

University of Groningen

De betekenis van een verhoogde troponinewaarde zonder acute ischemische hartziekte

Schuilings, W.J.; Rinkel, G.J.E.; Algra, A.; Van Bockel, E.A.P.; Tulleken, J.E.; Ligtenberg, J.J.M.; Van Der Werf, T.S.; Aarts, L.P.H.J.; Zijlstra, J.G.

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2005

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Schuilings, W. J., Rinkel, G. J. E., Algra, A., Van Bockel, E. A. P., Tulleken, J. E., Ligtenberg, J. J. M., Van Der Werf, T. S., Aarts, L. P. H. J., & Zijlstra, J. G. (2005). De betekenis van een verhoogde troponinewaarde zonder acute ischemische hartziekte. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 149(49), 2761-2762. <https://www.ntvg.nl/artikelen/de-betekenis-van-een-verhoogde-troponinewaarde-zonder-acute-ischemische-hartziekte/volledig>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

De betekenis van een verhoogde troponinewaarde zonder acute ischemische hartziekte

E.A.P. van Bockel, J.E. Tulleken, J.J.M. Ligtenberg, T.S. van der Werf, L.P.H.J. Aarts en J.G. Zijlstra

- Cardiaal troponine I (cTnI) en cardiaal troponine T (cTnT) zijn waardevolle hartmerkerstoffen bij patiënten die zich presenteren met symptomen van ischemische hartziekte.
- Diverse patiëntencategorieën hebben frequent een verhoogde concentratie cardiaal troponine (cTn) zonder ischemische hartziekte. Deze categorieën betreffen zowel patiënten met hartziekten zoals hartfalen, myocarditis en kleplijden, als patiënten met uiteenlopende beelden zoals longembolie, nierfalen en sepsis.
- Mogelijke mechanismen zijn diffuse necrose, proteolyse van cTn of lekkage van cytoplasmatisch cTn zonder irreversibele schade aan het contractiecomplex van een hartspiercel.
- Mogelijk is cTn-bepaling bij patiënten met niet-cardiale aandoeningen van prognostische waarde, maar dit is alleen bij dialysepatiënten en patiënten met longembolie aangetoond.

Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:1879-83

Cardiaal troponine I (cTnI) en cardiaal troponine T (cTnT) zijn waardevolle hartmerkerstoffen bij patiënten die zich presenteren met symptomen van ischemische hartziekte en hebben prognostische betekenis voor complicaties en overlijden.¹⁻³ Wij geven een overzicht van mogelijke positieve uitslagen van cardiaal troponine (cTn) bij een aantal uiteenlopende niet-primair ischemische hartziekten (tabel) en bespreken mogelijke mechanismen en interpretaties van een dergelijke cTn-stijging.

NIET-ISCHEMISCHE HARTZIEKTEN

cTnI en cTnT zijn bij diverse niet-ischemische hartziekten aantoonbaar in het bloed en een stijging tot ongeveer 15 ng/ml is beschreven bij hartfalen,⁴ boezemfibrilleren,⁵ cardiomyopathie,⁶ myocarditis,⁷ pericarditis,⁹ kleplijden,¹⁰ tamponnade¹¹ en amyloïdose.¹² cTn kan ook gebruikt worden om cardiale toxiciteit van chemotherapie aan te tonen.¹³

cTn-positieve uitslagen worden vaak toegeschreven aan diffuse necrose van hartspiercellen, maar ook andere, nog niet aangetoonde mechanismen zouden een rol kunnen spelen. Wanneer het hart blootstaat aan een verhoogde 'pre-load' kan matrixmetalloproteïnase-2 (MMP-2) leiden tot proteolyse van cTnI in een hartspiercel.¹⁴ Positieve cTnI-

uitslagen worden dan verklaard door het verschijnen van cTnI-fragmenten in de circulatie, maar deze hypothese is (nog) niet onderzocht. Mogelijk zijn ook verhoogde cTnT-spiegels toe te schrijven aan degradatie van cTnT,¹⁵ maar een relatie met proteolyse door MMP-2 is vooralsnog niet aangetoond.

Een deel van cTn (7-8%) komt in vrije vorm voor in het cytoplasma van de hartspiercel.¹⁶ Volumeoverbelasting zou de permeabiliteit van het membraan van de hartspiercel door rek kunnen verhogen en lekkage van cytoplasmatisch cTnT en cTnI veroorzaken zonder dat het contractiecomplex en de cellulaire integriteit van de hartspiercel is aangedaan.^{6, 17, 18} Echter, niet bij alle bovengenoemde aandoeningen is er volumeoverbelasting van het hart.

SECUNDAIRE CARDIALE SCHADE

Longembolie. Bij 16-47% van de patiënten met een longembolie worden verhoogde waarden van cTnI (namelijk: > 0,4 ng/ml) en cTnT (> 0,1 ng/ml) in het bloed gevonden. Het betreft waarden tot maximaal 10 ng/ml. Deze patiënten hebben een vergrote kans op een gecompliceerd beloop en overlijden.¹⁹⁻²¹

Gezien het ontbreken van een consequente samenhang met lage bloeddruk, ECG-afwijkingen en een verhoogde waarde van creatininekinase(CK)-MB¹⁹⁻²¹ is necrose door ischemie geen plausibele verklaring van de verhoogde waarden. Proteolyse van het contractiecomplex door volumeoverbelasting van de rechter ventrikel is een hypothese. Lekkage door volumeoverbelasting is een andere suggestie.

Chronische obstructieve longziekte (COPD). Van de patiënten die worden opgenomen op een afdeling Intensive Care van-

Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen.

Afd. Anesthesiologie: mw.E.A.P.van Bockel, assistent-geneeskundige; hr.prof.dr.L.P.H.J.Aarts, anesthesioloog-intensivist.

Afd. Intensive Care & Beademing: hr.dr.J.E.Tulleken, hr.dr.J.J.M.Ligtenberg en hr.dr.J.G.Zijlstra, internisten-intensivisten; hr.dr.T.S.van der Werf, longarts-intensivist.

Correspondentieadres: mw.E.A.P.van Bockel (e.a.p.van.bockel@anest.azg.nl).

Aandoeningen, anders dan acute ischemische hartziekten, waarbij de concentratie van cardiaal troponine verhoogd kan zijn

primaire cardiale afwijkingen

acuut of chronisch hartfalen
boezemfibrilleren
myocarditis
pericarditis
cardiomyopathie
kleplijden
tamponnade
amyloidose
aanwezigheid van cardiotoxische stoffen

aandoeningen met secundaire cardiale afwijkingen

longembolie
subarachnoidale bloeding
hersendood
levercirrose
chronische obstructieve longziekte (COPD)

overig

sepsis
rabdomyolyse
verbrandingen
nierfalen
fout-positieve troponine-uitslagen
heterofiele antilichamen
reumafactor
micropartikels en fibrineresiduen
alkalische fosfatase
hemolyse

wege een COPD-exacerbatie heeft 18% een verhoogde cTn-waarde.²² Een stijging van de cTn-concentratie lijkt hierbij van prognostische waarde, maar een exacerbatie is soms moeilijk te onderscheiden van acuut hartfalen.

Een deel van de cTn-positieve uitslagen en van de sterfte is wellicht toe te schrijven aan hartfalen in plaats van een acute verergering van de COPD. Bij beide mogelijkheden kan het mechanisme van cTn-positieve uitslagen berusten op diffuse necrose, proteolyse of lekkage door volumeoverbelasting.

Levercirrose. Patiënten met een manifeste levercirrose ontwikkelen soms niet eenvoudig te herkennen cardiomyopathie. Het is belangrijk hierover geïnformeerd te zijn, vooral bij ingrepen met invloed op de hemodynamiek, zoals het aanleggen van een intrahepatische portosystemische shunt of een levertransplantatie.

Het is nog onduidelijk of cTn-bepaling een bijdrage kan leveren aan het herkennen van cardiomyopathie in deze patiëntengroep. cTnI was in een groep patiënten met levercirrose bij 31% in het bloed aantoonbaar (namelijk: > 0,03 ng/ml; uitersten: 0,06-0,25), zonder klinische, elektro- of echocardiografische aanwijzingen voor ischemie.²³ Ook de CK-MB-waarde was normaal.

Bij obductie van patiënten met levercirrose wordt soms hartspierschade gevonden, maar gezien de kliniek staat necrotisch verval van hartspiercellen niet op de voorgrond. Eerdergenoemde mechanismen die kunnen optreden bij volumebelasting kunnen een rol spelen.

Subarachnoidale bloeding. Bij patiënten met een subarachnoidale bloeding (SAB) zijn cardiale complicaties, zoals ECG-afwijkingen, ritmestoornissen, afwijkingen bij echocardiografie en een verhoogd CK-MB veelvoorkomende verschijnselen. Deze worden waarschijnlijk veroorzaakt door massale perifere en centrale catecholamineafgifte. Het is lastig te bepalen of er naast de SAB ook ischemische cardiale betrokkenheid is.

Indien de patiënt vanwege de SAB een infauste prognose heeft, is het van belang myocardschade aan te tonen of uit te sluiten in verband met mogelijke orgaandonatie. In een groep SAB-patiënten had 28% een positieve cTn-uitslag (> 1,4 ng/ml, tot maximaal 12 ng/ml). Klinisch en aanvullend onderzoek (echocardiografie en angiografie) gaven geen aanwijzingen voor ischemie van het hart. Iets meer dan de helft van deze patiënten had een tijdelijk verminderde linkerventrikelfunctie. CK-MB was voor het voorspellen van linkerventrikeldisfunctie niet van waarde.²⁴

Ook bij patiënten die door verschillende oorzaken hersendood waren, is linkerventrikeldisfunctie gecorreleerd met een verhoogde cTn-concentratie. Na transplantatie van het hart is deze disfunctie reversibel bij een ontvangende patiënt.²⁵ Een cTn-verhoging mag een donatie dus niet zonder meer in de weg staan. Een kleine studie liet echter zien dat ontvangers gedurende het eerste jaar na harttransplantatie geen rejectie doormaakten indien de cTnT-spiegel < 1 ng/ml was bij de donor, terwijl rejectie wél optrad indien de donor een cTnT-spiegel van > 1 ng/ml had.²⁶ Linkerventrikeldisfunctie en een positieve cTn-uitslag zouden, indien niet verklaard door necrose, kunnen worden verklaard door proteolyse of lekkage van cTn bij hoge catecholaminespiegels.

OVERIGE TROPONINEVERHOOGINGEN

Troponine en nierfalen. Van de sterfte bij patiënten met terminaal nierfalen is 50% cardiaal bepaald.²⁷ In deze populatie is het moeilijk acute ischemische hartziekte uit te sluiten door de frequent atypische presentatie, de afwijkende basiselektrocardiografie en de geringe waarde van CK-MB vanwege het verhoogd aanwezig zijn van CK-MB in skeletspieren bij uremische myopathie.²⁸

cTn, en met name cTnT, is frequent verhoogd bij asymptomatische dialysepatiënten. Bij 20-30% van hen worden waarden boven de detectiegrens voor ischemische hartziekte (0,1 ng/ml) beschreven. cTnT, en in mindere mate cTnI, zijn onafhankelijke risico-indicatoren voor de 1- en 2-jaars-overleving bij dialysepatiënten.^{18 29 30}

Het is lastig het mechanisme van cTn-stijgingen te duiden. Necrose door ischemie is weliswaar niet uit te sluiten, maar vanwege het hoge aantal dialysepatiënten met een positieve cTnT-uitslag zonder symptomen van coronairlijden en zonder cTnI-verhoging lijkt dit geen afdoende verklaring. Een kruisreactie met spiertroponine-T bij uremische myopathie is met de ontwikkeling van de tweedegeneratie-cTnT-bepalingen uitgesloten.³¹ Proteolyse van cTn door MMP-2 onder invloed van een verhoogde preload zou een mogelijkheid zijn, maar dit verklaart niet waarom er met name cTnT-verhoging bij patiënten met nierfalen wordt gevonden. Ook lekkage als gevolg van rek door volumeoverbelasting verklaart de discrepantie tussen cTnT en cTnI niet.

Verschillen in absorptie aan het dialysemembraan of verstoring van de analysemethode door de uremie zijn als oorzaak voor deze discrepantie genoemd.³² Tot slot kan de verminderde klaring van cTnT-fragmenten ten opzichte van cTnI een rol spelen. Recent werden in een groep van 63 patiënten met terminaal nierfalen bij 87% fragmenten van cTnT aangetoond.¹⁵ Bij controlepersonen met normale nierfunctie waren deze fragmenten niet aanwezig en in geen van beide groepen werd intact cTnT aangetroffen.

Ten aanzien van het stellen van de diagnose 'ischemische hartziekte' bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie wordt geadviseerd de cTnI-concentratie te bepalen.¹⁸

Sepsis. Bij septische intensiverepatiënten werden bij 58-80% cTnI- en cTnT-spiegels boven de grenswaarde voor hartspierschade gevonden. Een groot aantal van deze patiënten had geen recente cardiale voorgeschiedenis, en actuele ischemie van het hart kon op basis van de gebruikelijke criteria vaak niet worden aangetoond, ondanks uitvoerig aanvullend en postmortaal onderzoek.³³⁻³⁷

Bij sepsis wordt dikwijls linkerventrikeldisfunctie gezien, veroorzaakt door cytokinen zoals tumornecrosefactor- α (TNF α) en interleukine- 1β .^{35, 37, 38} Verondersteld wordt dat ten gevolge van blootstelling aan deze cytokinen verhoogde permeabiliteit van het hartspiercelmembraan ontstaat.^{37, 39} Gezonde proefpersonen die endotoxine ingespoten kregen, ontwikkelden echter hoge TNF α -spiegels zonder positieve cTnI-waarden.⁴⁰ De 'lekkagetheorie' bij sepsis vinden wij daarom onwaarschijnlijk. Linkerventrikeldisfunctie door cytokinen wordt recentelijk ook toegeschreven aan proteolyse van cTnI door MMP-2.⁴¹

Het is niet duidelijk of een stijging van de cTn-concentratie bij septische patiënten een prognostische waarde heeft. cTn is gecorreleerd met linkerventrikeldisfunctie bij septische patiënten.³³⁻³⁷ Hoewel cTn bij deze patiëntengroep samen lijkt te hangen met sterfte,^{36, 37} is tot op heden niet aangetoond of cTn onafhankelijk van linkerventrikeldisfunctie voorspellende waarde heeft.^{37, 42}

Stijgingen van de cTn-spiegel bij patiënten met rhabdomyolyse⁴³ of brandwonden⁴⁴ worden op dezelfde manier beschouwd als die bij sepsis.

Fout-positieve uitslagen. Aanvankelijk werden bij spierschade en nierfalen frequent fout-positieve uitslagen van cTnT gemeld door kruisreacties met skeletspiertroponine-T. Deze kruisreacties komen echter bij de tweedegeneratie-cTnT-bepalingen niet voor.³¹

Fout-positieve uitslagen worden nu nog bij 0,4-3% van de bepalingen voor cTnI gevonden.⁴⁵ Ze kunnen worden veroorzaakt door heterofiele antilichamen,⁴⁶ reumafactoren,⁴⁷ alkalische fosfatase,⁴⁸ micropartikels en fibrine-residuen.⁴⁵ Hemolyse kan overigens de cTnI-uitslag zowel positief als negatief beïnvloeden.⁴⁹ Heparine,⁵⁰ bilirubine⁴⁹ en anti-cTnI-antilichamen⁵¹ kunnen verlaagde en fout-negatieve cTnI-uitslagen veroorzaken.

CONCLUSIE

Stijging van de cTn-waarde wordt niet alleen bij ischemie van het hart waargenomen, maar ook frequent bij andere aandoeningen. Deels zijn dit aandoeningen waarbij verondersteld kan worden dat met deze gevoelige bepaling geringe secundaire hartspierschade in de vorm van necrose wordt aangetoond. In diverse omstandigheden is necrose echter geen afdoende verklaring voor positieve cTn-uitslagen en spelen andere mechanismen een rol.

Voor het aantonen van ischemische hartziekte is cTn alleen waardevol in de context van de kliniek. Bij patiënten bij wie de typische klinische symptomen van ischemie ontbreken en het aanvullend onderzoek vertroebeld wordt door de aanwezige comorbiditeit, moeten cTn-uitslagen – met name indien < 15 ng/ml – met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De negatief voorspellende waarde van een cTn-bepaling onder de detectiegrens blijft overeind: als bij een patiënt met pijn op de borst de troponinewaarde meer dan 6 uur na het ontstaan van de klachten niet verhoogd is, is de kans op acute ischemische hartziekte klein. Mogelijk is cTn-bepaling bij niet-cardiale aandoeningen wel van prognostische waarde, maar tot op heden is dit alleen bij dialysepatiënten en patiënten met longembolie aangetoond.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 24 februari 2005

Literatuur

- 1 Winter RJ de, Sanders GTB. Bepaling van hartspecifieke troponinen voor de diagnose 'acuut myocardinfarct'. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145:461-6.

- 2 Nienhuis MB, Hof AWJ van 't, Miedema K, Zijlstra F. De troponinebepaling op een Eerste Harthulp: vooral ter uitsluiting van ernstig cardiaal risico. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:395-9.
- 3 Verheugt FWA. Het acute coronaire syndroom: technologische verbeteringen in diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2241-6.
- 4 Missov ED, de Marco T. Clinical insights on the use of highly sensitive cardiac troponin assays. *Clin Chim Acta* 1999;284:175-85.
- 5 Nunes JP, Silva JC, Maciel MJ. Troponin I in atrial fibrillation with no coronary atherosclerosis. *Acta Cardiol* 2004;59:345-6.
- 6 Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001;103:369-74.
- 7 Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354-9.
- 8 Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163-8.
- 9 Imazio M, Demichelis B, Cecchi E, Belli R, Ghisio A, Bobbio M, et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2144-8.
- 10 Nunes JP, Mota Garcia JM, Farinha RM, Carlos Silva J, Magalhaes D, Vidal Pinheiro L, et al. Cardiac troponin I in aortic valve disease. *Int J Cardiol* 2003;89:281-5.
- 11 Nunes JP, Magalhaes D, Dias P, Faria DB. Troponin I elevation after pericardiocentesis for cardiac tamponade: a role for myocardial strain? *Int J Cardiol* 2001;81:277-8.
- 12 Dispenziari A, Kyle RA, Gertz MA, Therneau TM, Miller WL, Chandrasekaran K, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003;361:1787-9.
- 13 Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Martinoni A, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem* 2003;49:248-52.
- 14 Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty jr JM. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001;103:2035-7.
- 15 Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, Dieijen-Visser MP van. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004;109:23-5.
- 16 Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998;44:1912-8.
- 17 Nunes JP. Cardiac troponin I in systemic diseases. A possible role for myocardial strain. *Rev Port Cardiol* 2001;20:785-8.
- 18 Freda BJ, Tang WH, Lente F van, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2065-71.
- 19 Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-8.
- 20 Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123:1947-52.
- 21 La Vecchia L, Ottani F, Favero L, Spadaro GL, Rubboli A, Boanno C, et al. Increased cardiac troponin I on admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism. *Heart* 2004;90:633-7.
- 22 Baillard C, Boussarsar M, Fosse JP, Girou E, le Toumelin P, Cracco C, et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2003;29:584-9.
- 23 Pateron D, Beyne P, Laperche T, Logeard D, Lefilliatre P, Sogni P, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:640-3.
- 24 Deibert E, Barzilai B, Braverman AC, Edwards DF, Aiyagari V, Dacey R, et al. Clinical significance of elevated troponin I levels in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;98:741-6.
- 25 Riou B, Dreux S, Roche S, Arthaud M, Goarin JP, Leger P, et al. Circulating cardiac troponin T in potential heart transplant donors. *Circulation* 1995;92:409-14.
- 26 Vijay P, Scavo VA, Morelock RJ, Sharp TG, Brown JW. Donor cardiac troponin T: a marker to predict heart transplant rejection. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1934-9.
- 27 Causes of death. United States renal data system. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2 Suppl 1):S81-8.
- 28 Gansevoort RT, Huisman RM, Jongste MJL de, Kema IP. Bepaling van hartspecifieke troponinen voor de diagnose 'acuut myocardinfarct' [ingezonden]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1273-4.
- 29 Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
- 30 Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Calonge VM, Moatti N, et al. Prognostic value of cardiac markers in ESRD. Chronic hemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:513-23.
- 31 Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PA, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998;44:1919-24.
- 32 Wayand D, Baum H, Schatzle G, Scharf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem* 2000;46:1345-50.
- 33 Fernandes jr CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 1999;25:1165-8.
- 34 Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:1775-80.
- 35 Elst KM ver, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46:650-7.
- 36 Spies C, Haude V, Fitzner R, Schroder K, Overbeck M, Runkel N, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998;113:1055-63.
- 37 Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol* 2004;95:13-7.
- 38 Levy RJ, Deutschman CS. Evaluating myocardial depression in sepsis. *Shock* 2004;22:1-10.
- 39 Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 2001;27:959-61.
- 40 Bockel EA van, Tulleken JE, Muller Kobold AC, Ligtenberg JJ, Werf TS van der, Spanjersberg R, et al. Cardiac troponin I release and cytokine response during experimental human endotoxaemia. *Intensive Care Med* 2003;29:1598-600.
- 41 Gao CQ, Sawicki G, Suarez-Pinzon WL, Csont T, Wozniak M, Ferdinandy P, et al. Matrix metalloproteinase-2 mediates cytokine-induced myocardial contractile dysfunction. *Cardiovasc Res* 2003;57:426-33.
- 42 Kollef MH, Ladenson JH, Eisenberg PR. Clinically recognized cardiac dysfunction: an independent determinant of mortality among critically ill patients. Is there a role for serial measurement of cardiac troponin I? *Chest* 1997;111:1340-7.
- 43 Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Navarro V, Vasavada BC, et al. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol* 2004;96:35-40.
- 44 Murphy JT, Horton JW, Purdue GF, Hunt JL. Evaluation of troponin-I as an indicator of cardiac dysfunction after thermal injury. *J Trauma* 1998;45:700-4.
- 45 McClennen S, Halamka JD, Horowitz GL, Kannam JP, Ho KK. Clinical prevalence and ramifications of false-positive cardiac troponin I elevations from the Abbott AxSYM Analyzer. *Am J Cardiol* 2003;91:1125-7.

- 46 Fleming SM, O'Byrne L, Finn J, Grimes H, Daly KM. False-positive cardiac troponin I in a routine clinical population. *Am J Cardiol* 2002; 89:1212-5.
- 47 Dasgupta A, Banerjee SK, Datta P. False-positive troponin I in the MEIA due to the presence of rheumatoid factors in serum. Elimination of this interference by using a polyclonal antisera against rheumatoid factors. *Am J Clin Pathol* 1999;112:753-6.
- 48 Dasgupta A, Chow L, Wells A, Datta P. Effect of elevated concentration of alkaline phosphatase on cardiac troponin I assays. *J Clin Lab Anal* 2001;15:175-7.
- 49 Dasgupta A, Wells A, Biddle DA. Negative interference of bilirubin and hemoglobin in the MEIA troponin I assay but not in the MEIA CK-MB assay. *J Clin Lab Anal* 2001;15:76-80.
- 50 Katrukha A, Bereznikova A, Filatov V, Esakova T. Biochemical factors influencing measurement of cardiac troponin I in serum. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1091-5.
- 51 Bohner J, von Pape KW, Hannes W, Stegmann T. False-negative immunoassay results for cardiac troponin I probably due to circulating troponin I autoantibodies. *Clin Chem* 1996;42:2046.

Abstract

The significance of elevated troponin levels in the absence of acute cardiac ischaemia

- Cardiac troponin I (cTnI) and cardiac troponin T (cTnT) are valuable heart markers in patients presenting with symptoms of ischaemic heart disease.
- A number of categories of patients frequently have raised concentrations of cardiac troponin (cTn) without having ischaemic heart disease. These include patients with heart diseases such as heart failure, myocarditis and valvular disease but also those with lung emboli, renal failure and sepsis.
- Possible underlying mechanisms are diffuse necrosis, cTn proteolysis or leakage of cytoplasmatic cTn with no irreversible damage to the contraction complex of heart-muscle cells.
- It is possible that cTn-measurement in patients with non-cardiac conditions is of prognostic value but so far this has only been demonstrated in dialysis patients and patients with pulmonary embolism. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1879-83