

Protein-Z-Spiegel und Protein-Z-Antikörper bei Abortneigung: aktuelle Perspektiven

B. HOPPE, A. SALAMA, H. KIESEWETTER, TH. DÖRNER, CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN, BERLIN

Protein Z (PZ) ist ein Vitamin K-abhängiges Plasmaprotein; es dient als Kofaktor für die Inaktivierung von Faktor X durch einen Protein-Z-abhängigen Protease-Inhibitor (ZPI) [1, 16]. ZPI gehört zu einem kürzlich entdeckten Serpin, das sehr potent den aktivierten Faktor X inhibiert und von Calcium-Ionen, Phospholipiden und PZ abhängig ist [12, 13, 31] (Abb.). Interessanterweise verstärkt eine PZ-Defizienz die prothrombotische Neigung sowohl bei Patienten mit Faktor V-Leiden [17] als auch im Mausmodell [34].

Dies stimmt mit Ergebnissen von Untersuchungen beim Menschen überein; dort konnte nachgewiesen werden, dass Kombinationen von verschiedenen prothrombotischen Faktoren signifikant das Risiko für eine Thrombose erhöhen. Zugleich unterstreichen diese Daten die multigenetische Natur der Thrombophilie [17].

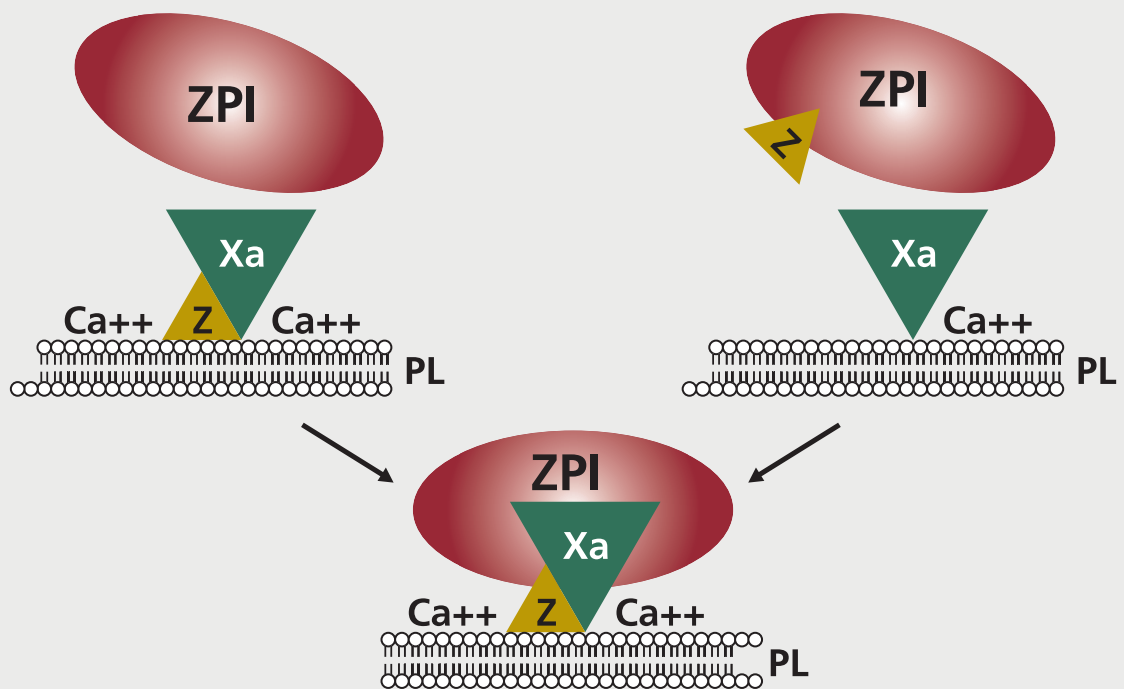
Abbildung:

Links:

Protein Z und Faktor Xa formieren einen Komplex mit Phospholipid-Oberflächen, wobei ZPI mit diesem Komplex interagiert (unten) und funktionelle Aktivität erlangt.

Rechts:

Zirkulierender Komplex von Protein Z und ZPI, die an Phospholipid-Oberflächen binden und mit Faktor Xa interagieren können (unten). Verschiedene Mechanismen (u.a. Mangel an PZ sowie PZ-Antikörpern) können diesen funktionellen Komplex stören.



Xa = Faktor Xa

ZPI = Protein-Z-abhängiger Protease-Inhibitor

PL = Phospholipid

[modifiziert nach Broze GJ Jr. Lancet 357 (2001) 900]

Bislang wurde über PZ-Defizienz bei Patienten mit Schlaganfall, ischämischer Kolitis, koronarer Herzkrankheit ebenso wie bei Patientinnen mit Frühabortonneigung berichtet [5, 11, 14, 19, 26, 28, 32]. Allerdings liegen hinsichtlich der Schlaganfallneigung und den PZ-Spiegeln widersprüchliche Berichte vor [18, 21].

Die Eigenschaften von Protein Z

PZ hat eine Plasma-Halbwertszeit von ungefähr 2,5 Tagen und unterscheidet sich von anderen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren im Grad der γ -Kerboxylierung; die PZ-Spiegel unter Warfarin-Therapie sind deutlich reduziert [25]. Zusätzlich wurde gezeigt, dass PZ signifikant langsamer an Phospholipid-Membranen gebunden wird und zugleich niedrigere Dissoziationskinetiken hat als vergleichsweise andere Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren [24].

Gefäßverschlüsse, die sowohl die venösen als auch die arteriellen Gebiete betreffen, sowie eine erhöhte Schwangerschaftsmorbidität bei nachweisbaren Anti-Phospholipid-Antikörpern (aPL) definieren das so genannte Anti-Phospholipid-Syndrom (APS).

Es ist in diesem Zusammenhang weitestgehend akzeptiert, dass autoimmune aPL, die mit dem β_2 -Glykoprotein I reagieren (anti- β_2 GPI-AK), hauptsächlich für die aPL-Antikörperaktivität verantwortlich sind; Antikörper speziell gegen das β_2 GPI oder Prothrombin sind dagegen vorrangig mit der so genannten Lupus-Antikoagulans(LA)-Aktivität ursächlich verbunden [2].

Experimentelle Daten legen nahe, dass aPL eine Rolle bei Gefäßverschlüssen sowie Schwangerschaftskomplikationen spielen; sie wurden bereits als Kriterium des Anti-Phospholipid-Syndroms berücksichtigt [33]. Potenzielle Mechanismen der Thrombose beim APS schließen die Bindung von aPL an Phospholipid-bindende Proteine auf Zelloberflächen ein, die sowohl die Zellaktivierung verändern als auch die physiologischen antithrombotischen Mechanismen beeinflussen [3, 4, 6, 20]. β_2 GPI, eines der Hauptziele der aPL, bindet schwach an Phospholipid-Oberflächen; die Komplexbildung mit anti- β_2 GPI führt allerdings zu einer deutlichen Affinitäts-erhöhung. Diese ist möglicherweise die Ursache für einen inhibitorischen Effekt von aPL auf bestimmte antithrombotische Pathways [15, 29].

Die Rolle von Protein Z

Unabhängig von der bekannten pathogenetischen Bedeutung der aPLs für die Schwangerschaftsmorbidität – insbesondere die erhöhte Abort- und Fehlgeburtenrate sowie "To-small-for-age"-Neugeborene – belegen neuere Studien die Rolle von erniedrigten PZ-Spiegeln und PZ-Antikörpern bei diesen Schwangerschaftskomplikationen. Obwohl die Beziehung zwischen dem APS und den kürzlich entdeckten Parametern noch nicht geklärt ist, werden aktuelle Befunde in der nachfolgenden Übersicht zusammengefasst.

In Studien wurde die Rolle von PZ bei Thrombosepatienten näher untersucht. Dabei entdeckte man eine Assoziation zwischen PZ-Defizienz und Schlaganfall [26, 32], akutem Koronarsyndrom [5] und ischämischer Kolitis [19]. Wahrscheinlich spielen die PZ-Spiegel eine Rolle bei der Atherothrombose. Zusätzlich belegen ultrasonografische Daten, dass während der achten bis neunten Schwangerschaftswoche – also in der Zeit, in der der Dottersack durch die Plazenta ausgetauscht wird – und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft die PZ-Spiegel essenziell mit der Plazenta-Entwicklung in Verbindung stehen [22]. Deshalb können Thrombosen innerhalb der mütterlichen Plazenta zu einem Verlust des Fötus führen; die notwendige Durchblutung der Plazenta kann dabei deutlich durch Veränderungen hämostaseologischer Faktoren beeinflusst werden. Dies trifft wahrscheinlich insbesondere für die PZ-Defizienz als auch für die PZ-Antikörper zu.

Reduzierte PZ-Spiegel bei Müttern mit Fehlgeburten

In einigen Studien wurde kürzlich über reduzierte PZ-Spiegel und Fehlgeburten-Neigung berichtet. Dort hatte man bei gesunden Blutspendern PZ-Spiegel von im Mittel 2,6 mg/l im Citratplasma gemessen [25]. In einer weiteren Studie wurde der mittlere PZ-Plasma-Konzentrationspiegel bei 200 gesunden Frauen mit 2,08 mg/l (untere Quartile 1,71 mg/l bis 2,55 mg/l mit einer Variation von 0,68 mg/l bis 3,25 mg/l) bestimmt.

Bei 450 Patientinnen mit Frühgeburt-Neigung [11] war eine bimodale Verteilung der PZ-Spiegel zu beobachten. Eine Subgruppe von 62 Frauen wies eine Konzentration von weniger als 1 mg/l auf und wurde als Träger einer partiellen PZ-Defizienz eingeordnet. PZ-Defizienz wurde dabei auf den Schwellenwert nahe der unteren 5%-Perzentile einer Kontrollgruppe bezogen (1,05 mg/l); dieser Schwellenwert ist ähnlich auch in anderen Studien angegeben worden (<1,34 – 1,55 mg/l) [23, 30]. Es ist bemerkenswert, dass Patienten mit gleichzeitigem Nachweis von Lupus-Antikoagulans signifikant niedrigere PZ-Spiegel aufwiesen (<2,00 mg/l) als die Kontrollgruppen [24]. Daher scheint eine charakteristische Beziehung zwischen diesen ansonsten unabhängigen Parametern zu existieren.

Durchgehende Studien bei Patientinnen mit Abortneigung liegen bisher nicht vor. Dennoch konnten kürzlich in einer Untersuchung von insgesamt 44 Müttern mit Frühaborten 18 mit partieller PZ-Defizienz identifiziert werden [11]. Dabei zeigte sich eine signifikante Wachstumsretardierung der Föten bei gleichzeitigen Zeichen der Plazenta-Insuffizienz und thrombotischen Plazenta-Läsionen. In dieser Studie war bei 40 von insgesamt 115 PZ-defizienten Müttern eine Assoziation mit Frühgeburt vor dem Ende der 15. Woche gefunden worden.

Dagegen lag nur bei vier von 85 Fehlgeburten zwischen der 16. und 19. Schwangerschaftswoche eine mütterliche PZ-Defizienz vor ($p < 0,0001$).

Die sich daraus ergebende Odds-Ratio für ein Ereignis vor dem Ende der 15. Schwangerschaftswoche lag bei 10,8 (3,7 bis 31,0; $p < 0,0001$). Ähnliche Zahlen wurden bereits für die Frühgeburtenraten vor dem Ende der 15. Schwangerschaftswoche sowie nach der 15. Schwangerschaftswoche bei Protein-S-Defizienz, Faktor-V- oder Faktor-II-Leidenmutationen, positiven Anti-Phospholipid/Antiprotein-Antikörpern oder Hyperhomocysteinämie berichtet.

In diesem Zusammenhang sollte unterstrichen werden, dass andere Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren als PZ – insbesondere solche mit kurzer Halbwertszeit wie Protein C und Faktor VII – sich normalerweise bei PZ-defizienten Patienten im Normbereich bewegen. Dies weist die PZ-Defizienz als unabhängigen Risikofaktor aus. Außerdem sprachen die PZ-Spiegel nicht auf Vitamin-K1-Gaben an. Des Weiteren wurde berichtet, dass Patientinnen mit einer hereditären PZ-Defizienz ebenfalls vermehrt Frühgeburten erlitten [11].

PZ-Defizienz und Frühgeburten-Rate: Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Assoziation von PZ-Defizienz und Frühgeburtenrate ist im Detail noch nicht aufgeklärt. Der PZ-Mangel scheint aber ein gegenüber den klassischen Thrombophilie-Markern unabhängiger Risikofaktor zu sein [6, 8, 9, 10, 11, 23, 30]. Die PZ-Defizienz ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als globaler Risikofaktor für venöse Thrombosen anzusehen; die assoziierten Schwangerschaftsereignisse treten zu einem anderen Zeitpunkt auf als die mit den bislang bekannten Thrombophilie-Markern in Zusammenhang stehenden Ereignisse. Es wird gegenwärtig vermutet, dass eine PZ-Defizienz sowohl eine lokale Thrombogenese als auch einen arteriellen Verschluss hervorrufen kann.

In einer unlängst veröffentlichten Studie konnte die PZ-Defizienz und/oder positive PZ-Antikörper mit der Frühgeburtenrate im untersuchten Patientinnenkollektiv in Zusammenhang gebracht werden; Patientinnen mit konstitutionellen Thrombophilie markern hatten in dieser Fall-Kontroll-Untersuchung entweder niedermolekulare Heparine oder Aspirin erhalten [9].

In einer kleinen Anzahl von Studien hatte man bei Patientinnen mit aPL-Antikörpern und Frühgeburten einen niedrigen PZ-Spiegel nachweisen können [23, 30]. STEFFANO et al. fanden in ihren Untersuchungen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen niedrigen PZ-Spiegeln und Anti-Phospholipid-Antikörpern; letztere wiesen hauptsächlich Lupus-Antikoagulans-Aktivität auf [30].

Auch MCCOLL et al. [23] stellten eine PZ-Defizienz bei Patienten mit aPL im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen fest. Mögliche Ursache könnten die vorhandenen PZ-Antikörper sein, die zu einer erhöh-

ten Clearance von PZ aus der Zirkulation führen, wie analog für Prothrombin bei aPL-Patienten berichtet. Alternativ könnte auch ein so genanntes "coating" durch die PZ-Antikörper für den erniedrigten PZ-Spiegel verantwortlich sein.

Möglicherweise führt auch die Bindung von PZ an Phospholipide oder andere Proteine wie Faktor X oder PZI zu einer Aktivierung des Immunsystems bei entsprechend prädisponierten Personen. Jüngere Daten haben gezeigt, dass PZ wie Protein C und Protein S eine physiologisch wichtige Rolle in der Regulation des Gerinnungssystems spielt [12, 34]. Obwohl diese Berichte ein erhöhtes Risiko für Thrombosen bei Personen mit PZ-Defizienz nahe legen, sind weitere Studien erforderlich, um einen solchen Zusammenhang sicher nachweisen zu können.

PZ-Antikörper und Frühgeburtlichkeit

Unabhängig von aPL-Antikörper-Nachweis und erniedrigtem PZ-Spiegel bei Frühgeburtlichkeit wurde auch in neueren Untersuchungen über isolierte Anti-PZ-Antikörper ohne assoziierte aPL bei Patientinnen mit Frühgeburten berichtet. Die Annahme, dass es sich auf Grund ihrer Bindungseigenschaften an PZ-Phospholipide dabei um eine weitere Klasse der aPL-Antikörper handeln könnte, wird durch aktuelle Studien nicht unterstützt. Die mütterliche Hyperkoagulabilität erscheint als eine mögliche und wichtige Ursache eines Fruchttodes insbesondere zwischen der achten und neunten Schwangerschaftswoche zu sein; in dieser Zeit erfolgt der Austausch des Dottersacks durch die Plazenta.

In der genannten "Case-control-Studie" [9] analysierte man den Zusammenhang von potenziellen Markern eines erworbenen Hyperkoagulations-Zustands mit dem Abortrisiko. Bei den 743 untersuchten Frauen mit Frühgeburten in der achten bis neunten Schwangerschaftswoche war die Abortneigung mit dem Nachweis von positivem Lupus-Antikoagulans (OR 2,6), hohen Spiegeln an Anticardiolipin-Antikörpern der IgM-Klasse (OR 3,5) sowie Antikörpern gegen Phosphatidyl-Ethanolamin (OR 4,7), hohen IgG-Antikörper-Spiegeln gegen Annexin V (OR 3,2) und gegen Tissue-type-plasminogen-Aktivator (OR 19,5) oder Hyperhomocysteinämie (OR 4,1) assoziiert. Somit scheinen Gerinnungsfaktoren interessanterweise in klarer Relation zu dem Risiko einer Abortneigung zu stehen.

Es wurde kürzlich berichtet, dass gereinigte aPL-Antikörper mit der Inhibition von Faktor X durch PZ/ZPI [6] interferieren können. Dies könnte insbesondere bei Patienten mit APS eine Störung im PZ/ZPI-System und die damit einhergehende Thromboseneigung erklären.

Begleitende PZ-Defizienz bei APS-Patienten erhöht offensichtlich das Risiko für arterielle Gefäßverschlüsse um den Faktor 7 [6]. Zugleich kann PZ-Defizienz als weiterer Risikofaktor für eine Abortneigung bei APS-Patienten gelten. Ob Antikörper gegen PZ als unabhängiger Kofaktor Berücksichtigung finden sollten, muss durch weitere Studien geklärt werden. Ebenso stellt sich die Frage, ob diese Parameter als Risikofaktoren für arterielle Verschlüsse dienlich sein könnten.

In der bereits erwähnten Studie wurde über eine erhöhte Frequenz von PZ-Antikörpern bei Frauen mit pathologischen Schwangerschaften berichtet [9]. Interessanterweise korrelierten in dieser Untersuchung PZ-Antikörper nicht mit anderen Autoantikörpern (Anticardiolipin oder Anti- β_2 -GPI, IgG- und IgM-Ak). Es scheint sich daher bei PZ-Antikörpern um einen unabhängigen Risikofaktor für die Abortneigung zu handeln. PZ-, IgG- und IgM-Antikörperspiegel standen weder mit dem Alter noch mit der Zeit der letzten Schwangerschaft in Zusammenhang. Im Kontrollkollektiv fanden sich allerdings nach der vierten Schwangerschaft geringgradig erhöhte PZ-, IgG- und IgM-Antikörperkonzentrationen ($p = 0,02$). Dies weist zwar auf einen Einfluss der Schwangerschaften auf diese Parameter hin; allerdings waren deutlich höhere Antikörperspiegel bei den Patientinnen mit pathologischen Schwangerschaften gegenüber den Kontrollen nachweisbar. Zu betonen ist, dass PZ-, IgG- und IgM-Antikörperspiegel nicht mit den Plasma-PZ-Konzentrationen in Beziehung standen.

Die Analyse der Studiendaten ergab, dass sich das Risiko für eine pathologische Schwangerschaft [9] mit Anstieg der PZ-Antikörperkonzentration erhöht. Die IgG-Spiegel waren bei Frauen mit rekurrendem Fruchttod ($p < 0,0001$) und bei Frauen mit Fehlgeburten höher gegenüber den Kontrollen ($p=0,0007$). Die entsprechenden IgM-Spiegel lagen bei

Patientinnen mit wiederkehrendem Fruchttod, Fehlgeburten, schwerer Eklampsie als auch wiederkehrendem Fruchttod und PZ-Defizienz deutlich über den Werten der Kontrollen.

In einer weiteren multiparametrischen logistischen Regressionsanalyse wurden erhöhte PZ-, IgG- und IgM-Antikörperlevel in enger Assoziation mit zunächst unerklärtem Fruchttod bzw. Aborten bestätigt. Dabei waren IgM-Antikörper bei PZ-Defizienz-Patientinnen mit schwerer Eklampsie und habitueller Abortneigung als Risikomarker gefunden worden. Das klinische Risiko durch positive PZ-Antikörper war unabhängig von dem durch Anti-Phospholipid-Antikörper.

Diese jüngst identifizierten Autoantikörper (PZ-Antikörper, IgG und IgM), die offensichtlich in die Hämostase involviert sind, spielen vorerst als serologische Risikomarker für pathologische Schwangerschaftsverläufe eine kandidierende Rolle; dabei besteht offensichtlich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Höhe des Antikörperspiegels und dem klinischen Risiko – unabhängig von simultan nachzuweisenden aPL-Antikörpern, Lupusantikoagulans, Anti- β_2 -Glykoprotein-I-Antikörpern.

Zusammenfassung

Weitere Studien sind notwendig, um die direkten Mechanismen von PZ-Mangel und PZ-Antikörpern aufzuklären. Möglicherweise führt die PZ-Inhibition durch Antikörper oder durch erhöhte Immunkomplexbildung mit Komplement- oder Zellaktivierung zu hämostatischen Veränderungen, die in ihrer Folge wiederum klinische Konsequenzen nach sich ziehen. Ähnliches wurde bereits für die Anti- β_2 -Glykoprotein-I-IgM-Antikörper [7, 27] demonstriert.

Unerklärlicher Fruchttod, Aborte oder schwere Eklampsie scheinen durch eine mütterliche Hyperkoagulabilität wesentlich beeinflusst zu sein. Dabei dürften die wesentlichen Effekte der PZ-Antikörper über die Inhibition von PZ vermittelt werden. In zukünftigen Studien wird neben den funktionellen Konsequenzen der PZ-Inhibition durch Antikörper vor allem der Effekt mütterlicher hämostaseologischer Faktoren auf die Schwangerschaft zu untersuchen sein.

Literatur

- [1] Broze GJ Jr.: Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost* 86 (2001) 8–13
- [2] Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME: Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 15 (2000) 163–72
- [3] Carreras LO, Forastiero RR: Pathogenic role of anti-protein-phospholipid antibodies. *Haemostasis* 26 (1996) 340–57
- [4] Dobado-Berrios P, López-Pedraza C, Velasco F, Cuadrado MJ: The role of tissue factor in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 44 (2001) 2467–76
- [5] Fedi S, Sofi F, Brogi D, Tellini I, Cesari F, Sestini I, Gazzini A, Comeglio M, Abbate R, Gensini GF: Low protein Z plasma levels are independently associated with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 90 (2003) 1173–78
- [6] Forastiero RR, Martinuzzo ME, Broze GJ: High titres of autoantibodies to tissue factor pathway inhibitor are associated with the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 1 (2003) 718–24
- [7] George J, Blank M, Levy Y et al.: Differential effects of anti-beta2-glycoprotein I antibodies on endothelial cells and on the manifestation of experimental antiphospholipid syndrome. *Circulation* 97 (1998) 900–906
- [8] Gris JC, Amadio C, Mercier E, Lavigne-Lissalde G, Dechaud H, Hoffet M, Quere I, Amiral J, Dauzat M, Mares P: Anti-protein Z antibodies in women with pathologic pregnancies. *Blood* 101 (2003) 4850–52
- [9] Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Mares P: Low molecular weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* (2004) [Epub ahead of print]
- [10] Gris JC, Perneger TV, Quere I, Mercier E, Fabbro-Peray P, Lavigne-Lissalde G, Hoffet M, Dechaud H, Boyer JC, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Daures JP, Mares P, Dauzat M: Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study. *Blood* 102 (2003) 3504–13
- [11] Gris JC, Quéré I, Dechaud H, Mercier E, Pincon C, Hoffet M, Vasse M, Marés P: High frequency of protein Z deficiency in patients with unexplained early fetal loss. *Blood* 99 (2002) 2606–8
- [12] Han X, Fiehler R, Broze GJ Jr.: Characterization of the protein Z-dependent protease inhibitor. *Blood* 96 (2000) 3049–55
- [13] Han X, Fiehler R, Broze GJ Jr.: Isolation of a protein Z-dependent plasma protease inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (1998) 9250–55
- [14] Heeb MJ, Paganini-Hill A, Griffin JH, Fisher M: Low protein Z levels and risk of ischemic stroke: differences by diabetic status and gender. *Blood Cells Mol Dis* 29 (2002) 139–44
- [15] Ieko M, Ichikawa K, Triplett DA, Matsuura E, Atsumi T, Sawada KI, Koike T: β_2 -glycoprotein I is necessary to inhibit protein C activity by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum* 42 (1999) 167–74

- [16] Kemkes-Matthes B, Matthes KJ: Protein Z. *Semin Thromb Hemost* 27 (2001) 551–6
- [17] Kemkes-Matthes B, Nees M, Kühnel G, Matzdorff A, Matthes KJ: Protein Z influences the prothrombotic phenotype in factor V Leiden patients. *Thromb Res* 106 (2002) 183–85
- [18] Kobelt K, Demarmels Biasiutti FD, Mattle HP, Lämmle B, Wuillemin WA: Protein Z in ischemic stroke. *Br J Haematol* 114 (2001) 169–73
- [19] Koutroubakis IE, Theodoropoulou A, Sfiridaki A, Kouroumalis EA: Low plasma protein Z levels in patients with ischemic colitis. *Dig Dis Sci* 48 (2003) 1673–76
- [20] Levine JS, Branch DW, Rauch J: The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 346 (2002) 752–63
- [21] Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, Czlonkowska A, Kuczynska-Zardzewialy A: Protein Z in young survivors of ischemic stroke. *Thromb Haemost* 88 (2002) 53
- [22] Makikallio K, Tekay A, Jouppila P: Yolk sac and umbilicoplacental hemo-dynamics during early human embryonic development. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14 (1999) 175–79
- [23] McColl MD, Deans A, Maclean P, Tait RC, Greer IA, Walker ID: Plasma protein Z deficiency is common in women with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 120 (2003) 913–14
- [24] McDonald JF, Shah AM, Schwalbe RA, Kisiel W, Dahlbäck B, Nelsestuen GL: Comparison of naturally occurring vitamin K-dependent proteins: correlation of amino acid sequences and membrane binding properties suggests a membrane contact site. *Biochemistry* 36 (1997) 5120–27
- [25] Miletich JP, Broze GJ Jr.: Human plasma protein Z antigen: range in normal subjects and effect of warfarin therapy. *Blood* 69 (1987) 1580–86
- [26] Nagaraja D, Christopher R: Pro-thrombotic States in Stroke. *Neurol India* 50 (Suppl) (2002) S21–29
- [27] Odorcuk M, Keil LB, DeBariVA: Binding of complement component C1q to anti-beta2-glycoprotein I antibodies from patients with antiphospholipid syndrome. *Inflamm Res* 48 (1999) 524–26
- [28] Paidas MJ, Ku DHW, Arkel YS, Reharber A, Lee MJ, Roshan D, Mulholland J, Shah M, O'Neil L, Davidson B, Ku V, Thurston A, Lockwood CJ: First trimester maternal protein Z levels are lower in patients with complicated pregnancies and patients with thrombophilia and subsequent adverse pregnancy outcomes. 44th Meeting of the American Society of Hematology, 2002, Philadelphia, PA, USA. *Blood* 100 (Suppl.) (2002) abstract 1021
- [29] Salemink I, Blezer R, Willems GM, Galli M, Bevers E, Lindhout T: Antibodies to beta2-glycoprotein I associated with antiphospholipid syndrome suppress the inhibitory activity of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 84 (2000) 653–56
- [30] Stefano B, Forastiero R, Martinuzzo M, Kordich L: Low plasma protein Z levels in patients with antiphospholipid antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 12 (2001) 411–12
- [31] Tabatabai A, Fiehler R, Broze GJ Jr.: Protein Z circulates in plasma in a complex with protein Z-dependent protease inhibitor. *Thromb Haemost* 85 (2001) 655–60
- [32] Vasse M, Guegan-Massardier E, Borg JY, Woimant F, Soria C: Frequency of protein Z deficiency in patients with ischemic stroke. *Lancet* 357 (2001) 933–34
- [33] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Brach DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamishta MA: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 42 (1999) 1309–11
- [34] Yin ZF, Huang ZF, Cui J, Fiehler J, Lasky N, Ginsburg D, Boze GJ Jr.: Prothrombotic phenotype of protein Z deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 (2000) 6734–38

Prof. Dr. med. Th. Dörner
Charité Universitätsmedizin Berlin
Körperschaft der Freien Universität und
Humboldt-Universität zu Berlin
Schumannstraße 20/21
10098 Berlin