



Die Behandlung der Psoriasis mit Fischöl

Biologische Zusatztherapie mit guten Testergebnissen

von Dr. phil. nat. Wolfgang Rothe

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 42/1998, Seite 18 - 23

1. Einleitung

Die Psoriasis ist eine autosomal dominant vererbte Krankheit. Etwa ein bis zwei Prozent der Bevölkerung leiden an dieser entzündlichen Dermatose, deren Ätiologie noch weitgehend unbekannt ist. Aufgrund epidemiologischer Befunde zu neuen therapeutischen Aspekten tritt die Psoriasis nach statistischen Erhebungen bei Europäern zwanzigmal häufiger auf als bei Eskimos [14, 18].

Dieser bemerkenswerte Unterschied wird auf die - unter traditionellen Lebensbedingungen - besonderen Ernährungsgewohnheiten der Eskimos mit einem reichlichen Verzehr maritimer Nahrungsmittel (Robben, Waldfleisch, Fisch) zurückgeführt [3, 10]. Diese sind durch einen hohen Gehalt an n-3-Fettsäuren (EPA und DHA) gekennzeichnet. Gleichzeitig ist die Aufnahme von n-6-Fettsäuren gering. Demzufolge ist die Relation der n-3- zu den n-6-Fettsäuren stark zugunsten der ersteren verschoben. Das spiegelt sich in der Zusammensetzung der Blut- und Gewebslipide wider. Die Erhöhung des n-3-/n-6-Quotienten scheint ein Charakteristikum von Populationen mit einem reichlichen Fischkonsum zu sein, zum Beispiel Eskimos und japanische Fischer.

2. Biochemische Grundlagen

Unter Beteiligung des Enzyms 5-Lipoxygenase werden aus der Arachidonsäure die stark entzündungsfördernden Leukotriene der sogenannten „Viererreihe“ (Leukotrien B_4 , C_4 und D_4) und 12-Hydroxyeicosatetraensäure (12-HETE) gebildet, von de-

nen insbesondere Leukotrien B_4 (LTB_4) infolge seiner starken chemotaktischen Wirkung von pathogener Bedeutung ist. Andererseits entstehen unter Einwirkung der 5-Lipoxygenase aus EPA die Leukotriene der sogenannten „Fünferreihe“ (Leukotrien B_5 , C_5 und D_5) und 15-Hydroxyeicosapentaensäure (15-HEPE), von denen insbesondere Leukotrien B_5 nur 10 Prozent des inflammatorischen Potentials der Leukotriene der „Viererreihe“ aufweist. Außerdem gelten LTB_5 und 15-HEPE als Inhibitoren von LTB_4 . Als Folge davon liegt bei Anwesenheit von EPA das stark wirksame LTB_4 in niedrigeren Konzentrationen vor als bei Abwesenheit dieser konkurrierenden Fettsäure.

Möglicherweise ist das Verhältnis der Leukotriene B_4 und B_5 von größerer Bedeutung als die absoluten Konzentrationen der Einzelkomponenten. Damit ergeben sich Parallelen zu dem Verhalten der Prostaglandine I_2 und I_3 bzw. der Thromboxane A_2 und A_3 , deren Verhältnis zueinander entscheidenden Einfluß auf die Blutgerinnung und damit auf die Entstehung der Arteriosklerose hat.

In psoriatischen Herden finden sich reichlich polymorphkernige Leukozyten [24], die für die Freisetzung von Entzündungsmediatoren verantwortlich sind [5, 6, 19]. Da die Psoriasis eine entzündliche Dermatose ist, steht ihre inflammatorische Komponente im Vordergrund pathogener Betrachtungen und therapeutischer Konsequenzen. In psoriatischen Herden ist die Konzentration von Arachidonsäure, 12-HETE und

LTB_4 als Substrate bzw. Produkte der Lipoxygenasereaktion, stark erhöht [7, 11-13]. Enzympräparationen aus psoriatischem Gewebe zeigen eine verstärkte Synthese von 12-HETE und LTB_4 aus Arachidonsäure [31].

Auch in den Erythrozyten von Patienten mit Psoriasis ist der Arachidonsäuregehalt gegenüber Gesunden signifikant erhöht ($p < 0,001$). Die Aktivität der Glutathionperoxydase in Erythrozyten und Thrombozyten ist gleichfalls gegenüber der Norm signifikant höher ($p < 0,001$ bzw. $< 0,02$). Ferner wurde eine vermehrte Bildung von Malondialdehyd bei Patienten mit Psoriasis beobachtet ($p < 0,001$) [8].

Nach zwei Monaten Fischölaufuhr (ca. 1,9 g EPA und 2,5 g DHA pro Tag) wurden in beiden Zelltypen der Patienten die Malondialdehydspiegel vermindert ($p < 0,001$) und die Aktivität der Glutathionperoxydase weiter erhöht ($p < 0,001$) [8]. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß EPA zu einer kompetitiven Verminderung der Lipoxygenierung der Arachidonsäure führt. Dadurch sind die positiven Effekte von Fischöl bei der Behandlung der Psoriasis zu erklären.

Umgekehrt führen intrakutane Injektionen von Produkten der 5-Lipoxygenase (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 und LTE_4) in der normalen Haut zu Entzündungsreaktionen, wie Erythem und Infiltration von neutrophilen Leukozyten [26]. Auch die lokale Applikation von LTB_4 auf die normale Haut in Konzentrationen, wie sie in psoriatischen Herden nachgewiesen wurden, führte zu intraepidermalen Mikroabszessen, die einem charakteristischen



histologischen Psoriasisbefund gleichen [7].

Folgerichtig müßten Substanzen, die den um das Substrat Arachidonsäure konkurrierenden Cyclooxygenaseweg blockieren, den Anteil der über den Lipoxygenaseweg gebildeten entzündungsfördernden Mediatoren verstärken und dadurch zu einer Verschlechterung von Psoriasis-symptomen führen, sofern nur n-3-Fettsäuren zugeführt werden. Tatsächlich wurde bei vierzehn Patienten, die mit dem Cyclooxygenasehemmstoff Indometacin behandelt wurden, eine Aggravierung des Krankheitsverlaufes beobachtet.

In menschlichen Keratozytenkulturen konnte durch LTB_4 in Konzentrationen von 10^{-12} bis 10^{-8} M eine um 100 Prozent erhöhte DNS-Synthese [15] und eine verstärkte Proliferation dieser Zellen nachgewiesen werden. Insgesamt erwiesen sich die Leukotriene LTB_4 , LTC_4 und LTD_4 als potente Mitogene [15], das heißt sie förderten entzündungsbedingte Proliferationen. Im Gegensatz dazu wirkt das aus EPA über den Lipoxygenaseweg gebildete LTB_5 schwächer chemotaktisch und ist zudem ein schwächerer Stimulator der Keratozytenproliferation [15, 19].

Es ist daher eine pathophysiologisch naheliegende Schlußfolgerung, eine mögliche Suppression des Arachidonsäuregehaltes in den Membranphospholipiden durch die diätetische Zufuhr von EPA therapeutisch zu nutzen mit dem Ziel, dadurch zumindest die entzündliche Komponente der Psoriasis zu unterdrücken [28, 29]. Deshalb werden zur lokalen und systematischen Unterdrückung der inflammatorischen Erscheinungen und der Zellvermehrung antiproliferative Substanzen wie Methotrexat, Anthralin, Retinoiden und Glucocorticosteroide eingesetzt.

Das gleiche Ziel verfolgen Bestrahlungen mit UV-B-Licht sowie die kombinierte Photochemotherapie mit einem sensibilisierenden Psoralen

und mit UV-A-Licht, die sogenannte PUVA-Behandlung. Diese Therapieformen sind jedoch mit mehr oder weniger ausgeprägten Nebenwirkungen behaftet. Es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, mit Hemmstoffen der Lipoxygenase die Bildung der proinflammatorischen und reichlich in Psoriasis-herden vorkommenden 12-HETE und LTB_4 zu supprimieren.

Die systematische Anwendung der Substanz Benoxapofen, einer nicht-steroidalen antiinflammatorischen Substanz mit einer hemmenden Wirkung sowohl auf die Cyclooxygenase als auch auf die Lipoxygenase [29], zeigte eindrucksvolle klinische Besserungen von Psoriasisbefunden [1, 17]. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, daß die über den 5-Lipoxygenaseweg gebildeten Mediatoren für die entzündliche Komponente der Psoriasis eine entscheidende pathogenetische Bedeutung haben.

Die aufgetretenen starken Nebenwirkungen zwangen zwar zur Einstellung der Behandlungsversuche mit Benoxapofen, gleichzeitig lösten die hervorragenden Ergebnisse mit dieser Modellschubstanz aber Bestrebungen aus, dieses Therapieprinzip weiterzuentwickeln. Als Folge davon wurde mit der Suche nach nebenwirkungsärmeren Substanzen mit gleichen therapeutischen Effekten begonnen. Aufgrund der beschriebenen

epidemiologischen und experimentellen Befunde erschien es folgerichtig, in der Psoriasisbehandlung langkettige n-3-Fettsäuren (EPA und DHA) einzusetzen, die in den fetten Ölen von Hochseefischen (Hering, Makrele, Sardine) vorkommen. Dabei sollen die aus Arachidonsäure gebildeten Mediatoren durch kompetitive Hemmung ihrer Synthese vermindert und gleichzeitig durch harmlose Mediatoren ersetzt werden, ohne wesentliche Nebenwirkungen befürchten zu müssen.

3. Klinische Ergebnisse

Eine positive Beeinflussung durch Fischöl wurde bei Patienten mit verschiedenen Formen der Psoriasis [2-4, 12, 16, 23, 32] nachgewiesen. Dabei haben sich 10 bis 20 ml Fischöl (1,1 bis 3,6 g Eicosapentaensäure) pro Tag als ausreichende Dosis erwiesen. Insgesamt wurden Besserungen der Psoriasis-symptome mit einer verminderten Bildung von LTB_4 in polymorphkernigen Leukozyten [23] beobachtet. Die Ergebnisse aller dieser Studien sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Eine besonders gute Wirksamkeit von Fischöl ist bei der pustulösen Form der Psoriasis beobachtet worden (zitiert bei [25]). Selbst bei großflächigen Psoriasis-herden wurden in Einzelfällen erstaunliche Effekte beobachtet.

Autor Publikationsjahr	Fallzahl	Behandlungsdauer (Tage) Design	Dosis Öl (g/Tag)	Dosis EPA (g/Tag)	Dosis DHA (g/Tag)	Ergebnis
Allen, 1985*	8	90	50	9,0	6,0	+
Ziboh, 1986*	13	56	60-75	10,8-13,5	7,2-9,0	+
Maurice, 1987*	10	42	25-50	4,5-9,0	6,0	+
Bittiner, 1988**	14	84	10	1,8	1,2	+
Bjornaboe, 1988**	15	56	10	1,8	1,2	-
Lowe, 1988*	11	28	10	1,8	1,2	-
Kettler, 1988* (zitiert bei [24])	25	ca. 50	18	3,2	2,2	- (+)
Kragballe, 1989*	26	120	30	5,4	3,6	+
Gupta, 1989**	18	105	20	3,6	2,4	+
Linker, 1990**	60	84	9	1,8	1,0	+

* offene Studie; ** kontrollierte Studie; - (+) deutliche Besserung nur bei einem Fall mit pustulöser Psoriasis.

Tabelle 1: Klinische Studien mit Fischöl bei Psoriasis (Übersicht)



In einer offenen Studie an acht Patienten mit aktiver Psoriasis, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprachen, führten 50 ml Fischöl pro Tag über drei Monate zu einer leichten Besserung von Psoriasis-symptomen in sieben von acht Fällen [2]. Zusätzlich wurde eine fünfzigprozentige Steigerung des EPA-/AA-Verhältnisses im Plasma und ein siebenfache Steigerung des EPA-/AA-Verhältnisses in den Thrombozyten sowie ein signifikanter Abfall der LTB_4 -Bildung ($p < 0,013$) festgestellt. Weitere Untersuchungen bestätigten einen Nachweis von LTB_5 und eine Verminderung von LTB_4 in polymorphkernigen Leukozyten.

In einer weiteren offenen Studie erhielten 13 Patienten mit Psoriasis [32] etwa 60 ml Fischöl pro Tag über acht Wochen. Acht Studienteilnehmer zeigten klinisch eine Besserung der Psoriasis-symptomatik. Bei zwei Patienten mit Arthritis psoriatica kam es ebenfalls zu einer deutlichen Besserung der Symptome. Fünf Patienten gaben zusätzlich einen deutlichen Rückgang des Pruritus an. Die Besserung der Psoriasis-symptomatik korrelierte signifikant mit einem Anstieg des EPA-/AA-Quotienten in der Epidermis (ermittelt nach Hautbiopsien). Insgesamt wurden die besten klinischen Ergebnisse bei solchen Patienten erzielt, die eine hohe Inkorporation von EPA und DHA in die Lipide der Epidermis aufwiesen, ein deutlicher Hinweis auf die Kausalität zwischen biochemischen Effekten und klinischer Wirkung.

Ebenfalls in einer offenen Studie stellten Maurice et al. [23] bei acht von zehn Patienten mit ausgedehnter Psoriasis (Befall von fünf bis sechzig Prozent der Körperoberfläche) nach einer sechswöchigen Behandlung mit 25 bis 50 g Fischöl pro Tag nur eine mäßige klinische Besserung (Rückgang von Erythem und Schuppung) fest, obwohl eine deutliche Hemmung der LTB_4 -Bildung in den polymorphkernigen Leukozyten des

peripheren Blutes in vitro nachzuweisen war. Die Ausdehnung der Herde wurde kaum beeinflusst. Zwei Patienten ohne Befundänderung zeigten nur geringe Anstiege der EPA-/Arachidonsäurequotienten in den Plasmalipiden, so daß ihre Compliance fraglich war.

Offensichtlich besteht eine Diskrepanz zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und den Änderungen der LTB_4 -Werte in den polymorphkernigen Leukozyten in vitro. Daraus wurde abgeleitet, daß in vivo einerseits wahrscheinlich keine enge Beziehung zwischen den LTB_4 -Konzentrationen in den Blutzellen und denen in der Epidermis besteht und daß andererseits möglicherweise LTB_4 nicht der einzige pathogenetische Faktor für die Entstehung von Psoriasis-herden ist.

In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie an vierzehn Patienten mit chronisch stationärer Psoriasis [4] wurden 10 g Fischöl pro Tag über zwölf Wochen gegeben. Die lokale Standardtherapie wurde beibehalten. Die vierzehn Psoria-

sispatienten der Placebogruppe erhielten über den gleichen Zeitraum zehn Kapseln, die mit Olivenöl gefüllt waren. Im Abstand von jeweils vier Wochen wurden der Schweregrad der Symptome „Jucken“ (Selbstbeurteilung durch den Patienten), „Erythem“ und „Schuppung“ sowie die Fläche der befallenen Körperpartien bestimmt, wobei eine Bewertungsskala von 0 bis 5 verwendet wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Bei den Patienten, die EPA erhalten hatten, konnte nach acht bzw. zwölf Wochen eine signifikante Linderung des Juckreizes im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet werden. In der Placebogruppe gab es dagegen keine Besserung der Symptomatik. Nach acht Wochen zeigte sich - im Vergleich zur Placebogruppe - eine signifikante Linderung des Juckreizes ($p < 0,05$). Nach zwölf Wochen war diese Differenz nicht mehr statistisch signifikant, es ließ sich nur noch ein Trend zu einer Verringerung der Beschwerden feststellen.

Symptom Behandlung	Nach acht Wochen Verum: n = 14 Placebo: n = 14	Nach zwölf Wochen Verum: n = 11 Placebo: n = 13
<i>Juckreiz</i>		
Verum	- 1,6*	- 1,3
Placebo	- 0,4	- 0,3
<i>Erythem</i>		
Verum	- 1,1*	- 1,1*
Placebo	- 0,2	- 0,2
<i>Schuppung</i>		
Verum	- 0,8	- 0,8
Placebo	- 0,8	- 0,1
<i>Befallene Fläche</i>		
Verum	- 3,1	- 3,0
Placebo	- 1,5	+ 0,2

* $p < 0,05$.

Tabelle 2: Änderungen des Beschwerdebildes im Vergleich zur Ausgangssymptomatik (Bewertungsskala von 0 bis 5). Negative Vorzeichen bedeuten Besserung (Zusammenfassung von [4]).



Die Rötung der Plaques nahm nach der Einnahme der Fischölkapseln innerhalb von zwölf Wochen deutlich ab. Auch hier war in der Kontrollgruppe keine Veränderung festzustellen. Sowohl nach acht als auch nach zwölf Wochen war der Unterschied in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,05$). Die Schuppenbildung der Plaques hatte sich in der EPA-Gruppe nach acht Wochen (nichtsignifikant) gebessert, in der Kontrollgruppe wurde keine Minderung der Schuppenbildung beobachtet.

Insgesamt konnte gezeigt werden, daß die Gabe von Fischöl die Symptomatik der chronischen Psoriasis deutlich verbessert. Diese Behandlung ist daher gerade bei Frauen im gebärfähigen Alter sinnvoll, um die herkömmlichen Behandlungsstrategien zu reduzieren oder, wenn möglich, ganz zu vermeiden.

Eine offene Studie mit 30 ml Fischöl pro Tag über vier Monate ergab bei 26 Patienten in 58 Prozent eine deutliche Besserung der Psoriasis-symptomatik und einen mäßigen Effekt in weiteren 19 Prozent [16]. Als Bewertungskriterium wurde das Ausmaß der befallenen Körperoberfläche zugrunde gelegt. Typische Psoriasis-symptome, wie Erythem, Schuppung und Infiltration, zeigten jedoch keine Veränderung. Der maximale Behandlungseffekt stellte sich erst nach vier Monaten ein. Dagegen kam es zu einer deutlichen Erhöhung des LTB_4 -/ LTB_5 -Quotienten in den neutrophilen Leukozyten, die der klinischen Besserung vorausging. Bei höheren Quotienten fand sich auch ein (nichtsignifikant) stärkerer klinischer Effekt.

In einer randomisierten Doppelblindstudie an zwanzig Patienten mit chronisch-stationärer Psoriasis [12] wurde eine Studie mit folgendem Design durchgeführt: Eine Gruppe von neun Patienten erhielt 20 Fischölkapseln, entsprechend 3,6 g EPA und 24 g DHA pro Tag. Die Kontrollgruppe (elf Patienten) erhielt 20

Olivenölkapseln pro Tag. Nach drei Wochen erhielt jede Gruppe für weitere acht Wochen zusätzlich zweimal wöchentlich eine suberythemale UV-B-Bestrahlung; nach weiteren vier Wochen wurde die Studie beendet. Acht Patienten der Verumgruppe und zehn Patienten der Placebogruppe beendeten die Studie.

Während es in den ersten drei Wochen bei alleiniger Gabe von Fischöl nur zu einer mäßigen Besserung kam, führte die Kombination mit einer Ultraviolettbestrahlungstherapie zu einer deutlichen Besserung des Krankheitsbildes in der Verumgruppe (Erythem, Infiltration, Schuppung und befallene Hautoberfläche). Der Unterschied gegenüber der Placebogruppe war signifikant ($p < 0,05$). Nach weiteren vier Wochen nach Abschluß der Studie verstärkte sich die Besserung in der Fischölgruppe, während in der Placebogruppe eine deutliche Verschlechterung eintrat ($p < 0,0001$). Die Autoren empfehlen daher eine Kombinationstherapie von Fischöl und UV-B-Bestrahlung.

Die bisher umfangreichste Studie wurde von Linker et al. [20, 25] durchgeführt: Je dreißig Patienten mit vorwiegend chronisch-stationärer Psoriasis erhielten unter den Bedingungen einer dermatologischen Arztpraxis über zwölf Wochen 9 g Fischöl pro Tag bzw. Placebo (Olivenöl) [30]. Die Standardtherapie der Psoriasis wurde uneingeschränkt beibehalten. Gaschromatographische Analysen der Gesamtlipide zeigten einen deutlichen Anstieg von EPA und DHA in der Fischölgruppe als Bestätigung für die Compliance der Patienten. Es kam zu einer signifikanten Besserung der typischen Psoriasis-symptome Erythem und Infiltration. Auch in der Placebogruppe fand sich erwartungsgemäß eine Besserung der Symptome, da aus ethischen Gründen die externe und interne Standardtherapie beibehalten wurde und natürlich auch ihren Effekt zeigte. In der Fischölgruppe war

aber die Besserung aller Symptome deutlicher ausgeprägt. Stellt man die Zahl der Fälle mit schweren und leichten Befunden gegenüber, so zeigt sich unter Fischöl eine stärkere Abnahme der schwereren Symptome.

Alle Autoren klinischer Studien waren sich darin einig, daß der antipso-riatische Effekt von n-3-Fettsäuren für eine Monotherapie in vielen Fällen nicht ausreicht. Die Anwendung Fischöltherapie sollte daher im Rahmen einer adjuvanten Therapie, das heißt einer Kombinationsbehandlung erfolgen. Den Nachweis der Effektivität eines solchen Behandlungsregimes mit n-3-Fettsäuren im Sinne einer Zusatztherapie haben Gupta et al. [19] durch die Kombination mit UVB-Bestrahlung geführt.

Auch die Studie von Linker et al. zeigte, daß sich insbesondere stark wirksame Präparate mit zahlreichen Nebenwirkungen (z. B. Glucocorticoide, Retinoide und Zytostatika) für eine Kombination mit Fischöl anbieten. So konnte nachgewiesen werden, daß bei Patienten mit Psoriasis den durch Isotretinoin und Etretinat induzierten Hyperlipidämien durch Fischöl entgegengewirkt werden kann [10, 21, 22]. Fischöl hat insbesondere auch eine triglyceridsenkende Wirkung, die in diesem Zusammenhang therapeutisch nutzbar ist.

Auch die cyclosporinbewirkte Verminderung der Nierenfunktion (5 mg/kg) konnte durch die gleichzeitige Gabe von 12 g Fischölkonzentrat, entsprechend 6 g n-3-Fettsäuren, vermieden bzw. abgeschwächt werden [27]: Die Glomerulumfiltration sank unter Cyclosporin um 18 Prozent, unter Cyclosporin + Fischöl nur um 9 Prozent, der reale Plasmafluß fiel unter Cyclosporin um 11 Prozent und blieb unter Cyclosporin in Kombination mit Fischöl unverändert. Daraus wurde eine protektive Wirkung von Fischöl auf den nephrotoxischen Effekt von Cyclosporin abgeleitet.



4. Schlußfolgerungen

Aufgrund der überwiegend positiven Befunde empfehlen die meisten Autoren n-3-Fettsäuren zumindest als Adjuvans zu anerkannten Therapieformen der Psoriasis [2, 12, 32]. Fischöl kann daher als Ergänzung zu den etablierten Behandlungsformen der Schuppenflechte eingesetzt werden. Offensichtlich wird insbesondere die entzündliche Komponente der Psoriasis, die den Leidensdruck der Patienten in starkem Maße prägt, gehemmt. Eine vollständige Abheilung von Psoriasisherden ist allerdings nicht in allen Fällen zu erwarten. In Anbetracht der Periodizität der Erkrankung und der Nebenwirkungen bietet sich eine Fischölbehandlung an, zumal es bisher keine spezielle Psoriasisdiät gibt.

Schrifttum

- [1] Allen, B. R. and S. M.: Littlewood Benoxapofen: Effect on cutaneous lesions of psoriasis. *Br. Med. J.* 285 (1982): 1241-1244.
- [2] Allen, B. R.; Maurice, P. D. L.; Goodfield, M. W.; Cockbill, S.; Stammes, J.: The effect on psoriasis of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid. *Br. J. Dermatol.* 113 (1985): 777.
- [3] Bang, H. O.; Dyerberg, J.: Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland eskimos. In: Draper, H. H. (Ed.): *Adv. Nutr. Res.*, Vol. 3. Plenum Press, New York (1980): 1-22.
- [4] Bittiner, S. B.; Cartwright, I.; Tucker, W. F. G.; Bleehen, S. S.: A double-blind randomised placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet I* (1988): 378-380.
- [5] Borgeat, P.; Hamber, M.; Samuelsson, B.: Transformation of arachidonic and homo-gamma-linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leucocytes. *J. Biol. Chem.* 251 (1976): 7816-7824.
- [6] Borgeat, P.; Samuelsson, B.: Transformation of arachidonic acids by rabbit polymorphonuclear leucocytes: Formation of a novel dihydroxyeicosatetraenoic acid. *Biol. Chem.* 254 (1979): 2643-2646.
- [7] Brain, S.; Camp, R.; Derm, F. F.; Drowd, P.; Black, A. K.; Graeves, M.: The release of leukotriene B₄-like material in biologically active amounts from the lesional skin of patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 83 (1984): 70-73.
- [8] Camp, R.; Jones, R.; Brain, S.; Wollard, P.; Graeves, M.: Production of intraepidermal microabscesses by topical application of leukotriene B₄. *J. Invest. Dermatol.* 82 (1984): 202-204.
- [9] Corrocher, R.; Ferrari, S.; de Gironcoli, M.; Bassi, A.; Olivieri, O.; Guarini, P.; Stanzial, A.; Barba, A. L.; Gregoloni, L.: Effect of fish oil supplementation on erythrocyte lipid pattern, malondialdehyde production and glutathione-peroxidase activity in psoriasis. *Clin. Chim. Acta* 179 (1989): 121-132.
- [10] Dyerberg, J.; Bang, H. O.: A hypothesis on the development of acute myocardial infarction in Greenlanders. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 42 (1982): 7-13.
- [11] Grabbe, J.; Czarnetzki, B. M.; Rosenbach, T.; Mardin, M.: Identification of chemotactic lipoxygenase products of arachidonate metabolism in psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.* 82 (1984): 477.
- [12] Gupta, A. K.; Ellis, C. N.; Tellner, D. C.; Anderson, T. F.; Voorhees, J. J.: Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 120 (1989): 801-807.
- [13] Hammerström, S.; Hamberg, M.; Samuelsson, B.; Duell, E. A.; Stawiski, M.; Voorhees, J. J.: Increased concentrations of nonesterified arachidonic acid, 12L-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid, prostaglandin E₂ and prostaglandin F_{2a} in epidermis of psoriasis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72 (1975): 5130-5134.
- [14] Horrobin, D. F.: Low prevalence of coronary heart disease, psoriasis, asthma and rheumatoid arthritis in Eskimos: are they caused by high dietary intake of eicosapentaenoic acid, a genetic variation of essential fatty acid metabolism or a combination of both? *Med. Hypotheses* 22 (1987): 421-428.
- [15] Kragballe, K.; Desjarlais, L.; Voorhees, J. J.: Leukotriene B₄, C₄ and D₄ stimulate DNA synthesis in cultured human epidermal keratinocytes. *Br. J. Dermatol.* 113 (1985): 43-52.
- [16] Kragballe, K.; Fogh, K.: A low-fat diet supplemented with dietary fish oil results in improvement of psoriasis and in formation of leukotriene B₅. *Acta Derm. Venerol.* 69 (1989): 23-28.
- [17] Kragballe, K.; Herlin, T.: Benoxapofen improves psoriasis: A double-blind study. *Arch. Dermatol.* 119 (1983): 548-552.
- [18] Kronmann, N.; Green, A.: Epidemiological studies in the Upernavik district Greenland. *Acta Med. Scand.* 208 (1980): 401-406.



- [19] Lee, T. H.; Mencia-Huerta, J. M.; Shi, C.; Corey, E. J.; Lewis, R. A.; Austen, K. F.: Characterization and biologic properties of 5, 12-dihydroxy derivatives of eicosapentaenoic acid, including leukotriene B₅ and the double lipoxygenase product. *J. Biol. Chem.* 259 (1984): 2383-2389.
- [20] Linker, U.; Ständer, M.; Raupp, U.; Oette, K.: Wirksamkeit von Fischöl bei Patienten mit Psoriasis. In: Schettler, G. (Hrsg.): Omega-3-Fettsäuren in Forschung und Praxis. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1991: 89-101.
- [21] Lowe, N. J.; Borok, M. E.; Ashley, J. M., et al.: Fish oil consumption reduces hypertriglyceridemia in psoriatic patients receiving etretinate therapy. *Arch. Dermatol.* 124 (1988): 177.
- [22] Marsden, J. R.: *Br. J. Dermatol.* 116 (1987): 450.
- [23] Maurice, P. D. L.; Allen, B. R.; Barkeley, A. S. J.; Cockbill, S. R.; Stames, J.; Bather, P. C.: The effects of dietary supplementation with fish oil in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 117 (1987): 599-606.
- [24] Pinkus, H.; Mehregan, A. M.: The primary histologic lesion of seborrheic dermatitis and psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 46 (1966): 109-116.
- [25] Singer, P.; Ständer, M.: Fischöl zur adjuvanten Therapie bei Psoriasis. *Dt. Derm.* 38 (1990): 1200-1211.
- [26] Soter, N. A.; Lewis, R. A.; Corey, E. J.; Austin, F. K.: Local effects of leukotrienes (LTC₄, LTD₄, LTE₄ and LTB₄) in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 80 (1983): 115-119.
- [27] Stoof, T. J.; Korstanje, M. J.; Bilo, H. J. G.; Starink, Th. M.; Hulsmans, R. F. H. J.; Donker, A. J. M.: Does fish oil protect renal function in cyclosporin-treated psoriasis patients? *J. Intern. Med.* 226 (1989): 437-441.
- [28] Uotila, P.; Punnonen, K.; Tammi-vaara, R.; Jansen, C. T.: Detection of leukotrienes in the serum of asthmatic and psoriatic patients. *Acta Derm. Venerol.* 66 (1986): 381-385.
- [29] Voorhees, J. J.: Leukotrienes and other lipoxygenase products in the pathogenesis of psoriasis and other dermatoses. *Arch. Dermatol.* 119 (1983): 541-547.
- [30] Wiesend, B.: Gehalt an Omega-3-Fettsäuren in Fischölkapseln. *Pharm. Z.* 134 (1989): 814-818.
- [31] Ziboh, V. A.; Casebolt, T. L.; Marcelo, C. L.; Voorhees, J. J.: Biosynthesis of lipoxygenase products by enzyme preparations from normal and psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.* 83 (1984): 426-430.
- [32] Ziboh, V. A.; Cohen, K. A.; Ellis, C. N.; Miller, C.; Hamilton, T. A.; Kragballe, K.; Hydrick, C. R.; Voorhees, J. J.: Effects of dietary supplementation of fish oil on neutrophil and epidermal fatty acids. *Arch. Dermatol.* 122 (1986): 1277-1282.