

Regeringskansliet

Näringsdepartementet

10333 Stockholm

Yttrande angående

Dricksvattenutredningen 2016 SOU 2016:32

Insänt av Henrik Pelling överläkare

Utredningen konstaterar att vårt dricksvatten måste få ett bättre skydd. Skyddet som tas upp i utredningen handlar om att skydda tillgången på dricksvatten och att dricksvattnet inte skall vara förorenat av smittämnen eller giftiga substanser.

Utredningen tar inte upp skydd för de nyttiga mineraler som skall finnas i dricksvatten. Utredningen tar upp frågan om nya problem i samband med klimatförändringar. Problemet har redan uppstått genom torka i sydöstra Sverige och det är märkligt att utredningen inte tar upp den därigenom påbörjade användningen av avsaltat havsvatten på Öland och Gotland.

Avsaltat havsvatten kan inte användas utan att mineraler tillsätts. Genom att utredningen inte tar upp skydd för de vanliga nyttiga mineralerna, och de som förekommer i spår doser, saknas direktiv för att säkerställa att detta dricksvatten går att använda utan hälsorisker. På Gotland finns redan avsaltat havsvatten till hushåll som inte blandats med brunnsvatten eller berikats på annat sätt. Ett exempel på ett nyttigt ämne i dricksvatten som måste säkerställas är litium. Se vidare bilaga kring detta exempel i bifogat brev till Livsmedelsverket.

Litium har även låg dos skyddande effekter på hjärnan. Flera studier har visat att låga halter av litium i dricksvatten ger ökad suicidfrekvens respektive att högre halter skyddar. Därför är det angeläget att mäta litium i dricksvatten.

Referenser till undersökningar i olika länder:

Texas:

[\(Blüml 13\)](#) J Psychiatr Res. 2013 Mar;47(3):407-11. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. Blüml V, Regier MD, Hlavin G, Rockett IR, König F, Vyssoki B, Bschor T, Kapusta ND

[\(Schrauzer 90\)](#) Biol Trace Elem Res. 1990 25(2):105-13. Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions.

Grekland:

[\(Giotakis 13\)](#) Biol Trace Elem Res. 2013 Dec;156(1-3):376-9. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece. Giotakos OI, Nisianakis P, Tsouvelas G, Giakalou VV.

Österrike:

[\(Helbich 12\)](#) Int J Health Geogr. 2012 Jun 13;11:19. Geospatial examination of lithium in drinking water and suicide mortality. Helbich M1, Leitner M, Kapusta ND.

[\(Kapusta11\)](#) Br J Psychiatry. 2011 May;198(5):346-50. Lithium in drinking water and suicide mortality. Kapusta ND1, Mossaheb N, Etzersdorfer E, Hlavin G, Thau K, Willeit M, Praschak-Rieder N, Sonneck G, Leithner-Dziubas K.

Japan:

[\(Ishii 15\)](#) J Clin Psychiatry. 2015 Mar;76(3):319-26. Low risk of male suicide and lithium in drinking water. Ishii N1, Terao T, Araki Y, Kohno K, Mizokami Y, Shiotsuki I, Hatano K, Makino M, Kodama K, Iwata N

[\(Ohgami 09\)](#) Br J Psychiatry. 2009 May;194(5):464-5; discussion 446. Lithium levels in drinking water and risk of suicide. Ohgami H1, Terao T, Shiotsuki I, Ishii N, Iwata N.

[\(Shiotsuki 16\)](#) J Affect Disord. 2016 Jan 1;189:282-6. Trace lithium is inversely associated with male suicide after adjustment of climatic factors. Shiotsuki , Terao ,

Ishii , Takeuchi , Kuroda , Kohno , Mizokami , Hatano , Tanabe , Kanehisa , Iwata, Matusda .

[\(Sugawara 13\)](#) Int J Environ Res Public Health. 2013 Nov 12;10(11):6044-8. Lithium in tap water and suicide mortality in Japan. Sugawara N1, Yasui-Furukori N, Ishii N, Iwata N, Terao T.

Chile:

[\(König 17\)](#) Neuropsychiatr. 2017 Mar 29. Impact of natural lithium resources on suicide mortality in Chile 2000-2009: a geographical analysis. König D, Baumgartner J, Blüml V, Heerlein A, Téllez C, Baus N, Kapusta ND.

Litauen:

[\(Liaugaudaite 17\)](#) J Trace Elem Med Biol. 2017 Mar 24. Lithium levels in the public drinking water supply and risk of suicide: A pilot study. Liaugaudaite V, Mickuviene N, Raskauskiene N, Naginiene R, Sher L.

Bilaga: Brev till Livsmedelsverket

 Generaldirektör Annica Sohlström

Livsmedelsverket bör undersöka halten av litium i dricksvattnet i olika delar av Sverige.

Litium har ett stort värde för många människor med bipolär sjukdom. Behandling med litium har dessutom visat sig skydda delar av hjärnan från att drabbas av celldöd.

Redan innan man hade kunskap om de bakomliggande verkningsmekanismerna, har behandling med litium minskat suicidfrekvensen hos patienter med bipolär

sjukdom. Nu vet man att även små mängder litium skyddar de nervceller som bildas under hela livet.

I områden i världen där det finns låga halter av jod i berggrunden finns en högre frekvens av sköldkörtelsjukdomar, och där föds fler barn med olika former av utvecklingsstörningar. Man började fråga sig om det på liknande sätt, i områden med låg halt av litium i dricksvattnet, fanns en ökad risk för skador på nervsystemet.

Undersökningar har visat att det finns en ökad suicidfrekvens i områden i Österrike med låg halt av litium i dricksvattnet. Vid suicid föreligger det ofta hjärnförtvining, på liknande sätt som vid depression, psykosjukdom och demens. Studien i Österrike ifrågasattes genom att sambandet också stämde med höjden över havet. Bilden klarnade när sambandet med lågt litium och suicid även påvisades i Texas utan sådana höjdskillnader.

Flera epidemiologiska studier och försök i djurmodeller pekar på att litium spelar en roll vid olika sjukdomar där neurodegenerativa processer ingår.

Det kan vara viktigt att ställa sig frågan om det finns samband mellan halten av litium och frekvensen av depression, psykosjukdom och demens i områden i Sverige. Förutsättningen för att kunna få reda på det är att Livsmedelsverket tar med litium bland de prover som ingår i kontrollen av dricksvatten.

På Öland och Gotland kommer alltmer avsaltat havsvatten att användas som dricksvatten. Livsmedelsverket bör därför också kontrollera om detta innebär risk för alltför lågt intag av litium. Litium tas idag inte upp i verkets sammanställning. ([Becker 16](#))

Uppsala den 24 november 2016

Henrik Pelling, överläkare barnpsykiatri

Se vidare bilaga med litteraturöversikt.

Bilaga:

Mikrodoser av litium som ett skydd för hjärnan

En litteraturöversikt

Värdet av litium har alltmer uppmärksammas i media. Ett exempel är artikeln i *New York Times*, "Should We All Take a Bit of Lithium?". ([Fels 14](#))

Aktuella sammanställningar av kunskapsläget finns i vetenskapliga tidskrifter. Ett exempel är artikeln i tidskriften *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, "A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potential of lithium salts" ([Dell'Osso 16](#)) På svenska utkommer i dagarna Pehr-Johan Fagers utökade upplaga av "Litium: Det nya hälsomineralet".

Historik

Litium är en alkalimetall som kommer som nummer tre i det periodiska systemet. Johan Arfwedson som arbetade vid Jöns Jakob Berzelius laboratorium upptäckte metallen 1817 i ett prov med pegmatit från en järnmalmgruva på Utö.

John Cade prövade 1948 litium på patienter med manodepressiv sjukdom. Han påvisade effekter på mani, melankoli och även dementia praecox (schizofreni). ([Cade 49](#)) Från 1950-talet har sedan litium använts som den mest effektiva medicinen vid bipolär sjukdom. Verkan är profylaktisk genom att minska allvaret i sjukdomscyklerna och litium minskar suicidrisken. Ett resultat av litiumbehandling är att den hindrar krympning av hippocampus som är hjärnans minnescentrum. ([Baykara 12](#)) Hippocampus bevarar sin storlek vid litiumbehandling av bipolär sjukdom oberoende av behandlingseffekt. ([Hajek 13](#)) Det finns nu också kunskap om vilka specifika delar av hippocampus och amygdala som skyddas av litiumbehandling. ([Hartberg 15](#))

Kan litium betraktas som ett spårämne?

De grundämnen som räknas som spårämnen är de som tydligt kunnat kopplas till en sjukdomsbild förorsakad av brist på ämnet. Då det gäller litium har man inte funnit en entydig sjukdomsbild men i områden med endast liten förekomst av litium i berggrund och dricksvatten finns det flera signaler på översjuklighet både hos husdjur och hos människor.

Livet på jorden utgjordes under hundratals miljoner år av bakterier, svampar och virus. Den följande utvecklingen av alltmer komplexa livsformer utnyttjade de många ämnen som finns i jordskorpan. I tävnan mellan de olika organismerna finns fördelar med att utnyttja det faktum att jorden snurrar runt solen. Gener kontrollerar dygnsrytmen och optimerar aktiviteter på olika delar av dygnet. Alla organismer utsätts för oxidativ stress från bland annat bakgrundsstrålning och ozon. För vissa funktioner är denna oxidativa stress outhärlig och för andra skadlig, så flexibla och balanserande system tillhör livet. Försvar mot infektioner är nödvändigt och måste smidigt kunna växla mellan proinflammatorisk och antiinflammatorisk aktivitet. Hur de cirka 22 000 proteiner skapas som utgör de viktiga byggstenarna i en människa finns det mycket kunskap om genom kartläggningen av genom, epigenom, transkriptom och proteom. Proteiner som blir defekta riskerar att ansamlas och göra skada, och årets nobelpris om autofagi har uppmärksammat hur cellerna kan sköta sin städning. Det finns enzymer, signalsubstanser och receptorer som är avgörande för alla cellers överlevnad. Som framgår av nedanstående litteraturgenomgång så har litium i mikrodoser balanserande effekter inom alla dessa områden. Däremot så är det inte troligt att litiumbrist skulle kunna visa sig som ett tydligt kliniskt tillstånd utan det handlar om en stor mängd symptom inom många områden av medicinen. ([Schrauzer 02](#)) ([Pérez-Granados 02](#)) ([Zarse 11](#)) ([Terao 15](#))

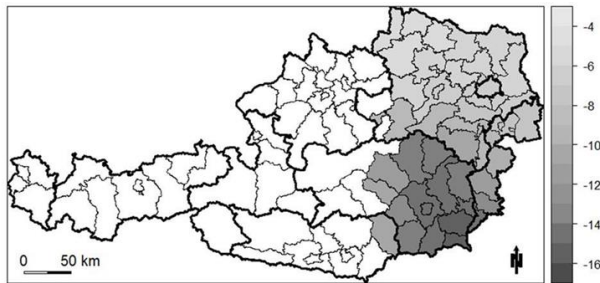
Är det för att litium inte klassas som ett spårämne som Livsmedelsverket inte undersöker hur det ser ut med intaget i landet?

Genomgång av kunskapsläget

Litium i dricksvatten och psykisk sjukdom

En gemensam nämnare för svår depression, psykos och demens är att hippocampus krymper. Mikrodoser av litium motverkar detta och det kan vara en faktor bakom ökad frekvens av suicid, demens och psykiatriska problem i bristområden. Timothy Marshall har i *Journal of American Physicians and Surgeons* skrivit en översikt kring litium som näringsämne. ([Marshall 15](#))

Litium i dricksvattnet i Österrike visade ett tydligt samband med suicidfrequens. ([Kapusta 11](#)) ([Helbich 12](#)) Bilden visar med mörkare färg områden i Österrike med signifikant samband mellan lågt litium och suicid.



Sambandet mellan intag av litium och suicid har replikerats i bland annat Japan. ([Sugawara 13](#)) ([Ishii 15](#)) ([Shiotsuki 16](#)) En litteraturgenomgång av sambandet mellan litium i dricksvatten och suicid finns i ([Vita 15](#)).

Mycket talar för att ett alltför lågt intag av litium ger minskad impuls kontroll och aggressivitet. ([Goldstein 16](#)) Låg halt av litium i dricksvatten i Grekland visade mer mord, vilket stämmer med forskargruppens tidigare rapport som också såg ett samband med våldtäkt, missbruk och suicid. ([Giotakos 15](#)) Ett ytterligare fynd som handlar om impuls kontroll är att de delar av hjärnan som visade minskad aktivitet hos spelmissbrukare reglerades av litium. Studien är extra intressant genom att det med PET-tekniken verkligen går att verifiera förbättring i de områden i pannloben som hanterar impulser. ([Hollander 08](#))

Nio av elva epidemiologiska studier har funnit samband mellan lågt intag av litium och suicid, mord, brott och dödlighet. Fyra mindre studier av litium vid Alzheimer har påvisat en viss effekt. Mood Disorders Program vid Tufts Medical Center i Boston har gjort en översikt över kunskapsläget. ([Mauer 14](#))

En uppföljning av data från 27 distrikt i Texas mellan åren 1978 och 1987 visade ett samband med låg halt av litium i dricksvatten och suicid, mord och våldtäkt. ([Schrauzer 90](#))

En uppföljning av livslängd i 18 län i Japan med 1,2 miljoner invånare visade en korrelation med högre halt av litium i dricksvatten och minskad dödlighet. I djurförsök har man sett att litiumtillförsel till rundmask också gav minskad dödlighet. ([Zarse 11](#))

Mekanismer som ligger bakom effekten av litium

De grundläggande kunskaperna om hur nervceller bildas, bevaras och tillväxer ökar mycket snabbt. Jonas Frisé och medarbetare i Göteborg har lyckats påvisa hur stor nybildningen av nervceller är. ([Frisén 13 FoF](#)) ([Ernst 15](#)) ([Frisén 16](#)) Ett tydligt tecken på att litium skyddar celler i olika organ, och via flera olika mekanismer, är att patienter som behandlas med litium har mindre hjärt-kärlsjukdom och mindre demens. ([Prosser 16](#)) Det är intressant att vissa gener som kontrollerar immunförsvar, nervsystem och metabolism bevarats genom evolutionen, så effekter av litium på gentranskription hos bananfluga går igen hos människa. ([Herteleer 16](#)) Det finns detaljerad kunskap om hur litium stimulerar tillväxt av dendriter och ökar proteiner i synapserna. ([Park 15](#)) Hur nybildningen av nervceller påverkar kognitiva funktioner finns det nu omfattande kunskap om. ([Couillard-Despres 11](#)) ([Jessberger 14](#)) ([Braun 14](#)) ([Kim 14](#)) Skadorna på de tillväxande cellerna i hippocampus vid depression ses allt tydligare med högupplösta magnetkamerabilder. ([Malykhin 15](#)) Mekanismerna bakom hur litium stimulerar tillväxten av hippocampus har klarlagts alltmer och forskningen om hjärnans formbarhet sätter in dessa fynd i ett sammanhang. Det finns en omfattande kunskap om hur nervceller bildas i hippocampus långt upp i åren. ([Kirsty 13](#)) Det faktum att litium skyddar nervceller visar sig tydligt genom att det skyddar hippocampus om man utsätts för strålning. ([Huo 12](#)) Genom att litium skyddar hjärnan mot strålning håller forskare i Sverige på att utforska hur litium kan användas som skydd då hjärntumörer hos barn måste strålbehandlas. ([Zanni 15](#)) ([Blomgren 14](#)) Litiumtillskott ökar den grå substansen i pannloben redan efter fyra veckor. ([Monkul 07](#))

Kognitiv svikt som kan utvecklas efter operationer beror delvis på att astrocyter aktiveras och ger upphov till en inflammatorisk reaktion. En låg dos litium lindrar denna process. [\(Li 16\)](#) Det är möjligt att litium kan vara till hjälp på grund av detta även vid andra hjärntrauman. [\(Shim 16\)](#) [\(Calabrese 14\)](#)

Många äter för ofta och för mycket och det ökar risken för metabolt syndrom, diabetes och demens. GSK3-enzymet (glykogensyntas-kinas 3) spelar en central roll i cellens metabolism. En bakomliggande mekanism är att enzymet GSK3 uppreglas. GSK3 kan dämpas med naturligt förekommande litium och det är därför av stort intresse att studera vidare. [\(Liu 16\)](#) [\(Chen 16\)](#) Litium nedreglerar GSK3-enzymet, och det hjälper till att reglera dygnsrytmen, vilket är mycket viktigt vid bipolär sjukdom. [\(Kaladchibachi 07\)](#) Ökad halt av GSK3 ökar inflammation, ökar nervdegeneration, och ökar bildningen av Tau-proteiner som orsakar neurofibrillärt trassel vid Alzheimers sjukdom. Litium motverkar bildning av Tau-protein vid demens. [\(Noble 05\)](#) Litium hindrar bildningen av amyloidinlagringar i en Alzheimermodell hos bananflugor. [\(Sofola-Adesakin 14\)](#) Delvis samma processer verkar ligga bakom varför bananflugor som får litiumtillskott lever längre. [\(Castillo-Quan 16\)](#) Därför studeras vilken mikrodos av litium som behövs för att minska GSK3, som det gör i djurmodeller. Om GSK3-test kunde införas i kliniken så vore det ett sätt att kunna följa vad som åstadkoms vid prevention och behandling av demens.

Fragile X-syndromet är en vanlig orsak till utvecklingsstörning och autism. I en Fragile X-modell på bananflugor och mus har man kunnat hindra kognitiv störning med hjälp av litium. [\(Choi 15\)](#) Vid Downs syndrom utvecklas demens relativt tidigt och i en genmodifierad musmodell av syndromet skyddas minnesfunktionen av en mikrodos litium. [\(Contestabile 13\)](#)

Parkinsons sjukdom handlar om att dopaminproducerande celler dött och det finns möjligheter att litium kan stoppa upp denna celledöd. Ett resultat från grundforskningen är att man kunnat skydda odlade dopaminceller från att skadas av rotenon med litium. [\(Hou 15\)](#) En låg litiumdos har minskat symtomen i uppföljning av några patienter med Parkinson. [\(Guttuso 16\)](#)

Hjärnans stödjeceller och immunförsvar, mikroglia, överdriver vid olika neurodegenerativa tillstånd sitt inflammatoriska svar. Förståelsen av på vilket sätt litium dämpar denna reaktion har kommit långt. [\(Dong 14\)](#) Mikroglialen verkar inte bara genom den immunologiska aktiveringen utan även serotoninsystemet är involverat. Det kan ge ytterligare förklaring till effekten av litium och andra psykofarmaka vid bipolär sjukdom. [\(Watkins 14\)](#) Litium påverkar också genom att

inverka på serotoninreceptorer. ([Chenu 06](#)) Omega-3, speciellt DHA, är viktigt för hjärnan och djurstudier talar för att litium stödjer de antiinflammatoriska och minskar de inflammatoriska lipiderna. ([Basselin 10](#))

Litium är aktuellt som behandling vid Alzheimer och andra neurodegenerativa sjukdomar. ([Forlenza 12](#)) ([Forlenza 14](#)) ([Straten 11](#)) ([Leyhe 09](#)) Autofagi, cellens viktiga städfunktion, gynnas av litium. ([Sarkar 05](#)) I en musmodell för syrebrist i hjärnan och även Alzheimer har litiums positiva effekt på autofagi konstaterats. ([Motoi 14](#)) Skälen till att det är angeläget att fortsätta forskningen som rör litium och neurodegenerativa sjukdomar sammanfattas i artikeln: "Is lithium a neuroprotective agent?" ([Vo 15](#)) I diskussionen om litiumtillskott som behandling är det viktigt att ta hänsyn till att känsligheten för toxiska effekter kraftigt ökar med stigande ålder. ([Rej 14](#)) Litium inte bara skyddar utan kan också gynna tillväxt. ([Moore 00](#)) Mekanismerna bakom hur litium skyddar nervceller är omfattande. ([Hashimoto 03](#)) En sammanfattande artikel visar på hur nervcellerna skadas via till stor del samma mekanismer vid egentlig depression som vid Alzheimer. ([Rodrigues 14](#)) Här belyses också kunskapen om hur litium verkar på flera olika sätt. Litium ökar Bcl-2-genuttrycket och Bcl-2-proteinerna skyddar nervcellerna mot oxidativ stress. GSK3beta minskar vilket också skyddar nervcellerna. ([Silva08](#)) ([Costemale-Lacoste 16](#)) ([Wada 09](#))

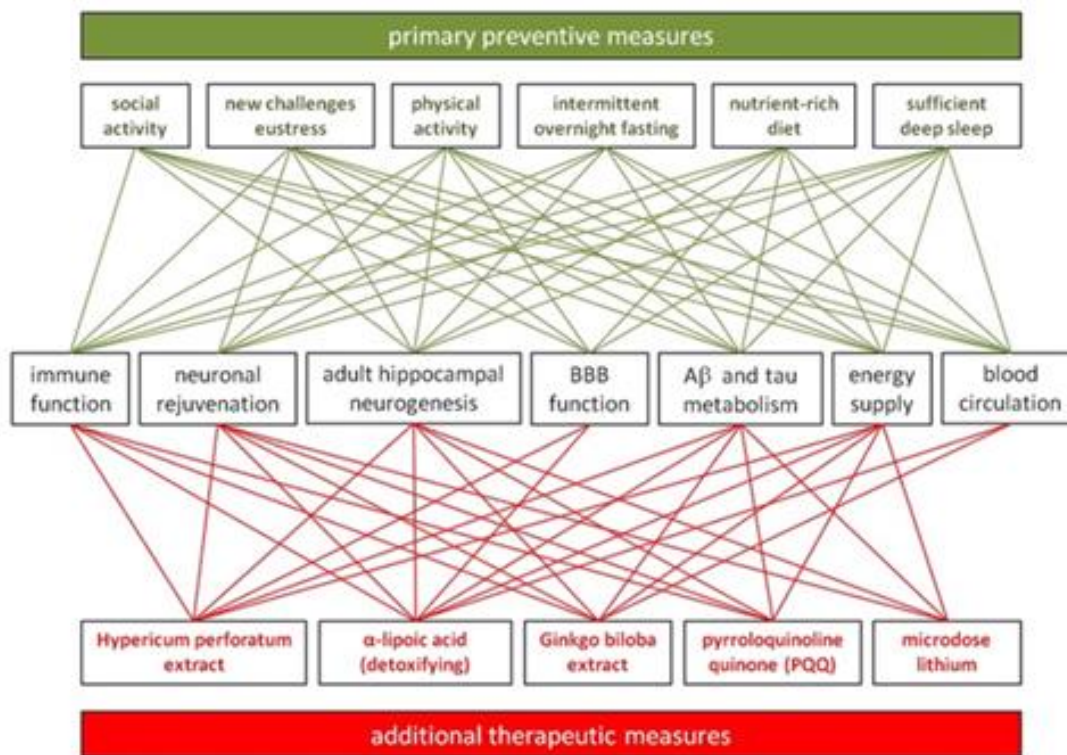
Sammanfattning

Det finns många epidemiologiska studier som visar att låga litiumhalter i dricksvatten ökar risken för tillstånd som har med hjärnans funktion att göra. Frågan är om det är tillräckligt med litium i dricksvattnet i olika delar av Sverige.

Ett exempel är att Nunes har visat att 0,3 mg litium per dag påtagligt hejdade demensutvecklingen under 15 månader på Alzheimerpatienter. [\(Nunes 13\)](#) Alzheimerprocessen börjar mer än 20 år innan den kliniska debuten så en naturlig följdfråga är om mikrodoser av litium i ett tidigt skede kan bromsa sjukdomen.

I en aktuell genomgång av de faktorer som är lovande för att förebygga demens så ingår mikrodoser av litium. En utgångspunkt för att kunna ta ställning till den vidare forskningen om eventuella litiumtillskott är att det finns uppgifter om vad vi redan får i oss via dricksvattnet.

Bilden nedanför är hämtad från en artikel i *Journal of Molecular Psychiatry* som tar upp den komplexa väven mellan livsstilsfaktorer, centrala sjukdomsprocesser och några lovande tillägg. [\(Nehls 16\)](#)



Genom att mäta halten av litium i dricksvattnet i olika områden i Sverige kan epidemiologerna sedan ta vid och se om det finns variationer som leder till en onödigt hög frekvens av några sjukdomar. Tidigare studier talar för att suicid, depression, psykosjukdom och beteendestörningar bör uppmärksammas speciellt.

Uppsala den 24 november 2016

Henrik Pelling, överläkare barnpsykiatri

Referenser:

Basselin M, Kim HW, Chen M, Ma K, Rapoport SI, Murphy RC, Farias SE. J Lipid Res. 2010 May;51(5):1049-56. 2009 Dec 29.4 Lithium modifies brain arachidonic and docosahexaenoic metabolism in rat lipopolysaccharide model of neuroinflammation.

Baykara B, Inal-Emiroglu N, Karabay N, Çakmakçı H, Cevher N, Şentürk Pılan B, Alşen S. J Affect Disord. 2012 May;138(3):433-9. 2012 Feb 9. Increased hippocampal volumes in lithium treated adolescents with bipolar disorders: a structural MRI study.

Becker Wulf, Mattisson Irene Livsmedelsverket Dricksvattnets betydelse för tillförsel av mineralämnen2016-04-11

Blomgren Litium skyddar hjärnan mot farlig strålning Lotta Fredholm artikel i Forsking och Framsteg 2014-07-30

Braun SM, Jessberger S. Neuropathol Appl Neurobiol. 2014 Feb;40(1):3-12. Adult neurogenesis and its role in neuropsychiatric disease, brain repair and normal brain function.

Cade J Lithium salts in the treatment of psychotic excitement The Medical Journal of Australia September 3 1949

Calabrese B, Halpain S Neuroreport. 2014 Dec 3;25(17):1331-7. Lithium prevents aberrant NMDA-induced F-actin reorganization in neurons.

Castillo-Quan J, Li L, Kinghorn KJ, Ivanov DK, Tain LS, Slack C, Kerr F, Nespital T, Thornton J, Hardy J, Bjedov I, Partridge L. *Cell Rep.* 2016 Apr 19;15(3):638-50. Lithium Promotes Longevity through GSK3/NRF2-Dependent Hormesis.

Chenu F, Bourin M. *Curr Drug Targets.* 2006 Feb;7(2):159-63. Potentiation of antidepressant-like activity with lithium: mechanism involved.

Chen H, Fajol A, Hoene M, Zhang B, Schleicher ED, Lin Y, Calaminus C, Pichler BJ, Weigert C, Häring HU, Lang F, Föller M. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 May 17;113(20):5754-9. PI3K-resistant GSK3 controls adiponectin formation and protects from metabolic syndrome.

Choi CH, Schoenfeld BP, Weisz ED, Bell AJ, Chambers DB, Hinchey J, Choi RJ, Hinchey P, Kollaros M, Gertner MJ, Ferrick NJ, Terlizzi AM, Yohn N, Koenigsberg E, Liebelt DA, Zukin RS, Woo NH, Tranfaglia MR, Louneva N, Arnold SE, Siegel SJ, Bolduc FV, McDonald TV, Jongens TA, McBride SM. *J Neurosci.* 2015 Jan 7;35(1):396-408. PDE-4 inhibition rescues aberrant synaptic plasticity in *Drosophila* and mouse models of fragile X syndrome.

Couillard-Despres S, Iglseider B, Aigner L. *Gerontology.* 2011;57(6):559-64. Neurogenesis, cellular plasticity and cognition: the impact of stem cells in the adult and aging brain--a mini-review.

Contestabile A, Greco B, Ghezzi D, Tucci V, Benfenati F, Gasparini L. *J Clin Invest.* 2013 Jan;123(1):348-61. Lithium rescues synaptic plasticity and memory in Down syndrome mice.

Costemale-Lacoste JF¹, Guilloux JP², Gaillard R³. *Encephale.* 2016 Apr;42(2):156-64. doi: 10.1016/j.encep.2016.02.003. Epub 2016 Mar 16. The role of GSK-3 in treatment-resistant depression and links with the pharmacological effects of lithium and ketamine: A review of the literature.

Dell'Osso L, Del Grande C, Gesi C, Carmassi C, Musetti L. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 Jul 11;12:1687-703. A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts.

Dong H, Zhang X, Dai X, Lu S, Gui B, Jin W, Zhang S, Zhang S, Qian Y. *J Neuroinflammation.* 2014 Aug 14;11:140. Lithium ameliorates lipopolysaccharide-induced microglial activation via inhibition of toll-like receptor 4 expression by activating the PI3K/Akt/FoxO1 pathway.

Ernst ; Frisé PLoS Biol. 2015 Jan; 13(1)Adult Neurogenesis in Humans-Common and Unique Traits in Mammals

Fels 14 Should We All Take a Bit of Lithium? ANNA FELS SEPT. 13, 2014 New York Times

Forlenza OV, de Paula VJ, Machado-Vieira R, Diniz BS, Gattaz WF. *Drugs Aging*. 2012 May 1;29(5):335-42. Does lithium prevent Alzheimer's disease?

Forlenza OV, De-Paula VJ, Diniz BS. *ACS Chem Neurosci*. 2014 Jun 18;5(6):443-50 Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders.

Frisén I dag får du 1 400 nya hjärnceller Per Snaprud Forskning och Framsteg 2013-06-05

Frisén J. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2016 Oct 6;32:127-141. Neurogenesis and Gliogenesis in Nervous System Plasticity and Repair.

Giotakos , Tsouvelas G, Nisianakis P, Giakalou V, Lavdas A, Tsiamitas C, Panagiotis K, Kontaxakis V. *Biol Trace Elem Res*. 2015 Apr;164(2):165-8. A negative association between lithium in drinking water and the incidences of homicides, in Greece.

Goldstein MR1, Mascitelli L. *Med Hypotheses*. 2016 Apr;89:40-2. Is violence in part a lithium deficiency state?

Guttuso T J *Neurol Sci*. 2016 Sep 15;368:221-2. Low-dose lithium adjunct therapy associated with reduced off-time in Parkinson's disease: A case series.

Hajek T, Bauer M, Simhandl C, Rybakowski J, O'Donovan C, Pfennig A, König B, Suwalska A, Yucel K, Uher R, Young LT, MacQueen G, Alda M. *Psychol Med*. 2014 Feb;44(3):507-17 Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response.

Hartberg CB, Jørgensen KN, Haukvik UK, Westlye LT, Melle I, Andreassen OA, Agartz I. *Bipolar Disord*. 2015 Aug;17(5):496-506 Lithium treatment and hippocampal subfields and amygdala volumes in bipolar disorder.

Hashimoto R, Fujimaki K, Jeong MR, Senatorov VV, Christ L, Leeds P, Chuang DM, Takeda M. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2003;105(1):81-6.[Neuroprotective actions of lithium].

Helbich M, Leitner M, Kapusta ND. *Int J Health Geogr*. 2012 Jun 13;11:19
Geospatial examination of lithium in drinking water and suicide mortality.

Hollander E1, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Berenguer J, Berlin HA, Chaplin W, Goodman CR, LiCalzi EM, Newmark R, Pallanti S. *Neuropsychobiology*. 2008;58(1):37-47. FDG-PET study in pathological gamblers. 1. Lithium increases orbitofrontal, dorsolateral and cingulate metabolism.

Herteleer L., Zwarts L., Hens K, Forero D, Del-Favero J5, Callaerts P*Psychopharmacology (Berl)*. 2016 May;233(9):1751-62 Mood stabilizing drugs regulate transcription of immune, neuronal and metabolic pathway genes in *Drosophila*.

Huo K, Sun Y, Li H, Du X, Wang X, Karlsson N, Zhu C, Blomgren K. *Mol Cell Neurosci*. 2012 Aug;51(1-2):32-42.. Lithium reduced neural progenitor apoptosis in the hippocampus and ameliorated functional deficits after irradiation to the immature mouse brain.

Hou L, Xiong N, Liu L, Huang J, Han C, Zhang G, Li J, Xu X, Lin Z, Wang T1*BMC Neurosci*. 2015 Nov 25;16:82. Lithium protects dopaminergic cells from rotenone toxicity via autophagy enhancement.

Ishii N1, Terao T, Araki Y, Kohno K, Mizokami Y, Shiotsuki I, Hatano K, Makino M, Kodama K, Iwata N. *J Clin Psychiatry*. 2015 Mar;76(3):319-26.. Low risk of male suicide and lithium in drinking water.

Jessberger S, Gage FH2*Trends Cell Biol*. 2014 Oct;24(10):558-63. Adult neurogenesis: bridging the gap between mice and humans.

Kaladchibachi SA, Doble B, Anthopoulos N, Woodgett JR, Manoukian AS. *J Circadian Rhythms*. 2007 Feb 12;5:3. Glycogen synthase kinase 3, circadian rhythms, and bipolar disorder: a molecular link in the therapeutic action of lithium.

Kapusta ND, Mossaheb N, Etzersdorfer E, Hlavin G, Thau K, Willeit M, Praschak-Rieder N, Sonneck G, Leithner-Dziubas K. *Br J Psychiatry*. 2011 May;198(5):346-50. Lithium in drinking water and suicide mortality.

Kim, Inmoo Rhee, and Jihye Paik *Cell Mol Life Sci.* 2014 Nov; 71(21): 4221–4241. Metabolic circuits in neural stem cells

Kirsty L. Spalding, Olaf Bergmann, Kanar Alkass, Samuel Bernard, Mehran Salehpour,⁴Hagen B. Huttner,¹ Emil Boström,Isabelle Westerlund,¹Celine Vial, Bruce A. Buchholz, Göran Possnert, Deborah C. Mash, Henrik Druid, and Jonas Frisén *Cell.* 2013 Jun 6; 153(6): 1219–1227. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans

Leyhe T, Eschweiler GW, Stransky E, Gasser T, Annas P, Basun H, Laske C. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(3):649-56. Increase of BDNF serum concentration in lithium treated patients with early Alzheimer's disease.

Liu and Zemin Yao *Nutrition & Metabolism*201613:49 Chronic over-nutrition and dysregulation of GSK3 in diseases

Malykhin NV, Coupland NJ. *Neuroscience.* 2015 Nov 19;309:200-13.. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder.

Marshall Timothy M ;Lithium as a Nutrient. *Journal of American Physicians and Surgeons* Volume 20 Number 4 Winter 2015

Li N, Zhang X, Dong H, Zhang S, Sun J, Qian Y. *Cell Physiol Biochem.* 2016;38(2):714-25. Lithium Ameliorates LPS-Induced Astrocytes Activation Partly via Inhibition of Toll-Like Receptor 4 Expression.

Monkul ES, Matsuo K, Nicoletti MA, Dierschke N, Hatch JP, Dalwani M, Brambilla P, Caetano S, Sassi RB, Mallinger AG, Soares JC. *Neurosci Lett.* 2007 Dec 11;429(1):7-11 Prefrontal gray matter increases in healthy individuals after lithium treatment: a voxel-based morphometry study.

Mauer S, Vergne D, Ghaemi SN *Aust N Z J Psychiatry.* 2014 Sep;48(9):809-18. Standard and trace-dose lithium: a systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits.

Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK. *Lancet.* 2000 Oct 7;356(9237):1241-2. Lithium-induced increase in human brain grey matter.

Motoi Y1, Shimada K1, Ishiguro K1, Hattori N1 *ACS Chem Neurosci.* 2014 Jun 18;5(6):434-42. doi: 10.1021/cn500056q. Epub 2014 Apr 30.Lithium and autophagy.

Noble W, Planel E, Zehr C, Olm V, Meyerson J, Suleman F, Gaynor K, Wang L, LaFrancois J, Feinstein B, Burns M, Krishnamurthy P, Wen Y, Bhat R, Lewis J, Dickson D, Duff K. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 May 10;102(19):6990-5. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo.

Nunes MA, Viel TA, Buck HS. *Curr Alzheimer Res*. 2013 Jan;10(1):104-7. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease.

Nehls M. *J Mol Psychiatry*. 2016 Jul 15;4:3. Unified theory of Alzheimer's disease (UTAD): implications for prevention and curative therapy.

Park SW, Lee JG, Seo MK, Cho HY, Lee CH, Lee JH, Lee BJ, Baek JH, Seol W, Kim YH. *Bipolar Disord*. 2015 May;17(3):278-90 Effects of mood-stabilizing drugs on dendritic outgrowth and synaptic protein levels in primary hippocampal neurons.

Pérez-Granados AM, Vaquero MP. *J Nutr Health Aging*. 2002;6(2):154-62. Silicon, aluminium, arsenic and lithium: essentiality and human health implications.

Prosser JM, Fieve RR. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Nov 3;71:39-44 Patients receiving lithium therapy have a reduced prevalence of neurological and cardiovascular disorders.

Rej S1, Beaulieu S, Segal M, Low NC, Mucsi I, Holcroft C, Shulman K, Loper KJ. *Drugs Aging*. 2014 Dec;31(12):911-6 Lithium dosing and serum concentrations across the age spectrum: from early adulthood to the tenth decade of life.

Roberto Rodrigues, Robert B. Petersen, George Perry, *Cell Mol Neurobiol*. 2014 Oct; 34(7): 925–949. Parallels between major depressive disorder and Alzheimer's disease: role of oxidative stress and genetic vulnerability

Sarkar S, Floto RA, Berger Z, Imarisio S, Cordenier A, Pasco M, Cook LJ, Rubinsztein DC. *J Cell Biol*. 2005 Sep 26;170(7):1101-11. Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase.

Schrauzer GN, Shrestha KP. *Biol Trace Elem Res*. 1990 May;25(2):105-13. Trace lithium is inversely associated with male suicide after adjustment of climatic factors.

Schrauzer GN. *ShJ Am Coll Nutr*. 2002 Feb;21(1):14-21. Lithium: occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality.

Shiotsuki I, Terao T, Ishii N, Takeuchi S, Kuroda Y, Kohno K, Mizokami Y, Hatano K, Tanabe S, Kanehisa M, Iwata N, Matusda S. Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. *J Affect Disord*. 2016 Jan 1;189:282-6

Shim SS, Stutzmann GE2. *J Neurotrauma*. 2016 May 9. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3: An Emerging Target in the Treatment of Traumatic Brain Injury.

Silva R, Mesquita AR, Bessa J, Sousa JC, Sotiropoulos I, Leão P, Almeida OF, Sousa N. *Neuroscience*. 2008 Mar 27;152(3):656-69.. Lithium blocks stress-induced changes in depressive-like behavior and hippocampal cell fate: the role of glycogen-synthase-kinase-3beta.

Sofola-Adesakin O, Castillo-Quan JI, Rallis C, Tain LS, Bjedov I, Rogers I, Li L, Martinez P, Khericha M, Cabecinha M, Bähler J, Partridge L. *Front Aging Neurosci*. 2014 Jul 30;6:190. Lithium suppresses A β pathology by inhibiting translation in an adult *Drosophila* model of Alzheimer's disease.

Straten G, Saur R, Laske C, Gasser T, Annas P, Basun H, Leyhe TCurr *Alzheimer Res*. 2011 Dec;8(8):853-9. Influence of lithium treatment on GDNF serum and CSF concentrations in patients with early Alzheimer's disease.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Ishii N, Iwata N, Terao T *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Nov 12;10(11):6044-8. Lithium in tap water and suicide mortality in Japan.

Terao T. *World J Psychiatry*. 2015 Mar 22;5(1):1-3. Is lithium potentially a trace element?

Wada A. *J Pharmacol Sci*. 2009 May;110(1):14-28. Lithium and neuropsychiatric therapeutics: neuroplasticity via glycogen synthase kinase-3beta, beta-catenin, and neurotrophin cascades.

Watkins CC, Sawa A1, Pomper MG2. *Transl Psychiatry*. 2014 Jan 21;4:e350. Glia and immune cell signaling in bipolar disorder: insights from neuropharmacology and molecular imaging to clinical application.

Vita A, De Peri L, Sacchetti E. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Jan;30(1):1-5
Lithium in drinking water and suicide prevention: a review of the evidence.

Vo TM, Perry P, Ellerby M, Bohnert K. *Ann Clin Psychiatry*. 2015 Feb;27(1):49-54. Is lithium a neuroprotective agent?

Zanni G, Di Martino E, Omelyanenko A, Andäng M, Delle U, Elmroth K, Blomgren K. *Oncotarget*. 2015 Nov 10;6(35):37083-97. Lithium increases proliferation of hippocampal neural stem/progenitor cells and rescues irradiation-induced cell cycle arrest in vitro.

Zarse K, Terao T, Tian J, Iwata N, Ishii N, Ristow M. *Eur J Nutr*. 2011 Aug;50(5):387-397. Low-dose lithium uptake promotes longevity in humans and metazoans