

## Az ivóvíz lítiumszintje és a populációban mérhető szuicid magatartás mértéke közötti összefüggésre vonatkozó eredmények irodalmi áttekintése

Hidvégi Anna<sup>1</sup>, Rihmer Zoltán<sup>2,3</sup>, Döme Péter<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórház és Rendelőintézet, II. Pszichiátriai Addiktológiai Rehabilitációs Osztály, Budapest

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

<sup>3</sup> Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet – Nyíró Gyula Kórház, Budapest

**Összefoglalás:** *Bevezetés:* Az öngyilkosság bekövetkezését számtalan, egymástól sem független tényező határozza meg, melyek közül a legerősebb rizikófaktor a pszichiátriai (elsősorban az affektív) kórképek jelenléte. Ismert, hogy a fázisprofilaktikumként, illetve az antidepresszív terápia augmentálására használt lítiumnak szuicidprevenciós hatása van. Az utóbbi évtizedekben számos vizsgálat tette fel a kérdést, hogy az ivóvízzel bevitt lítium mennyisége (mely nagyságrendekkel alacsonyabb a lítium terápia kapcsán a szervezetbe juttatott mennyiségnél) és az öngyilkossági kockázat között fennáll-e valamilyen összefüggés. Tanulmányunkban e vizsgálatok eredményeit tekintjük át.

*Módszerek:* Az ivóvíz lítiumtartalma és a populáció öngyilkossági rizikója közötti kapcsolatot vizsgáló cikkeket a PubMed keresőmotorral – a „lithium”, „drinking”, „water” és „suicide” keresőszavakat alkalmazva – azonosítottuk. Kétféle módon igyekeztünk még az érdeklődési körünkbe eső cikkeket fellelni: a Pubmed-del megtalált közleményekre vonatkozóan, a Google Scholar használatával ún. „forward citation search”-t hajtottunk végre, illetve a PubMed használatával azonosított cikkek referencialistáját is átböngésztük, hogy tartalmazznak-e a témába vágó eredeti tanulmányt („backward citation search”).

*Eredmények:* A fenti módon több mint tíz, a témával foglalkozó, originális vizsgálatot azonosítottunk. Ezek eredményeinek nagy része arra utalt, hogy az ivóvíz magasabb lítiumszintje mérsékli a populációban mérhető öngyilkossági kockázatot. Az eredmények ugyan egy irányba mutatnak, de a vizsgálatok metodológiai hiányosságai korlátozzák a levonható következtetések validitását.

*Következtetések:* Úgy tűnik, hogy a lítiumnak, jóval a terápiás dózis alatt is szuicidprevenciós hatása van. Ez felveti a lehetőségét, hogy az ivóvíz lítiummal való szuplementációjának szerepe lehetne az öngyilkosság megelőzésben. Hazánkban, ahol az öngyilkossági ráta időben stabil regionális eltéréseket mutat (melynek okára egyelőre csak spekulatív magyarázatok léteznek) érdekes lenne megvizsgálni az ivóvíz lítiumtartalmának regionális eltéréseit.

**Kulcsszavak:** ivóvíz; lítium; öngyilkosság; megelőzés; fázisprofilaktikumok

**Summary:** *Introduction:* The risk of suicide is determined by the interplay of several interrelated factors from which psychiatric (especially affective) disorders are the most powerful predictors. Lithium, a mood stabilizer (which is also used to augment the efficacy of antidepressant therapy) has a well-established antisuicidal effect. In the last decades several studies investigated whether there is an association between the amount of lithium in tap water and suicide risk in the population.

*Methods:* A PubMed search was conducted to identify papers investigated the association between lithium levels in drinking water and suicide risk of the population. A “forward citation search” was also performed using the Google Scholar. Relevant papers were also tried to identify by going through the reference lists of the studies found during the Pubmed search (“backward citation search”).

*Results:* We identified more than 10 original studies on this topic. The majority of results suggest that higher lithium levels in drinking water are associated with decreased risks of suicide. Although, results are surprisingly concordant methodological limitations may decrease the validity of the findings.

*Conclusions:* Results indicate that lithium intake from tap water in doses far below those used in the clinical practice may have suicide-preventive effects. This raises the possibility that lithium supplementation of tap water may open a new avenue in suicide prevention. In Hungary, where there is a stable in time spatial inhomogeneity of the suicide rate it would be especially interesting to test whether regional differences in lithium content of tap water contribute to this phenomenon.

**Keywords:** drinking water; lithium; prevention; suicide; mood stabilizers

## Bevezetés

222

A lítiumot néhány évtizeddel a felfedezése után (*Johan Arfwedson*, 1817) már alkalmazták a medicinában (*Sir Alfred Garrod*, 1860-as évek). Kezdetben – miután megfigyelték, hogy *in vitro* a lítium sók oldatában a hólyagból és az köszvényes ízületekből származó urát kövek is feloldódnak – mint köszvényellenes szert használták. A köszvényesek lítium terápiája meglehetősen rosszul bizonyított és alapvetően hatástalan volt, de ez nem akadályozta meg az orvosokat abban, hogy kb. a XX. század közepéig tovább alkalmazzák ebben az indikációban a lítiumot. A szomatikus orvoslás a lítiumot még egy alkalommal hívta segítségül: miután kiderült, hogy a konyhasó-bevitel csökkentése jó hatással van a magas vérnyomásban, illetve szívelégtelenségben szenvedőkre, logikusnak látszott, hogy a konyhasóban lévő nátriumot egy olyan anyaggal helyettesítsék, amelynek klórral alkotott sója ízre és megjelenésre is hasonló a konyhasóhoz, továbbá olcsó is. Így lett a lítiumklorid a szív-érrendszeri betegek gyakran használt „sópótléka”, melynek használata azonban gyakran vezetett intoxikációhoz, és emiatt 1950 körül a lítiumklorid ilyen irányú bolti forgalmazását betiltották. A lítium pszichiátriai vonatkozású felhasználását *Garrod*-nak (továbbá honfitársának *Alexander Haig*-nek és a francia *Armand Trousseau*-nak) az a feltételezése alapozta meg, miszerint egyes hangulatzavarok hátterében valójában a köszvény áll („cerebrális köszvény”). Valószínűleg ennek a vélekedésnek az alapján a XIX. század második felében többen alkalmazták a lítiumot a depresszió és a mánia kezelésében (*Carl* és testvére *Fritz Lange* Dániában, illetve *William A. Hammond* az Egyesült Államokban). A lítium hangulatzavarokban való alkalmazását a „modern” pszichiátriában az ausztrál *John Cade* (10 mániás beteg sikeres kezelését publikálta 1949-ben), majd a dán *Mogens Schou* (az első placebo-kontrollált randomizált vizsgálat akut mániában, 1954) alapozták meg. A lítiumot az FDA 1970-ben engedélyezte a mánia, 1974-ben pedig a bipoláris betegség fenntartó kezelésére (1–7). A lítiumot jelenleg is bipoláris zavarban a

fenti indikációkban, továbbá unipoláris major depresszióban, az antidepresszív terápia augmentálására használjuk (8–10). Számos vizsgálat, köztük több metaanalízis, igazolta, hogy a lítiumnak antiszucidális hatása van (kb. 60–90%-kal csökkenti a szucid magatartás előfordulási rizikóját) a bipoláris és az unipoláris major depressziós betegek körében is (a lítiumnak ez a hatása, érdekes módon, a fenti betegpopulációk azon személyeiben is érvényesül, akik a lítium fázisprofilaktikus hatása szempontjából parciális-, illetve nonreszponderek). Tovább erősíti a lítium szucid viselkedést mérséklő hatásáról szóló beszámolók hitelességét az a tény, hogy bipoláris betegekben a lítiumterápia felfüggesztése utáni egy évben a szucid rizikó emelkedése mutatható ki. Sokan a lítium antiagresszív és impulzivitást csökkentő hatását sejtik a szer öngyilkos viselkedést mérséklő effektusának hátterében, illetve ezzel magyarázzák azt, hogy a lítium öngyilkosság csökkentő hatása kifejezettebb, mint azt a hangulati epizódokra kifejtett (fázisprofilaktikus) hatása alapján várhatnánk (10–14). A lítium agresszió csökkentő hatását igazolták többek között mentális retardációban szenvedőkben és bebörtönzöttekben is (15). Mivel ismert, hogy a központi idegrendszer szerotonin szintje és az agresszió intenzitása között inverz összefüggés áll fent, továbbá hogy a lítiumnak multiplex szerotonerg hatása van (pl. szerotonin szintézis és release fokozása; triptofán felvétel serkentése), molekuláris szinten a lítium antiagresszív hatása mögött sokan a szerotonin rendszerre kifejtett hatását tételezik fel (11, 13, 16–18).

A lítiumot szinte minden kőzet és talajtípus tartalmazza (utóbbiban a koncentrációja 7–200 µg/g közötti), ezekből kioldódva pedig megjelenik 1–10 µg/L koncentrációban a felszíni vizekben (mások az édesvízi koncentrációt 0,07 és 40 µg/L között adják meg; de Chile bizonyos részein, folyóvízben mértek 5170 µg/L koncentrációt is), a talajvízben (itt a koncentrációja általában 500 µg/L alatti) és a tengervízben (170–190 µg/L) (19–21). A talajból a lítiumot a növények veszik fel, amely így belép a táplálékláncba. Egy 70 kg súlyú ember napi lítium fogyasztását 1985-ben az amerikai Environmen-

tal Protecting Agency 650 és 3100 µg közöttinek becsülte (ugyanakkor a már említett chilei területeken a bevitel elérheti a napi 10000 µg-t, azaz 10 mg-t is). Nagy általánosságban elmondható, hogy a bevitel nagyobb része történik növényi, mint állati eredetű ételek elfogyasztásával, illetve, hogy egyes területeken az ivással bejutó mennyiség is érdemben hozzájárul a teljes bevitt mennyiséghez (19, 21, 22). Ennek kapcsán fontos hangsúlyozni, hogy az ivóvíz lítiumszintje (illetve az elfogyasztott víz mennyisége) és a vizelettel ürülő lítium szintje több vizsgálat szerint is korrelálnak egymással (23, 24). Tekintettel arra, hogy a Földön a lítium eloszlása nem egyenletes, a különböző országok lakóinak átlagos napi lítiumbevetele igen eltérő, és az egyes országokon belül is nagy szórást mutathat (19). Az ásványvizek lítium-koncentrációja általában 50 és 1000 µg/L közötti, de vannak ásványvizek, amikben 100 mg/L (azaz 100 000 µg/L) koncentráció is mérhető (21). A lítium vezetékes ivóvízben való koncentrációja szintén alacsony, a lent hivatkozott, amerikai, angol, olasz, osztrák, görög és japán vizsgálatokban átlagosan a 0,01 mg/l (vagyis 10 µg/L) nagyságrendben van, ami azt jelenti, hogy az orvosi gyakorlatban alkalmazott terápiás dózis (500–1500 mg/nap) beviteléhez naponta több tízezer liter csapvizet kellene elfogyasztani (8, 16, 25–29).

Úgy tűnik, hogy a lítium a pszichiátriai indikációkban alkalmazott dózisonál jóval alacsonyabb adagban is bioaktív. Így például egy placebo-kontrollált, de kisméretű és speciális mintát (n=24; a bevont személyek anamnézisében droghasználat szerepelt; lítiumot korábban egyikük sem kapott) alkalmazó vizsgálatban 400 µg/nap lítium bevitelére a 4 hetes vizsgálati időszakban az aktív szert szedők között (a kontrollcsoporttal összehasonlítva) pozitív hatással volt a hangulatra, az energiaszintre és a „barátosságagra” (18, 30). Egy másik placebo-kontrollált vizsgálatban napi 300 µg lítium bevitelére Alzheimer-kórban szenvedő betegekben (n=113) lassította az MMSE-el mért kognitív hanyatlást a placebót szedő csoporthoz képest a 15 hónapos utánkövetés alatt (31).

Mivel az öngyilkosság számtalan rizikófaktora közül a legerősebbnek a kurrens pszichiátriai

betegséget, legelsősorban a major affektív zavarokat tekintjük (az öngyilkosságot elkövetőknek kb. 56–87%-a szenved major depressziós epizódban), így figyelembe véve a lítiumnak az ebben a betegpopulációban kifejtett, jól dokumentált antiszuicid hatását (ld. fent), logikusnak tűnik, hogy a lítiumbevitel mértéke a populáció szintjén is negatív összefüggést mutasson a szuicid veszélyeztetettséggel (32). Továbbá, mivel úgy tűnik, hogy a klinikumban alkalmazott dózis töredéke is bioaktív (ld. feljebb), így az is „elvárható”, hogy az ivóvíz (alapvetően igen alacsony) lítiumszintjének regionális különbségei megmutatkozzanak a régiók populációinak szuicid ráta különbségeiben. Jelen cikkben azoknak a vizsgálatoknak az eredményeit összegezzük, amelyek egy adott földrajzi régió belüli kisebb területi egységek ivóvizének lítiumszintje és az ott élő népesség szuicid rizikója között kerestek összefüggést.

## Módszer

Narratív irodalmi összefoglalásunkhoz, a témába vágó cikkeket a PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) keresőmotort használva azonosítottuk. Ehhez a következő keresőszavakat használtuk: „lithium”, „drinking”, „water” és „suicide”. Továbbá azokat a tanulmányokat, melyek a fenti módon megtalált közleményeket idézik, a Google Scholarral (<https://scholar.google.hu/>) azonosítottuk („forward citation search”). Amennyiben ezek relevánsak voltak, szintén bevettük őket a jelen tanulmányba. Fordítva, a PubMed-del azonosított cikkek referencialistájában szereplő tanulmányokat is figyelembe vettük a saját cikkünk elkészítése során („backward citation search”). A kereséseket 2016 márciusában zártuk le.

## Eredmények

A témakörben az első eredményeket Dawson és mtsai publikálták az 1970-es évek elején. Komplexebb (másodikként megjelentetett) tanulmányokban Texas állam 26 megyéjében vizsgálták

az ivóvíz lítiumszintje mellett a lakosság vizeletének lítiumszintjét és az átlagos évi csapadék-összeget, illetve ezek együtt járását a pszichiátriai kórházi felvételek számával (diagnózisokra bontva) és a szuicid, illetve homicid rátákkal. Az eredmények alapján a homicid rátával fordítottan korrelált mind az ivóvíz ( $p \leq 0,02$ ), mind a vizelet lítiumszintje ( $p \leq 0,01$ ). Ugyan az öngyilkosság incidenciája (hasonlóan a homicidiumhoz) abban a csoportban volt a legalacsonyabb, ahova azok a megyék tartoztak, amelyekben a legmagasabb volt az ivóvíz lítiumszintje, de a két változó közti inverz összefüggés nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (ahogyan a vizelet lítiumszint és a szuicid ráta közötti negatív korreláció sem). A kutatás erőssége, hogy egyéni szintű (a vizeletmintából nyert) lítiumbevitelt tükröző adatokat is feldolgoztak, és igazolták, hogy ennek, az individuális lítiumbevitelt tükröző változónak a mértéke és az ivóvízben lévő lítium mennyisége egyenesen arányosak egymással (23, 33).

Az öngyilkosság előfordulási gyakorisága és az ivóvíz lítiumszintje közti összefüggés vizsgálatára végzett első célzott kutatást 1990-ben publikálták. Ebben ismét Texas állam 27 megyéjében vizsgálták a megyei ivóvizek lítiumszintjét és egy 10 éves időszakban (1978–1987) regisztrált bűn- és/vagy erőszakos cselekmények (köztük a szuicidium) rátái közötti kapcsolat meglétét (33). A számításokhoz a megyéket az ivóvizükben mérhető lítiumszint alapján 3 csoportba (magas – átlag:  $123 \pm 25 \mu\text{g/l}$ , tartomány:  $70\text{--}160 \mu\text{g/l}$ ; közepes – átlag:  $35 \pm 15 \mu\text{g/l}$ , tartomány:  $13\text{--}60 \mu\text{g/l}$ ; alacsony – átlag:  $5 \pm 4 \mu\text{g/l}$ , tartomány:  $0\text{--}12 \mu\text{g/l}$ ) sorolták (a megyék lítiumszintjére vonatkozó adatokat a szerzők a fentebb idézett Dawson és mtsai által jegyzett cikkből vették át, ami egyben azt is jelenti, hogy a lítium adatok kb. egy évtizeddel korábbról származtak, mint a populáció szuicid magatartására vonatkozó adatgyűjtés kezdete). Az országos statisztikai adatbázisok alapján kiszámították megyénként az egyes csoportokhoz tartozó öngyilkossági, gyilkossági és egyéb erőszakos bűncselekmények rátáját. A viszonylag magas lítiumtartalmú ivóvízzel rendelkező területek esetén 8,7, a közepes lítiumszintű területeken

14,8, az alacsony lítiumszintű ivóvízzel rendelkező megyékben pedig 14,2 volt a 100000 főre vetített öngyilkosok száma. Az ivóvíz átlagos lítiumszintje szerint definiált csoportok szuicid rátája között statisztikailag szignifikáns különbséget ( $p < 0,005$ ) észleltek (16, 25, 33).

2008-ban Gonzalez és mtsai megkísérelték reprodukálni Schrauzer és Shrestha (1990, 33) eredményeit (25). Texas állam 11 megyéjében vizsgálták a felszíni-, illetve a talajvíz lítiumszintjét (vagyis az adatok nem a közüzemi hálózathoz vett mintákból származtak), amelyhez 1992 és 2002 közötti adatokat szereztek be. Az átlagos lítiumszint  $13,6$  és  $116,6 \mu\text{g/l}$  között változott. Az öngyilkossági mutatók számításához 2002-es adatokat használtak. Pearson korrelációt alkalmazva nem találtak szignifikáns összefüggést az öngyilkosság és más, erőszakos cselekmények („violent acts”) és a víz lítiumszintje között. A szerzők kiemelik, hogy a vizsgált megyék népessége és egyes szocioökonomiai változói (egy főre jutó jövedelem, szegénységi ráta, munkanélküliség, etnikai heterogenitás), valamint lítiumszintjei is óriási változékonyságot mutattak (utóbbi oka az is lehetett, hogy Texasban a lítiumszint mérése nem sztenderdizált eljárás), ami torzíthatta az eredményt (25).

2009-ben egy kutatócsoport publikálta az ivóvíz lítiumszintje és az öngyilkossági halálozás közötti összefüggés meglétét a japán Kjúszu szigetén található Óita prefektúra 18 községében. Az egyes községek ivóvizének lítium-koncentrációját ioncserés kromatográfia, illetve tömegspektroszkóp segítségével határozták meg (ha egy adott községben több vízvételi pontból is volt minta, akkor a kapott lítiumszinteket átlagolták). Ez az érték  $0,7$  és  $59 \mu\text{g/l}$  között változott. A községek lakosságának nemi és életkorbeli eltéréseit figyelembe véve, meghatározták az egyes községekhez tartozó standardizált halálozási (öngyilkossági) rátát (SMR) egy 5 éves időszak (2002–2006) tekintetében. A községek népességéhez igazított súlyozott legkisebb négyzetek (WLS; weighted least squares) módszerrel becsült regresszióanalízissel vizsgálták az ivóvíz lítiumszintje és a SMR közti összefüggést, mivel a prefektúrához tartozó községek népessége meglehetősen eltérő nagyságú volt

(463 973 – 2408 fő). Az eredmények alapján Japánban ezen a területén az ivóvízben található lítiumszint és az öngyilkossági SMR között negatív korreláció igazolódott ( $\beta=-0,65$ ,  $p<0,004$ ). Nemi bontásban az összefüggés a férfiak esetén megmaradt szignifikánsnak ( $\beta=-0,61$ ,  $p<0,008$ ), azonban a nők tekintetében csak közelítette a szignifikancia-határt ( $\beta=-0,46$ ,  $0,05<p<0,06$ ) (16, 34).

*Kapusta és mtsai* (2011) Ausztriában vizsgálták az ivóvíz lítiumszintje és az öngyilkossági halálozás közötti kapcsolatot, figyelembe véve olyan szociális és gazdasági tényezőket is (ld. lejjebb), amelyek közismerten befolyásolják az öngyilkossági mortalitás mértékét. Az ország összes (99 db) körzetéből összesen 6460 ivóvíz-mintát gyűjtöttek 2005 és 2010 között (a minták száma körzetenként 1 és 312 között – átlagosan 65,3 – volt), melyeket induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometria segítségével analizáltak. Az osztrák ivóvizek lítiumszintje átlagosan 11,3 ( $\pm 27$ )  $\mu\text{g/l}$  volt (a legmagasabb mért lítiumszint 1300  $\mu\text{g/l}$  volt). A körzetek halálozási (öngyilkossági) adatai, nemenkénti és korcsoportos bontásban, a 2005 és 2009 közötti időszakra vonatkozóan, a nemzeti statisztikai adatbázisból származtak. A szocioökonómiai és az egészségügyi ellátás elérhetőségét reprezentáló változókra (népsűrűség; egy főre jutó jövedelem; római katolikusok aránya; munkanélküliségi ráta; háziorvosok és pszichiáterek száma 10 000, illetve pszichoterapeuták száma 100 000 főre vetítve) vonatkozó adatok pedig egyrészt a 2001-es népszámlálásból származtak, másrészt különféle intézményektől szerezték be őket. A mért lítiumszinteket a 100000 főre vetített öngyilkossági rátához, illetve az öngyilkossági SMR-hez viszonyították Ausztria mind a 99 körzetében. A statisztikai számításokat egy- és többváltozós regresszióanalízisekkel végezték (a legösszetettebb modellként, hasonlóan *Oghami és mtsai* 2009, [34] munkájához és néhány, a későbbiekben tárgyalt tanulmányhoz, a területek népességének nagyságával súlyozott WLS regresszióanalízist használtak). Az egyváltozós regresszió eredménye alapján mind az összesített öngyilkossági ráta ( $R^2=0,15$ ,  $\beta=-0,39$ ,  $t=-4,14$ ,  $p=0,000073$ ), mind az öngyil-

kossági SMR ( $R^2=0,17$ ,  $\beta=-0,41$ ,  $t=-4,38$ ,  $p=0,000030$ ) fordított összefüggést mutatott az ivóvíz lítiumszintjével a teljes populációban, illetve nemenkénti bontásban is. Az összefüggés azután is szignifikáns maradt, hogy a többváltozós súlyozatlan modellekben a szocioökonómiai tényezőket is figyelembe vették, bár a legösszetettebb, többváltozós WLS modellben, mind a férfiak, mind a nők esetében csak trend erősségű ( $0,05<p<0,1$ ) összefüggés volt a lítiumszint és az SMR között (16, 24).

Angliában *Kabacs és mtsai* vizsgálták az ivóvíz lítiumtartalmának lehetséges hatását az öngyilkossági rizikóra (35). Az ivóvíz lítiumszintjét Kelet-Anglia 47 körzetében mérték, majd a kapott adatokat az egyes körzetekre számolt öngyilkossági SMR-rel korreláltatták. A nyilvánosan hozzáférhető vízmintavételi pontokból (éttermek, nyilvános illemhelyek, sörözők, kávézók és töltőállomások) gyűjtött ivóvízminták lítiumszintjét induktív csatolású plazma tömegspektroszkóp segítségével állapították meg. A 2006 és 2008 közötti, 47 kelet-angliai körzetre vonatkozó öngyilkossági SMR adatokat a Nemzeti Egészségügyi Szolgálattól (NHS) szerezték be. Sem a Pearson korreláció, sem a kétváltozós pontdiagram nem mutattak összefüggést az ivóvíz lítiumszintje és az öngyilkossági SMR között (a Pearson korreláció eredményei:  $r=-0,054$ ,  $p=0,715$  férfiak esetében;  $r=0,042$ ,  $p=0,777$  nők esetében;  $r=-0,03$ ,  $p=0,838$  mindkét nem esetében). A vizsgálatot számos bíráló érte, melyek módszertani gyengeségeit (a mintavételek alacsony számát), vagy a lítiumszintek alacsony variabilitását (a mintákban mért legalacsonyabb Li koncentráció  $<1$   $\mu\text{g/l}$ , míg a legmagasabb 21  $\mu\text{g/l}$  volt) és értékeit hangsúlyozták; utóbbiak jóval alacsonyabbak voltak, mint az egyes korábbi kutatásokban mért értékek (*Schrauzer és Shresta*, 1990 (0–160  $\mu\text{g/l}$ ) vagy *Oghami és mtsai*, 2009 (0,7–59  $\mu\text{g/l}$ )), bár nem tűnnek nagyon eltérőnek például az osztrák mintától, ahol az átlag 11,3  $\mu\text{g/l}$  volt (ugyanakkor az osztrák minta variabilitása [ $<3,3$   $\mu\text{g/l}$  – 1300  $\mu\text{g/l}$ ] jóval nagyobb) (16, 24, 35, 36).

A már említett osztrák kutatócsoport (*Kapusta és mtsai*) egy második publikáció készítése során az eredeti adataikat szofisztikáltabb módon,

többféle statisztikai modellt is lefuttatva elemezte (37). Többek között földrajzilag súlyozott regressziót (GWR) alkalmazva szignifikáns negatív összefüggést állapítottak meg az öngyilkossági halálozás és az ivóvíz lítium-koncentrációja között ( $p < 0,005$ ), különös tekintettel Ausztria keleti térségére. Egy évvel később publikált cikkükben (38) a tengerszint feletti magasság figyelembevételével vizsgálták az ivóvízben található lítium öngyilkosságra gyakorolt hatását (a tengerszint feletti magasság bevonását az elemzésekbe az indokolta, hogy több tanulmány is azt találta, hogy a magasabb helyeken élők szuicid veszélyeztetettsége emelkedett az alacsonyabb helyeken élőkhez képest) (38, 39). Az eredmények azt mutatták, hogy a lítiumszint szignifikáns negatív korrelációt mutat a tengerszint feletti magassággal. A tanulmány arra is felhívta a figyelmet, hogy míg az alacsonyan fekvő térségekben a lítium-koncentráció negatív korrelációt mutat az öngyilkossági SMR-el, a korreláció pozitívba fordul a magasban fekvő területeken. A szerzők az eredményeik alapján azt a következtetést vonták le, hogy a magasabb területeken észlelhető emelkedett öngyilkossági rátákért a föld és az ivóvíz alacsonyabb lítium-koncentrációja lehet felelős (ezért az összefüggésért mások korábban – többek között – a hypoxia hangulatra kifejtett negatív hatását tették felelőssé) (16, 38).

Az osztrák kutatócsoport legfrissebb közleményében a korábbi mérési adatokat vetette össze a vényköteles lítium eladási adatokkal. A „recept-elmélet” szerint az ivóvíz lítium-koncentrációja ugyanis nemcsak az eső által, a kövekből és a földből kioldott természetes lítium függvénye, de azt a lítiumtartalmú gyógyszerek szedése következtében, a csatornahálózatba vizelettel bekerülő lítium is befolyásolja. A számításokhoz felhasznált (az öngyilkosságra, az ivóvíz lítiumszintjére, a népsűrűsége, az egy főre jutó jövedelemre, a 10000 főre jutó pszichiáterek, illetve pszichoterapeuták számára stb. vonatkozó) adatok megegyeztek a 2011-ben publikált cikkük alapadataival (ld. fent). Továbbá, mivel ismert Ausztriában az öngyilkosságok egyenlőten regionális eloszlása, ezért egy, a régiót jelző zavaróváltozót is alkalmaztak számításaikban a

szerzők. Végül az eladott lítiumtartalmú gyógyszerek darabszámából kiszámoltak egy változót, aminek értéke a lítiumfogyasztás regionális különbségeit reprezentálta. Az egyszerű korrelációs számítások eredményeit nagyvonalakban összefoglalva azt mondhatjuk, hogy az ivóvíz lítiumszintje és a receptre felírt lítium mértéke fordítottan korrelál az öngyilkossági rátával, míg egymással gyenge pozitív együtt járást mutatnak. Fontosabb azonban, hogy ezek az eredmények eltűnnek, amint a többi változó hatását is figyelembe veszik a komplikáltabb számításokban. Továbbá az eredmények arra utalnak, hogy a gyógyszerként felírt lítiumnak nincsen szuicid prevenciók hatása sem magában (!), sem az ivóvíz lítiumszintjének befolyásolásán keresztül (ami egy igencsak meglepő eredmény, hiszen számos korábbi, egyéni szintű adatokat használó vizsgálat találta ennek ellenkezőjét, sőt, mint már említettük, az ivóvíz lítiumszintje és az öngyilkossági rizikó közötti összefüggés feltételezése is azon alapul, hogy a lítium gyógyszerként csökkenti a szuicid veszélyt). Ugyanakkor a kutatás alapján ismét megerősítést nyert, hogy a természetes forrásból származó lítium magasabb szintje csökkent öngyilkossági veszéllyel asszociálódik. Továbbá az eredmények nem erősítették meg a „recept-elméletet”, vagyis, hogy az ivóvíz lítiumtartalma a vizelettel kiürült, receptre felírt lítium tablettákból származna (40).

A Bécsi Egyetem kutatói az ivóvíz lítiumszintje és az öngyilkossági ráta közötti összefüggést új mérésekkel, de a korábban már vizsgált Texas állam 226 megyéjében végezték el (36). A szerzők 1999 és 2007 között vételezett, összesen 3123 nyilvános kútból származó vízminta lítiumszintjét vizsgálták (az egyes megyékből származó minták száma 1 és 331 között volt; több vízvételi pont esetén a mért lítiumszinteket átlagolták). Ennek alapján Texas állam megyéinek átlagos lítiumszintje 2,8  $\mu\text{g/l}$  és 219,0  $\mu\text{g/l}$  között volt. A megyékre vonatkozó nyers és életkorra korrigált öngyilkossági halálozási rátát (100000 főre vetítve) a vizsgált 9 éves időszakra szerezték be. A tanulmányban lineáris és Poisson regressziós modelleket használva, különböző változók (lítiumszint, népsűrűség, a

népesség életkora, nemi és etnikai megoszlása, munkanélküliségi ráta stb.) megyei öngyilkossági rátákra gyakorolt hatását vizsgálták. A vizsgálat negatív asszociációt talált a lítiumszintek és a szuicid ráták között, amely fontos, az öngyilkosságot befolyásoló szocioökonómiai zavaróváltozóknak a modellekbe való bevonása mellett is szignifikáns maradt (16, 36).

Egy 2013-ban publikált kutatásban *Sugawara és mtsai* vizsgálták Japánban az összefüggést az ivóvíz lítiumszintje és az öngyilkossági SMR között. A Honsú szigetén található Aomori prefektúra 40 településén (melyek összlakossága 1 373 339 fő volt) mérték az ivóvíz lítiumszintjét induktív csatolású plazma tömegspektroszkóppal. Az ivóvíz lítiumszintje 0,0 µg/l és 12,9 µg/l között változott. Az összesített átlagolt öngyilkossági SMR a prefektúrában 123 (min: 96; max: 186) volt a férfiak esetében, és 105 (min: 72; max: 152) a nők esetében. Az egyes települések populációjának méretével súlyozott WLS regresszió segítségével vizsgálták az ivóvíz lítiumszintje és az öngyilkossági SMR kapcsolatát. Amennyiben csak a lítiumszinttel magyarázta a modell a szuicid rátát, nők esetében szignifikáns negatív összefüggés igazolódott ( $p < 0,05$ ), míg a férfiaknál már ez a modell sem volt szignifikáns. A modellnek egyéb magyarázó változókkal (10 000 főre jutó egészségügyi intézmények száma és munkanélküliségi ráta) való kiegészítése után szignifikáns eredmény már a nőkben sem igazolódott, az összefüggés szignifikanciájának erőssége „trend” szintre gyengült ( $p < 0,10$ ), a férfiak esetében pedig ez a modell is inszignifikánsnak találta az ivóvízben található lítiumszintjének hatását a szuicid SMR-re (16, 41).

*Giotakos és mtsai* (2013) Görögországban vizsgálta a víz lítiumszintje és a tartományonkénti öngyilkossági ráták kapcsolatát. 2012-ben az ország 52 prefektúrájából 34-ben összesen 149 mintát gyűjtöttek vidéki és városi víznyerő pontokból, majd induktív csatolású plazma tömegspektrometria segítségével megállapították az egyes minták lítiumszintjét. A prefektúrák mintaszám átlaga 4,72 volt (min: 1; max: 17), az átlagos lítiumszint 11,10 µg/l volt (tartomány: 0,1–121 µg/l). Az 1999 és 2010 közötti időszak öngyilkossági rátájának meghatározá-

sához a Görög Statisztikai Hivatal adatait használták, prefektúránkénti és nemi bontásban. A két változó közötti kapcsolatot lineáris regresszióanalízissel vizsgálták. Az eredmények szerint a magasabb lítiumszintű ivóvízzel rendelkező tartományokban alacsonyabb az öngyilkossági ráta ( $p < 0,05$ ) (16, 26).

*Pompili és mtsai* 2015-ben publikálták olaszországi vizsgálatuk eredményeit. Az egyes térségek ivóvizének lítiumszintje és az öngyilkossági ráta között fennálló összefüggés meglétén túl ennek időbeli állandóságát is vizsgálták az 1980 és 2011 között eltelt időszak 3 periódusában (1980–1989, 1990–1999 és 2000–2011). 2009 és 2010 között Olaszország 145 településéről gyűjtöttek ivóvízmintát (összesen 157 víznyerő pontból; 1-nél több mintavétel 9 helység esetén történt). Az átlagos lítiumszint 5,28 µg/l volt (min: 0,11 µg/l; max: 60,8 µg/l). A térségek öngyilkossági rátáját (100000 főre vetítve) és az öngyilkossági SMR-jét az olasz Nemzeti Statisztikai Hivataltól nyert adatok alapján határozták meg a fenti 3 időszakra vonatkozóan. A cikkben többféle statisztikai módszert használtak (Pearson korreláció; lineáris regresszió), ezek közül a legkomplexebb a helységek népességével súlyozott WLS regressziós modell volt, amibe zavaróváltozóként bevonták a korábbi kutatások alapján az olaszországi öngyilkosságok rizikófaktoraként azonosított egyes tényezőket, így a települések/területek urbanizációjának mértékét, az országon belüli földrajzi elhelyezkedését és „hegyvidéki jellegét”. A számos modell eredményei közül a legkonzisztensebbek a következők voltak: az ivóvíz lítiumszintje és a helyi öngyilkossági ráta a három vizsgált periódusból leginkább az 1980–1989 közötti időszakban mutatott negatív korrelációt, továbbá inkább a nők esetében jöttek ki szignifikáns eredmények. A szerzők szerint annak a jelenségnek, hogy az időben előrehaladva eltűnik az összefüggés, az állhat a háttérben, hogy Olaszországban egyre nagyobb népszerűségnek örvend a palackozott víz fogyasztása (27).

2015-ben publikált tanulmányukban *Ishii és mtsai* korábbi kutatásukat (melyben Japán négy nagy szigete közül Kjúszú szigetének egy prefektúráját vizsgálták (*Ohgami és mtsai*, 2009, [34])

kiterjesztették az egész (8 prefektúrából álló) szigetre. A sziget lakossága 2011-ben kb. 14,5 millió fő volt. 2010 és 2013 között a sziget 274 településéről összesen 434 víznyerő pontból – a vasútállomásokról vagy községházából – gyűjtöttek mintát. Az egyes minták lítiumszintjét tömegspektroszkóppal határozták meg. Kjúsú sziget ivóvizeinek átlagos lítiumszintje 4,2 µg/l volt (szórás: 9,3; tartomány: 0–130 µg/l). Ha egy községből több helyről is gyűjtöttek mintát, akkor azok lítiumszintjeit átlagolták. Az ivóvíz lítium-koncentrációja és a szuicid SMR közötti kapcsolatot a teljes populáció tekintetében, és külön, nemenként is vizsgálták. A települések népességének méretével súlyozott WLS regresszió segítségével derítették fel az ivóvíz lítiumszintjének és az öngyilkossági SMR-nek a kapcsolatát. A bonyolultabb számításokba, az irodalmi adatok alapján, a szuicid rátát befolyásoló zavaró változókat is bevontak, úgymint az idős emberek aránya, az egyszemélyes háztartások aránya, a felsőfokú iskolai végzettséggel rendelkezők aránya, az „elsődleges szektorban” tevékenykedők (vagyis a természet elsődleges nyersanyagainak kitermelésével, pl. mezőgazdasággal, halászattal, bányászattal, erdőszettel foglalkozók) aránya, illetve a munkanélküliségi ráta, a házassági ráta, az éves középhőmérséklet és az egy főre jutó megtakarítások száma. A zavaróváltozók nélküli modellben a teljes népességben és a férfiakban volt szignifikáns és fordított kapcsolat az ivóvíz lítiumszintje és az öngyilkossági SMR között, míg nők esetében a kapcsolat nem bizonyult szignifikánsnak. A legtöbb magyarázó változóval kiegészített modell viszont már csak a férfiak között találta a negatív összefüggést szignifikánsnak (28).

A japán kutatócsoport a közelmúltban egy másik vizsgálatot is végzett (29), melynek során arra keresték a választ, hogy az időjárási tényezők mennyire befolyásolják az öngyilkossági ráta és az ivóvízben található lítium szintje közötti összefüggést. Kjúsú szigetének 118 és Hokkaido szigetének 35 városából gyűjtöttek (a pályaudvarokról, illetve a városházából) ivóvízmintákat 2010 és 2015 között, illetve kiszámolták a 2010-es és 2011-es adatok alapján az egyes városok nemek szerinti öngyilkossági SMR értékét. A

városok időjárását az alábbi faktorokkal jellemezték: a napsütéses órák éves száma, éves középhőmérséklet, illetve az éves eső- és hómennyiség. A települések népességének méretével súlyozott WLS regresszió segítségével vizsgálták az ivóvíz lítiumszintjének és az öngyilkossági SMR-nek a kapcsolatát, elsőként zavaróváltozók bevonása nélkül, majd azok bevonásával. Az ivóvizek átlagos lítiumszintje 3,8 µg/l (szórás: 5,3; tartomány: 0,1–43 µg/l) volt. A vizsgálatban – összhangban a korábbi kutatás eredményeivel (*Ishii és mtsai*, 2015, 28) – a meteorológiai tényezők figyelembevételét követően szignifikáns és negatív összefüggést találtak az ivóvíz lítiumszintje és a férfi öngyilkossági SMR között Hokkaido és Kjúsú szigetének 153 városában, míg a teljes népességben, illetve a nők között hasonló összefüggést nem sikerült igazolni.

## Diskusszió

Irodalmi áttekintésünk alapján elmondható, hogy a különféle országokban végzett kutatások eredményei meglepően egybehangzóan mutatnak abba az irányba, hogy az ivóvíz lítiumszintje és az öngyilkossági ráta között negatív összefüggés áll fenn. Ezzel összhangban elmondható, hogy egyes vizsgálatok (33, 42) szerint az agresszió egy másik fontos populációs „markerének”, a homicidiumnak a populációs gyakorisága is fordítottan arányos az ivóvíz lítiumszintjével, bár megjegyzendő, hogy e tekintetben is vannak negatív eredmények (25).

Mindenképpen meg kell róla emlékezni, hogy a vizsgálatoknak számos metodológiai hiányossága van, kezdve a legfontosabbal, az aggregált (vagyis nem egyéni szintű) adatok alkalmazásával, ami az ún. „ökológiai tévkövetkeztetés” lehetőségét rejti magában (28, 36, 43, 44). Ugyanakkor, ha nem is az öngyilkosság tekintetében, de vannak egyéni szintű adatokat (is) használó vizsgálatok, melyek alátámasztani látszanak a lítium agresszióellenes hatását: egy kaliforniai vizsgálat szerint például a haj lítiumtartalma (mely a korábbi hetek-hónapok lítiumbevitelének mértékét tükrözi) háromszor olyan magas



volt kontrollszemélyekben, mint erőszakos bűnelkövetőkben (18). A már korábban említett, Dawson és mtsai által kivitelezett vizsgálat (1972, 23) pedig a populációs mintában a vizelet lítiumszintje és a populációban mérhető homicid ráta között inverz összefüggést talált. A további limitációk: a vizsgálatok nem monitorozták a lítium per os bevitelének egyéb potenciális forrásait (ételek, palackozott ásványvíz) (36, 45, 46). Továbbá arra vonatkozóan is vannak adatok, hogy a lítium percutan módon is felszívódik (ez nem mond ellent a talált eredményeknek, sőt megerősíti azokat, hiszen így módon a vezetékes víz lítiumtartalma hatással lehet azokra is, akik csak ásványvizet fogyasztanak) (24). Több vizsgálatnál szemben felmerülhet kifogásként, hogy figyelmen kívül hagytak sok öngyilkossági rizikófaktort (szocioökonomiai tényezők, pszichiátriai betegségek stb.), illetve, hogy nem az adekvát statisztikai modellekkel dolgozták fel az adatokat (34, 37, 38, 41, 45, 47).

Összefoglalva irodalmi áttekintésünket elmondhatjuk: úgy tűnik, hogy a lítiumnak a hangulatzavarban alkalmazott klinikai dózisonál több nagyságrenddel alacsonyabb dózisban is van szuicid prevenció hatása. Egy eddig nem tisztázott probléma, hogy mennyi ideig kell a „magas” lítiumtartalmú ivóvizet fogyasztani

ahhoz, hogy annak szuicid prevenció hatása megjelenjen. Abból kiindulva, hogy a lítium fiziológiai hatásának „felépülése” is éveket vesz igénybe, okkal feltételezhető, hogy a „szubterápiás” lítium expozíció valószínűleg csak akkor tud antiszuicid hatást kifejteni, ha nagyon korai életszakaszban (fogamzáskor) kezdődik és évtizedekig tart (48). Ugyan még sok megválaszolatlan kérdés van az alacsony dózisú lítiumbevitel és az öngyilkosság (és egyéb violens cselekmények) rizikója közötti összefüggéssel kapcsolatban, egyesek már a gabona-félék lítiumszintjének növelését célzó technikák bevezetését, illetve a multivitamin készítmények lítiummal való kiegészítését javasolják (a felnőttek napi „ajánlott dózisa” a becslések szerint kb. 1000 µg lenne) (18, 19, 49). Tekintve, hogy hazánkban az öngyilkosságok területi eloszlása időben meglehetősen állandó (az ország délkeleti részének szuicid rátája kb. kétszerese az északnyugati régiókének, mely eltérést először 1867-ben írták le), érdemes volna megvizsgálni, hogy ezt a jelenséget, az eddig felvetett lehetséges magyarázatok mellett (pl. a protestánsok aránya, az orvosi ellátás jobb elérhetősége, az ivóvíz arzénszintjének regionális eltérései), mennyiben magyarázzák a lítium ivóvízben mérhető szintjének országon belüli eltérései (50, 51).

## Irodalom

- JEFFERSON JW, GREIST JH: Lithium. In: Sadock BJ, Sadock JA, Ruiz P (eds.): Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 3132–3145.
- FOUNTOULAKIS KN: Bipolar Disorder. An Evidence-Based Guide to Manic Depression. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2015.
- TALBOTT JH: Use of lithium salts as a substitute for sodium chloride. Arch Intern Med (Chic) 1950; 85:1–10.
- CADE JF: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 1949; 2: 349–352.
- COPPEN A: Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide. J Clin Psychiatry 2000;61 Suppl 9:52–56.
- BALDESSARINI RJ: Mood-stabilizing agents. In: Baldessarini RJ (ed.): Chemotherapy in Psychiatry Pharmacologic Basis of Treatments for Major Mental Illness. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer 2013.
- MALETZKY B, BLACHLY PH: The use of lithium in psychiatry. CRC Crit Rev Clin Lab Sci 1971; 2: 279–345.
- RIHMER Z, SZEKERES GY, DÖME P: Hangulatstabilizátorok. In: Füredi J, Németh A, (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve (5. kiadás). Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2015: 502–509.
- RIHMER Z, MAKKOS Z, PESTALITY P, DÖME P: Antidepresszívumok. In: Füredi J, Németh A (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve (5. kiadás). Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2015: 488–501.
- LEWITZKA U, SEVERUS E, BAUER R, RITTER P, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, BAUER M: The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence – a narrative review. Int J Bipolar Disord 2015; 3: 32.
- RIHMER Z, GONDA X: Pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. Neurosci Biobehav Rev 2013; 37: 2398–2403.
- CIPRIANI A, HAWTON K, STOCKTON S, GEDDES JR: Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. BMJ 2013; 346: f3646.
- YOUNG AH: Lithium and suicide. Lancet Psychiatry 2014; 1: 483–484.
- CHESIN M, STANLEY B: Risk assessment and psychosocial interventions for suicidal patients. Bipolar Disord 2013; 15: 584–593.

15. FROST RE, MESSIHA FS:  
Clinical uses of lithium salts. *Brain Res Bull* 1983; 11: 219–231.
16. VITA A, DE PERI L, SACCHETTI E:  
Lithium in drinking water and suicide prevention: a review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2015; 30: 1–5.
17. ALDA M:  
Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 661–670.
18. GOLDSTEIN MR, MASCITELLI L:  
Is violence in part a lithium deficiency state? *Med Hypotheses* 2016; 89: 40–42.
19. SCHRAUZER GN:  
Lithium: occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 14–21.
20. RILEY JP, TONGUDAI M:  
The lithium content of sea water. *Deep-Sea Research* 1964; 11: 563–568.
21. ARAL H, VECCHIO-SADUS A:  
Toxicity of lithium to humans and the environment—a literature review. *Ecotoxicol Environ Saf* 2008; 70: 349–356.
22. TERAO T:  
Is lithium potentially a trace element? *World J Psychiatry* 2015; 5: 1–3.
23. DAWSON EB, MOORE TD, MCGANITY WJ:  
Relationship of lithium metabolism to mental hospital admission and homicide. *Dis Nerv Syst* 1972; 33: 546–556.
24. KAPUSTA ND, MOSSAHEB N, ETZERSDORFER E, HLAVIN G, THAU K, WILLEIT M ÉS MTSAI:  
Lithium in drinking water and suicide mortality. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 346–350.
25. GONZALEZ R, BERNSTEIN I, SUPPES T:  
An investigation of water lithium concentrations and rates of violent acts in 11 Texas counties: can an association be easily shown? *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 325–326.
26. GIOTAKOS O, NISIANAKIS P, TSOUVELAS G, GIAKALOU VV:  
Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece. *Biol Trace Elem Res* 2013; 156: 376–379.
27. POMPILI M, VIGHI M, DINELLI E, PYCHA R, VALERA P, ALBANESE S ÉS MTSAI:  
Relationships of local lithium concentrations in drinking water to regional suicide rates in Italy. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16: 567–74.
28. ISHII N, TERAO T, ARAKI Y, KOHNO K, MIZOKAMI Y, SHIOTSUKI I ÉS MTSAI:  
Low risk of male suicide and lithium in drinking water. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 319–326.
29. SHIOTSUKI I, TERAO T, ISHII N, TAKEUCHI S, KURODA Y, KOHNO K ÉS MTSAI:  
Trace lithium is inversely associated with male suicide after adjustment of climatic factors. *J Affect Disord* 2016; 189: 282–286.
30. SCHRAUZER GN, DE VROEY E:  
Effects of nutritional lithium supplementation on mood. A placebo-controlled study with former drug users. *Biol Trace Elem Res* 1994; 40: 89–101.
31. NUNES MA, VIEL TA, BUCK HS:  
Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10: 104–107.
32. RIHMER Z:  
Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 17–22.
33. SCHRAUZER GN, SHRESTHA KP:  
Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. *Biol Trace Elem Res* 1990; 25:105–113.
34. OHGAMI H, TERAO T, SHIOTSUKI I, ISHII N, IWATA N:  
Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 464–5.
35. KABACS N, MEMON A, OBINWA T, STOCHL J, PEREZ J:  
Lithium in drinking water and suicide rates across the East of England. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 406–407.
36. BLÜML V, REGIER MD, HLAVIN G, ROCKETT IR, KÖNIG F, VYSSOKI B ÉS MTSAI:  
Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 407–411.
37. HELBICH M, LEITNER M, KAPUSTA ND:  
Geospatial examination of lithium in drinking water and suicide mortality. *Int J Health Geogr* 2012; 11: 19.
38. HELBICH M, BLÜML V, LEITNER M, KAPUSTA ND:  
Does altitude moderate the impact of lithium on suicide? A spatial analysis of Austria. *Geospat Health* 2013; 7: 209–218.
39. KIM J, CHOI N, LEE YJ, AN H, KIM N, YOON HK ÉS MTSAI:  
High altitude remains associated with elevated suicide rates after adjusting for socioeconomic status: a study from South Korea. *Psychiatry Investig* 2014; 11: 492–494.
40. HELBICH M, LEITNER M, KAPUSTA ND:  
Lithium in drinking water and suicide mortality: interplay with lithium prescriptions. *Br J Psychiatry* 2015; 207: 64–71.
41. SUGAWARA N, YASUI-FURUKORI N, ISHII N, IWATA N, TERAO T:  
Lithium in tap water and suicide mortality in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 6044–6048.
42. GIOTAKOS O, TSOUVELAS G, NISIANAKIS P, GIAKALOU V, LAVDAS A, TSIAMITAS C ÉS MTSAI:  
A negative association between lithium in drinking water and the incidences of homicides, in Greece. *Biol Trace Elem Res* 2015; 164: 165–168.
43. TERAO T, GOTO S, INAGAKI M, OKAMOTO Y:  
Even very low but sustained lithium intake can prevent suicide in the general population? *Med Hypotheses* 2009; 73: 811–812.
44. ROBINSON WS:  
Ecological correlations and the behavior of individuals. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 337–341.
45. CHANDRA PS, BABU GN:  
Lithium in drinking water and food, and risk of suicide. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 271.
46. DESAI G, CHATURVEDI SK:  
Lithium in drinking water and food, and risk of suicide. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 271.
47. YANG M:  
Lithium concentrations in drinking water. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 493–494.
48. GOODWIN G, VIETA E:  
Effective maintenance treatment—breaking the cycle of bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 365–371.
49. KAPUSTA ND, KÖNIG D:  
Naturally occurring low-dose lithium in drinking water. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 373–374.
50. BALINT L, DOME P, DAROCZI G, GONDA X, RIHMER Z:  
Investigation of the marked and long-standing spatial inhomogeneity of the Hungarian suicide rate: a spatial regression approach. *J Affect Disord* 2014; 155: 180–185.
51. RIHMER Z, HAL M, KAPITÁNY B, GONDA X, VARGHA M, DÖME P:  
A hazai települések ivóvízének arzénszennyezettsége és öngyilkossági rátájának kapcsolata 2005 és 2011 között. A területi eltérések egyik lehetséges oka? *Psychiatr Hung* 2016; 31:176–181.