstrerade PEN en mer signifikant ökad utsöndring av koppar via urin, men även ökad utsöndring av zink. Slutsatsen blev att en kombination av dessa två substanser därför kan vara mest lämplig för att maximera avlägsnandet av koppar från kroppen via både galla och urin (Gooneratne & Christensen, 1997). I en annan studie granskades dietära zinktillskotts skyddande effekter vid kopparförgiftning. Det gick att observera en signifikant minskning av hepatiskt koppar efter administrering av zinktillskott. Det bedömdes bero på en minskning av absorptionen (Bremner *et al.*, 1976). Höga nivåer av zink inducerar syntes av metallothionein, vilken reducerar absorptionen genom att binda in koppar (NRC, 2005). Zink är relativt icke-toxiskt och det saknades därför några allvarliga följder efter administrationen av zinktillskott (Bremner *et al.*, 1976).

På längre sikt kan kopparkänsligheten hos får påverkas genom selektiv avel eller korsningsavel (Suttle *et al.*, 2002). Det går också att administrera kopparantagonister i förebyggande syfte, exempelvis i form av molybdat (Suttle, 2010). Det är viktigt med en lagom mängd av molybdat för att upprätthålla en lämplig balans av koppar. I en studie granskades svenska lammproducenters utfodringsstrategier med avseende på mineraler och upptäckte att kunskapsbrist råder kring ämnet, samt att en stor majoritet av svenska får företagare känner sig osäkra på mineralutfodring. Studien fastslog att koppar, selen, kalcium och fosfor var de mineraler som får företagarna uppmärksammar och har mest kunskap om, medan kunskapen om övriga mineraler, däribland svavel och molybden, var av en relativt likartad, låg nivå. Exempelvis ansåg sig 69 % ha god kunskap om koppar och tog hänsyn till det i utformningen av foderstaten, medan siffran var lägre än 15 % för molybden och svavel (Jibbefors, 2017).

Toxicitet

Akut toxisk dos uppnås vid 9 – 20 mg Cu/kg kroppsvikt, hos får. Den maximalt tolerabla nivån i födan ligger på 15 mg Cu/kg foder (NRC, 2005). Kopparnivån i lever hos får ligger normalt mellan 100 – 400 mg Cu/kg torrsvikt (Underwood, 1977). Redan vid levernivåer så låga som 350 mg Cu/kg torrsvikt, kan leverskada uppstå. Kliniska tecken påträffas först över 1000 mg Cu/kg torrsvikt och djur som dör till följd av kopparförgiftning innehåller ofta leverkoncentrationer över 2000 mg Cu/kg torrsvikt (NRC, 2005).

Hos får kan hepatisk kopparackumulation även ske trots låga kopparvärden i födan, ifall molybdennivån är låg. En koppar:molybdenkvot på över 6:1 ökar risken för ackumulation och en kvot över 20:1 innebär stor fara för fåret (Villar *et al.*, 2002; Thompson, 2018). En studie har fastställt koppars halveringstid hos får till 175 ± 91 dygn (Humann-Ziehanke *et al.*, 2001), men stor variation förekommer mellan djur och toxiska nivåer kan påträffas i över två års tid (Villar *et al.*, 2002).

Faktorer som påverkar toxiciteten

Mottagligheten för koppartoxicitet hos får har påvisats variera beroende på en rad olika faktorer, som exempelvis exponeringstid (NRC, 2005), djurets storlek (Hyun & Filippich, 2004) eller närvaro av dietära kopparantagonister. Även ökat intag av hepatotoxiska pyrrolizidinalkaloider kan minska koppartoleransen genom påverkad leverfunktion (Bremner, 1998).

I en studie skilde sig plasmanivåerna av koppar hos lammbaggar från nivåerna hos vuxna tackor i likartade studier. Detta föreslogs kunna bero på kön (Dezfoulilian *et al.*, 2012). Det finns betydande vetenskapliga belägg som pekar på att kopparmetabolismen hos djur beror på kön. Hos råttor har bland annat kopparkoncentrationen i lever påvisats skilja sig mellan könen och i studier av människor har det gått att observera högre plasmanivåer av koppar och ceruloplasmin hos kvinnor än hos män (Johnson *et al.*, 1992).

I tidigare nämnd studie på lammbaggar togs även ålder upp som en möjlig orsak till det avvikande resultatet rörande plasmanivå (Dezfoulilian *et al.*, 2012). De flesta fallen av kopparförgiftning hos får har rapporterats gälla vuxna djur (Todd, 1969). Det har föreslagits att kopparkoncentrationen i plasma saknar samband med ålder vid studier av människor (Johnson *et al.*, 1992), men det är dock konstaterat att leverns koncentration och distribution av koppar

beror på ålder hos flertalet arter. Hos många arter är kopparkoncentrationen i lever högre hos nyfödda än vuxna djur (Saylor & Leach, 1980), men får utgör ett undantag eftersom deras kopparkoncentration kontinuerligt ökar efter födseln (Underwood, 1977). Vid granskning av koncentrationen i lever hos kopparförgiftade får har det gått att observera signifikanta ålderskillnader i några studier (Sivertsen & Plassen, 2004; Sivertsen & Løvberg, 2014). I besättningar som bedömts ha hög hepatisk kopparkoncentration så gick det i en studie att observera 30 – 60% lägre koncentration hos lammen jämfört med hos de vuxna tackorna (Sivertsen & Plassen, 2004). En annan studie visade lägre koncentrationer av hepatiskt koppar hos tackor vid ett års ålder jämfört med de äldre. Vid ett och ett halvt års ålder och uppåt påvisades dock inte längre någon signifikant korrelation (Sivertsen & Løvberg, 2014).

Det är väl känt att genetisk variation förekommer beträffande fårs kopparmetabolism (Gooneratne *et al.* 1989). Säkra samband mellan kopparkänslighet och fårras har kunnat fastställas i ett flertal olika studier (Wiener, 1979; Humann-Ziehank *et al.*, 2001; Suttle *et al.*, 2002; Menzies *et al.*, 2003). I tidigare studier var uppfattningen att absorptionshastigheten av dietärt koppar skilde sig mellan raserna (Wiener, 1979) medan en senare studie har tytt på att det istället beror på skillnad i hepatisk retention av absorberat koppar (Suttle *et al.*, 2002). Bland annat texel har klassats som högkänslig för ökad kopparackumulation (Menzies *et al.*, 2003). I statistik utförd av Svenska Fåravelsförbundet går det att avläsa att texel var den femte vanligaste rasen i svenska fårbesättningar år 2017. Gotlandsfår var den vanligaste, åtföljd av finullsfår, värmlandsfår och gutefår (Elitlamm & Svenska Fåravelsförbundet, 2017). Det pågår genetisk kartläggning av fårets genom. Genetiska loci har påvisats ha samband med olika fenotyper som rör mjölk, tillväxt eller hälsa hos olika raser (Goldammer *et al.* 2009). Fårs genetiska känslighet för kopparförgiftning har dock inget samband med den gen som ansvarar för Wilson's sjukdom hos människor (Suttle, 2010), en sjukdom som också kännetecknas av kopparöverskott i levern (Haywood *et al.*, 2016).

Slutligen har det gått att se ett samband mellan säsong och incidensen av kopparförgiftning (Glover & Blake, 2011; Sivertsen & Løvberg, 2014). I Storbritannien observeras en ökning både i lamningsperioden under våren och under betet på sensommaren (Glover & Blake, 2011), medan det i Norge däremot gått att iaktta en ökning under höst och tidig vinter. I Norge ses även en minskad incidens under våren, vilken föreslagits bero på att ett överskott av hepatiskt koppar överförs från tackan till fostret under dräktigheten som vanligen inträffar då (Sivertsen & Løvberg, 2014). I fyra svenska besättningar drabbades tackorna av kopparförgiftning under våren 2016 och de flesta observerades insjukna under högdräktighet, i samband med lamning eller ett fåtal veckor efter lamning (Engström & Gustafsson, 2016).

Kopparförgiftning hos andra djur

Det förekommer stor variation i koppartolerans mellan olika arter (NRC, 2005). Fodernivåer omkring 5 – 10 mg Cu/kg torrsvikt rekommenderas till får, vilket utgör cirka en fjärdedel av rekommendationen till nötkreatur och en tiondel av den till gris (Menzies *et al.*, 2003). Maximalt tolerabel nivå i födan (mätt i mg Cu/kg foder) har beräknats ligga på 40 hos nötkreatur, 250 hos svin, häst och kyckling, 500 hos kanin, 1000 hos råttor och 2000 hos mus (NRC, 2005). Leverkoncentrationen ligger på 10 – 50 mg Cu/kg torrsvikt hos vuxna djur av de flesta arter, med en stor proportion inom spannet 15 – 30 mg Cu/kg torrsvikt (Underwood, 1977).

Idisslare har ökad känslighet för koppar jämfört med monogastriska djur (Thompson, 2018), men medan får är mer känsliga för kronisk kopparförgiftning så är nötkreatur mer känsliga för molybdenförknippad kopparbrist (Gooneratne *et al.*, 1989). De diande kalvarna löper högst risk att utveckla kronisk kopparförgiftning (Suttle, 2010) eftersom de nästan är lika känsliga för det som får (Todd, 1969), men i övrigt går det att klassa både nötkreatur och getter som förhållandevis koppartertoleranta med avseende på toxicitet (Suttle, 2010). Kronisk kopparförgiftning hos get är ovanligt (Gooneratne *et al.*, 1989).

Kronisk kopparförgiftning hos monogastriska arter sker också i två faser, likt får, med undantaget att den hemolytiska krisen är mindre tydlig och påverkan på tillväxt vanligare (Suttle, 2010). Hög mängd av dietära koppartillskott upp till nivåer av 250 mg Cu/kg foder har använts i tillväxtstimulerande syfte till gris och fjäderfä (Thompson, 2018). Kronisk kopparackumulation har dock observerats hos flertalet olika monogastriska arter. Wilson's sjukdom hos människor innebär kopparackumulation i levern orsakad av minskad koppar-exkretion i gallan. Sjukdomen orsakas av en ärftlig, recessiv och autosomal mutation (Hyun & Filippich, 2004) i en koppartranslokerande gen, *ATP7B*, som leder till att kopparexkretionen till gallan ej kan fullgöras. De primära kännetecknen för sjukdomen är överskott av koppar i levern och ibland även i hjärnan, vilka leder till cirrhos och neuropati (Haywood *et al.*, 2016).

Ärftlig kopparförgiftning hos bedlington terriers bär likheter med Wilson's sjukdom hos människor rörande etiologi och patogenes. Tillståndet har hög prevalens hos rasen och liknande kopparförgiftning hos hund har kunnat observeras hos dobermannpinscher, west highland white terrier, skye terrier, dalmatiner och blandraser. Kopparförgiftningen hos bedlington terriers har påvisats huvudsakligen bero på en autosomalt recessiv gen (Hyun & Filippich, 2004). Det är en exondeletion i *COMMD1*-genen, vars inverkan i kopparhomeostasen inte är fullkomligt klargjord, och man har även kunnat identifiera kopparförgiftning hos hundar som saknar denna gen. En studie påträffade istället ett samband mellan *ABCA12*-genen, vars funktion är nära ansluten till den hos genen *ATP7B* som ansvarar för Wilson's sjukdom hos människor (Haywood *et al.*, 2016).

Kopparabsorptionen hos bedlington terrier är normal, men kopparexkretionen är däremot reducerad på grund av en ökning av mängden koppar som binds till metallotionein. Minimala förändringar sker innan den hepatiska kopparkoncentrationen uppnått 2000 mg Cu/kg och efter 7000 mg Cu/kg går det att observera grundliga strukturella och mitokondriella skillnader, men inget samband syns mellan hepatisk kopparkoncentration och kliniska symtom (Hyun & Filippich, 2004). Sjukdomen föregås av en period utan kliniska symtom och så småningom utvecklas en kronisk hepatit med nekros och inflammation (Thompson, 2018). Ett subkliniskt eller akut syndrom syns främst hos unga hundar, medan det hos äldre hundar uttrycker sig mer kroniskt (Hyun & Filippich, 2004; Thompson, 2018). Vid diagnos av kronisk kopparförgiftning hos hund har mätning av blodnivåerna begränsad användbarhet, medan mätning av hepatisk kopparkoncentration är högt informativ. D-penicillamin används frekvent som behandling av både hund (Hyun & Filippich, 2004) och människa (Gooneratne & Christensen, 1997). Det går även att administrera zinktillskott för att minska kopparabsorptionen hos hund (Hyun & Filippich, 2004).

DISKUSSION

Kronisk kopparförgiftning är en stor fara för fåruppfödningen (Bremner *et al.*, 1976) i flera olika delar av världen (Gooneratne *et al.*, 1989). Baserat på denna litteraturstudie går det att konstatera att idisslare har ett relativt unikt förhållande till koppar, jämfört med monogastriska arter, av orsaker som skall nämnas härnäst. Absorptionen hos andra däggdjur har påvisats huvudsakligen ske i tunntarmen (Wapnir, 1998), medan flera olika placeringar i den gastro-intestinala kanalen visats vara av vikt för idisslare i olika studier (Gooneratne *et al.*, 1989). Idisslare kan bekräftas ha en låg grad av absorption, i och med att den normalt ligger kring < 1 – 10 % hos idisslare med funktionell rumen jämfört med 30 – 75 % hos råttor och människor. Interaktioner mellan koppar, svavel och molybden, ämnen som är viktiga för idisslare men ej för andra däggdjur, har betydande inverkan på absorptionen (NRC, 2005) och bidrar därmed till förekomsten av kopparförgiftning. Hos get är dock kopparförgiftning ovanligt och nötkreatur är mindre känsliga för kronisk kopparförgiftning än får (Gooneratne *et al.*, 1989). Denna skillnad mellan får och andra idisslare skulle kunna förklaras av fårs speciella oförmåga att öka utsöndringen vid ökat dietärt intag (Bremner, 1998), samt den begränsade förmågan att öka syntesen av metallothionein, ett ämne som bland annat binder in en del koppar i tarmen så att det ej når blodomloppet (NRC, 2005). Dessa två faktorer gör troligtvis att kopparöverskott leder till högre hepatisk kopparackumulation hos får jämfört med hos andra idisslare.

Samtliga ovannämnda faktorer är med stor sannolikhet de som i huvudsak gör fårs koppar-tolerans så pass känslig. Medan maximalt tolerabel nivå (mätt i mg Cu/kg foder) ligger på 15 hos får, så ligger den på 40 hos nötkreatur, 250 hos svin, häst och kyckling, 500 hos kanin, 1000 hos råttor och 2000 hos mus (NRC, 2005). Leverkoncentrationen är normalt 100 – 400 (mätt i mg Cu/kg torrsvikt), jämfört med 10 – 50 hos de flesta andra arter (Underwood, 1977). Man kan utifrån detta observera att idisslare är känsligare än andra arter och att stor variation rörande behov och tolerans av koppar förekommer mellan olika djurslag. Variation har även påvisats förekomma inom samma art, beroende på olika faktorer. Exponeringstid (NRC, 2005), djurets storlek (Hyun & Filippich, 2004) och ökat intag av hepatotoxiska pyrrolizidinalkaloider (Bremner, 1998) har påvisats påverka mottagligheten för koppars toxicitet.

Det är väl känt att ett genetiskt samband existerar beträffande fårs kopparmetabolism (Gooneratne *et al.*, 1989). Skilda fårraser har påvisats vara olika känsliga mot koppar i ett antal studier (Wiener, 1979; Humann-Ziehank *et al.*, 2001; Suttle *et al.*, 2002; Menzies *et al.*, 2003). Bland annat texel har klassats som högkänslig för ökad kopparackumulation (Menzies *et al.*, 2003), vilket kan utgöra ett problem i Sverige eftersom det tycks vara den femte vanligaste fårrasen i svenska fårbesättningar. Gotlandsfår, finullsfår, värmlandsfår och gutefår är de fyra vanligaste raserna (Elitlamm & Svenska Fåravelsförbundet, 2017) och det kan vara intressant att granska deras kopparkänslighet i framtida studier. Hos bedlington terriers och människor med Wilson's sjukdom har ärftligheten gått att kartlägga och förknippas med den ökade kopparackumulationen med specifika gener (Hyun & Filippich, 2004). Forskning pågår kring fårets genom (Goldammer *et al.*, 2009). Förslagsvis bör det utforskas om det finns ett samband mellan kopparkänslighet och ett specifikt loci även hos får. Eftersom gener med likartad funktion har visat sig kunna vara avgörande för både människor och hundar med kronisk kopparförgiftning (Haywood *et al.*, 2016), kan det rimligtvis också stämma för andra arter.

Ålder påverkar troligen mottagligheten för kopparförgiftning, eftersom leverns koncentration och distribution av koppar har visats bero på det (Saylor & Leach, 1980). Högre hepatisk kopparkoncentration har kunnat observeras hos vuxna får än hos lamm (Sivertsen & Plassen, 2004; Sivertsen & Løvberg, 2014). Får är relativt unika i och med att kopparackumuleringen kontinuerligt ökar efter födseln (Underwood, 1977), vilket sannolikt också gör att risken för kopparförgiftning ökar med åldern.

Kön är ytterligare en faktor som kan tänkas inverka på fårs koppar känslighet. Hos råttor har kopparkoncentrationen i lever visats bero på kön och hos människor har kvinnors plasmanivåer av koppar varit högre än de hos män (Johnson *et al.*, 1992). Det har gått att observera incidens av kopparförgiftning i samband med högdräktighet och lamning i Sverige (Engström & Gustafsson, 2016) och Storbritannien (Glover & Blake, 2011), vilket skulle kunna peka på ett samband mellan östrogen och kopparackumulering. Lamning har dock även nämnts som ett stressfyllt moment som kan leda till frisättning av koppar (Villar *et al.*, 2002), så det är möjligt att eventuell ökad incidens av påvisad kronisk kopparförgiftning i samband med lamning huvudsakligen beror på ökad stress hos tackorna. I Norge har istället en minskning i samband med lamningssäsongen observerats (Sivertsen & Løvberg, 2014). Dessa inkonsekventa fynd gör att det kan konstateras att mer forskning krävs för att kunna svara på huruvida dessa fall av kopparförgiftning beror på kön, stress, klimat eller andra orsaker.

Säsong har kunnat kopplas till incidensen av kopparförgiftning (Glover & Blake, 2011; Sivertsen & Løvberg, 2014), där en ökning av förekomsten i Storbritannien observerats under andra delar av året än i Norge. Skillnaden skulle kunna tänkas bero på skillnaden i klimat, eftersom kopparupptaget hos växter varierar beroende på exempelvis väder, säsong (Peña-Fernández *et al.*, 2015), pH och närvaron av antagonister (Dayang & Che Fauziah, 2013), vilket lär skilja sig mellan länderna.

Kopparantagonister har bevisats påverka mottagligheten för koppars toxicitet (Bremner, 1998). Får exponeras via dricksvatten eller kost (Gould & Kendall, 2011), där kopparantagonister är av vikt eftersom de påverkar växters kopparupptag (Dayang & Che Fauziah, 2013) och även är av hög vikt för idisslars kopparmetabolism (NRC, 2005). En koppar:molybdenkvot på över 6:1 ökar risken för kopparackumulering och en kvot över 20:1 innebär stor fara för fåret (Thompson, 2018). Antagonisters förekomst i betet har visats påverka förekomsten av grav kopparackumulering i Norge (Sivertsen & Løvberg, 2014) och Australien (Underwood, 1977). I Sverige har kopparbolus kunnat kopplas till förekomsten av kopparförgiftning (Engström & Gustafsson, 2016) och även i Storbritannien har samband med orala koppartillskott påträffats (Glover & Blake, 2011). I en svensk enkätstudie gick det att konstatera att koppar var ett av de ämnen som de svenska fårföretagarna uppmärksammar mest och har mest kunskap om, medan kunskapen om molybden och svavel var av låg nivå. En stor majoritet kände sig osäkra på mineralutfodring (Jibbefors, 2017). Detta kan utgöra en del av problematiken i Sverige. En fårföretagare kan göra valet att administrera kopparbolus med avseende på att kopparkoncentrationen i fodret är låg, medan den ej reflekterar över koppar:molybdenkvoten eller förekomsten av svavel.

Administration av kopparantagonister, i form av exempelvis molybdat, kan verka i förebyggande syfte (Suttle, 2010). Förebyggande åtgärder kan anses vara viktiga eftersom sjukdomens akuta förlopp leder till att den ofta diagnosticeras först efter döden (Herdt & Hoff, 2011). Kopparkoncentrationen i blodplasma under den prehemolytiska fasen är ingen lämplig indikator (Humann-Ziehank *et al.*, 2001) och leverbiopsi är ett invasivt ingrepp (Herdt & Hoff, 2011) som inte med säkerhet fastställer diagnosen (Villar *et al.*, 2002). Behandling efter att fåret hamnat i hemolytisk kris är sällan lönsam (Thompson, 2018). Mer effektiva metoder för diagnostik och behandling skulle behöva utvecklas. Det är alltså både svårt att diagnosticera sjukdomen under den prehemolytiska fasen och svårt att behandla den under den hemolytiska krisen, vilket leder till slutsatsen att förebyggande åtgärder är av hög vikt för att minska förekomsten av kopparförgiftning i dagsläget. Exempelvis selektiv avel eller korsningavel kan påverka kopparkänsligheten på längre sikt, då ett säkert samband mellan kopparkänslighet och fårras har fastställts (Suttle *et al.*, 2002). Eftersom koppar huvudsakligen intas via dricksvatten eller kost (Gould & Kendall, 2011), så kan det vara en god idé att noggrant överse ämnesinnehållet i dessa. Förslagsvis kan också ökad utbildning av fårföretagare kring mineralutfodring hjälpa att minska förekomsten av kopparförgiftning, eftersom kunskapsbrist visats råda kring ämnet åtminstone i Sverige (Jibbefors, 2017). Mer forskning krävs för att komma fram till ytterligare förebyggande åtgärder, exempelvis genom att klargöra exakt vad det är som gör förekomsten av kopparförgiftning hos får säsons- eller könsanknutet.

Sammanfattningsvis är får särskilt känsliga för koppartoxicitet på grund av en relativt unik kopparmetabolism som beror på en rad olika faktorer. Baserat på denna litteraturstudie går det att fastställa att förebyggande åtgärder är av stor betydelse i dagsläget. Ytterligare forskning krävs för att utveckla fler sätt att förebygga sjukdomen, samt bättre metoder för diagnostik och behandling.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Björk Averpil, H., Ortman, K., Belák, K., König, U. (2016). Fatal administrering av mineralbolus till får. *Svensk Veterinärtidning*. 6-7:27-29.
- Bremner, I., Young, B. W., Mills, C. F. (1976). Protective effect of zinc supplementation against copper toxicosis in sheep. *British Journal of Nutrition*. 36:551-561.
- Bremner, I. (1998). Manifestations of copper excess. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 67:1069S-1073S.
- Codreanu, M., Goran, G., Codreanu, I., Popa, D. (2010). Toxicological aspects in sheep bred in a copper-polluted area. *Journal of Environmental Protection and Ecology*. 11:879-887.
- Dayang, S. N., Che Fauziah, I. (2013). Soil factors influencing heavy metal concentrations in medicinal plants. *Pertanika Journal of Tropical Agricultural Science*. 36:161-178.
- Dezfoulian, A. H., Aliarabi, H., Tabatabaei, M. M., Zamani, P., Alipour, D., Bahari, A., Fadayifar, A. (2012). Influence of different levels and sources of copper supplementation on performance, some blood parameters, nutrient digestibility and mineral balance in lambs. *Livestock Science*. 147:9-19.
- Elgerwi, A., Bíreš, J., Levkut, M. (1999). Industrial copper intoxication in sheep: Clinical and pathological findings. *Acta Veterinaria Brno*. 68:197-202.
- Elitlamm, Svenska Fåravelsförbundet (2018-02-18). *Elitlamm Avel 2017: Årsstatistik för besättningar och djur registrerade i Elitlamm under år 2017*. <https://prodelammstorpersist.blob.core.windows.net/publicwebdata/Arsrapport/ArsstatistikElitlammAvel2017.pdf> [2018-02-25]
- Engström, F., Gustafsson, K. (2016). Koppar till får – om bolus ges, inte mer än en per år, då vid betessläpp. *Fårskötsel*. 96(5):28-31.
- Glover, M. J., Blake, N. A. (2011). Distribution category for oral copper supplements for sheep. *Veterinary Record*. 168:542.
- Goldammer, T., Di Meo, G. P., Lühken, G., Drögemüller, C., Wu, C. H., Kijas, J., Dalrymple, B. P., Nicholas, F. W., Maddox, J. F., Iannuzzi, L., Cockett, N. E. (2009). Molecular cytogenetics and gene mapping in sheep (*Ovis aries*, 2n = 54). *Cytogenetic and Genome Research*. 126:63-76.
- Gooneratne, S. R., Buckley, W. T., Christensen, D. A. (1989). Review of copper deficiency and metabolism in ruminants. *Canadian Journal of Animal Science*. 69:819-845.
- Gooneratne, S. R., Christensen, D. A. (1997). Effect of chelating agents on the excretion of copper, zinc and iron in the bile and urine of sheep. *The Veterinary Journal*. 153:171-178.
- Gould, L., Kendall, N. R. (2011). Role of the rumen in copper and thiomolybdate absorption. *Nutrition Research Reviews*. 24:176-182.
- Grace, N. D., Knowles, S. O. (2012). Trace element supplementation of livestock in New Zealand: Meeting the challenges of free-range grazing systems. *Veterinary Medicine International*. 2012:8pgs
- Gummow, B., Botha, C. J., Basson, A. T., Bastianello, S. S. (1991). Copper toxicity in ruminants: Air pollution as a possible cause. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*. 58:33-39.
- Haywood, S., Bournsnel, M., Loughran, M. J., Trafford, J., Isherwood, D., Liu, X., Olohan, L., Carter, S. D. (2016). Copper toxicosis in non-COMMD1 Bedlington terriers is associated with metal transport gene ABCA12. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 35:83-89.

- Herdt, T. H., Hoff, B. (2011). The use of blood analysis to evaluate trace mineral status in ruminant livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 27:255-283.
- Humann-Ziehanke, E., Coenen, M., Ganter, M., Bickhardt, K. (2001) Long-term observation of subclinical chronic copper poisoning in two sheep breeds. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 48:429-439.
- Hyun, C., Filippich, L. J. (2004). Inherited copper toxicosis with emphasis on copper toxicosis in Bedlington terriers. *Journal of Experimental Animal Science*. 43:39-64.
- Jibbefors, H. (2017). Mineraler till svenska får – vilka är behoven och hur kan de tillgodoses? Institutionen för Husdjurens Utodring och Vård. Examensarbete 2017:615.
- Johnson, P. E., Milne, D. B., Lykken, G. I. (1992). Effects of age and sex on copper absorption, biological half-life and status in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 56:917-925.
- Menzies, P. I., Boermans, H., Hoff, B., Durzi, T., Langs, L. (2003). Survey of the status of copper, interacting minerals, and vitamin E levels in the livers of sheep in Ontario. *Canadian Veterinary Journal*. 44:898-906.
- NRC (2005). Mineral Tolerance of Animals. 2 uppl. Washington, D.C.:The National Academies Press. Tillgänglig: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/slub-ebooks/reader.action?docID=3378036&query=> [2018-03-01]
- Peña-Fernández, A., Lobo-Bedmar, M. C., González-Muñoz, M. J. (2015). Annual and seasonal variability of metals and metalloids in urban and industrial soils in Alcalá de Henares. *Environmental Research*. 136:40-46.
- Saylor, W. W., Leach Jr, R. M. (1980). Intracellular distribution of copper and zinc in sheep: Effect of age and dietary levels of the metals. *The Journal of Nutrition*. 110:448-459.
- Sivertsen, T., Plassen, C. (2004). Hepatic cobalt and copper levels in lambs in Norway. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 45:69-77.
- Sivertsen, T., Løvberg, K. E. (2014) Seasonal and individual variation in hepatic copper concentrations in a flock of Norwegian Dala sheep. *Small Ruminant Research*. 116:57-65
- Suttle, N. F. (1991). The interactions between copper, molybdenum and sulphur in ruminant nutrition. *Annual Review of Nutrition*. 11:121-140.
- Suttle, N. F., Lewis, R. M., Small, J. (2002). Effects of breed and family on rate of copper accretion in the liver of purebred Charollais, Suffolk and Texel lambs. *Animal Science*. 75:295-302.
- Suttle, N. F. (2010). Mineral Nutrition of Livestock. 4 uppl. Wallingford: CABI Publishing. Tillgänglig: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20103291114> [2018-02-25]
- Thompson, L. J. (2018). Veterinary Toxicology I: Gupta, R. C. (red). 3 uppl. Elsevier Inc. 425–427. Tillgänglig: <https://www.sciencedirect.com/science/book/9780128114100> [2018-03-01]
- Todd, J. R. (1969). Chronic copper toxicity in ruminants. *Proceedings of the Nutrition Society*. 28:189-198.
- Underwood, E. J. (1977). Trace Elements in Human and Animal Nutrition. 4 uppl. New York: Academic Press, Inc. Tillgänglig: <https://www.sciencedirect.com/science/book/9780127090658> [2018-02-28]
- Villar, D., Carson, T. I., Janke, B. H., Pallarés, F. J., Fernández, G., Kinker, J. A. (2002). Retrospective study of chronic copper poisoning in sheep. *Anales de Veterinaria de Murcia*. 18:53-60.

Wapnir, R. A. (1998). Copper absorption and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 67:1054S-1060S

Wiener, G. (1979). Review of genetic aspects of mineral metabolism with particular reference to copper in sheep. *Livestock Production Science*. 6:223-232.