

Troponinforhøjelse – differentialdiagnostiske overvejelser samt prognostisk betydning

OVERSIGTSARTIKEL

Jesper Khedri Jensen & Hans Mickley

Resumé

Det er blevet tiltagende klart, at troponinstigning kan ses ved andre sygdomme end akut myokardieinfarkt. I denne oversigt har det været vort primære mål at henlede opmærksomheden på disse ekstrakardiale tilstande samt at belyse den prognostiske betydning. Kun ved kronisk nyreinsufficiens synes der at være evidens for, at forhøjede troponiner er associeret til en dårlig prognose. Mekanismen bag troponinstigningen ved andre organsygdomme er ukendt, men en forklaring kunne være komorbiditet i form af iskæmisk hjertesygdom, der i stresssituationer medfører myokardienekrose. Det er afgørende at foretage en grundig klinisk vurdering, når man i den daglige klinik konfronteres med et umiddelbart uforklarligt forhøjet troponinniveau.

Troponiner har fået en fremtrædende placering i diagnosticering af myokardieskade på iskæmisk baggrund (1, 2). Blandt konsekvenserne er en international redefinition af diagnosen akut myokardieinfarkt (AMI) (1). I Danmark er den nye definition og de kliniske følger beskrevet i klaringsrapporten om akut koronart syndrom fra Dansk Cardiologisk Selskab i foråret 2001 (2). Der er endvidere dokumentation for, at troponiner kan være forhøjet ved en række ekstrakardiale tilstande, men den kliniske betydning heraf er uafklaret. Hovedformålet med denne oversigt er at fokusere på andre organsygdomme, ved hvilke der er beskrevet forhøjede troponiner. Endvidere vil vi belyse den prognostiske værdi af troponinforhøjelse ved disse forskellige sygdomme.

Troponinforhøjelse ved akut koronart syndrom

De markører, der benyttes i den daglige klinik, er de myokardiespecifikke proteiner, troponin T (TNT) og troponin I (TNI), samt MB-fraktionen af enzymet kreatinkinase (CK). Det er vedtaget, at for at kunne stille diagnosen AMI, skal der påvises en stigning af troponin over 99-percentilen for en referencegruppe (1, 2). Den i Danmark oftest benyttede troponinmarkør er TNT med en grænseværdi på 0,10 µg/l (2). Ved AMI stiger TNT efter 4-8 timer, og forhøjelsen kan holde sig i op til 12 dage (2) (Fig. 1).

Troponinforhøjelse ved andre sygdomme

Nyreinsufficiens

Over halvdelen af dødsfaldene ved nyreinsufficiens skyldes kardiovaskulære komplikationer (4-8). Den væsentligste årsag hertil er en øget forekomst af accelereret aterosklerose hos dialysekrævende patienter (9, 10). I Danmark er bl.a.

diabetes og arteriel hypertension årsag til kronisk nyreinsufficiens hos 20-30% af patienterne (11). Ved nyreinsufficiens er der således flere risikofaktorer, som kan medføre beskadigelse af myokardiet. Det er derfor ønskværdigt at kunne identificere de relevante patienter så effektivt som muligt (8, 9, 12-16). I flere studier har man påvist en beskedne forhøjelse af troponiner ved nedsat nyrefunktion trods fravær af symptomer på AMI (10, 12, 15-20). Forekomsten og sværhedsgraden af troponinforhøjelse hos nyrepatienter uden symptomer på AMI varierer, bl.a. fordi der ikke er konsensus om, hvorvidt man skal måle TNT eller TNI. Diskussionen omhandler, hvilken af de to markører der er mest sensitiv og specifik (7, 9, 12, 14, 16-19, 21), men de fleste forfattere har målt TNT jf. Tabel 1.

Et andet kontroversielt område angår mekanismen bag troponinudslippet. Det er omstridt, hvorvidt stigningen afspejler myokardiebeskadigelse, eller om der er tale om krydsreaktivitet med skeletmuskulaturen. Der synes ikke længere at være krydsreaktion (6, 9, 10, 13, 15-17, 19, 21, 22). Uræmisk pericarditis har været foreslået som en alternativ årsag (6, 8). Det er den fremherskende opfattelse, at hæmodialyse ikke influerer på troponinforhøjelsen (8, 12-15). Dog har man i tre studier vist forskel i præ- og postdialysemålingerne af troponin (10, 16, 19). Hvorvidt varigheden af hæmodialyse påvirker troponinniveauet er uafklaret (10, 16).

I Tabel 1 er forekomsten af troponinforhøjelse hos patienter med nyrefunktionsnedsættelse resumeret. Som det fremgår, er variationen betragtelig, fra 0 til 75%.

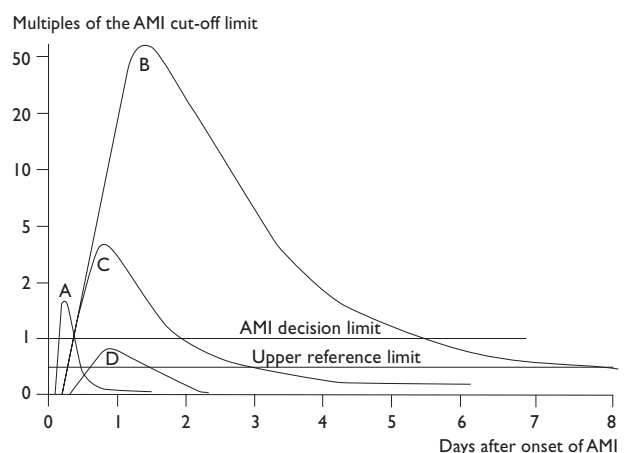


Fig. 1. Timing of release of various biomarkers following acute, ischemic myocardial infarction. Peak A, early release of myoglobin or CK-MB isoforms after AMI; peak B, cardiac troponin after AMI; peak C, CK-MB after AMI; peak D, cardiac troponin after unstable angina. Data are plotted on a relative scale, where 1.0 is set at the AMI cut-off concentration. AMI = acute myocardial infarction; CAD = coronary artery disease; CK = creatine kinase. Gengivet med tilladelse (3).

Table 1. *Characteristic and prognostic importance of elevated cardiac troponin in renal failure.*

Study	Number of patients	Percentage of patients with diabetes	Follow-up (months)	The upper reference limit of troponin	Percentage of patients with elevated troponin	Prognostic significance of elevated troponin
Ref 9	49	45	6	TNT (>0.10 µg/l)	53	Yes
Ref 12	40	65	9	TNT (>0.10 µg/l)	30	No
Ref 6	94	18	12	TNT (>0.10 µg/l)	50	Yes
Ref 13	16	100	12	TNT (>0.20 µg/l) TNI (>0.80 µg/l)	75 18	Yes
Ref 17	49	0	18	TNT (>0.02 µg/l) TNI (>0.40 µg/l)	47 0	No
Ref 18	82	44	None	TNT (>0.10 µg/l)	63	No evaluation
Ref 15	144	42	None	TNI (>0.15 µg/l)	0	No evaluation
Ref 8	38	53	8	TNT (>0.10 µg/l)	71	Not clarified
Ref 19	59	14	24	TNT (>0.10 µg/l) TNI (>0.40 µg/l)	16 12	Yes
Ref 21	244	24	34	TNT (>0.10 µg/l)	25	Yes
Ref 10	174	21	1	TNT (>0.10 µg/l)	29	Not clarified
Ref 4	102	42	24	TNT (>0.04 µg/l)	38	Yes
Ref 7	126	43	24	TNI (>0.03 µg/l)	19	No
Ref 16	85	No data	None	TNT (>0.10 µg/l) TNI (>2.00 µg/l)	22 1	No evaluation
Ref 20	73	16	15	TNT (>0.10 µg/l)	27	Yes

Cerebralt infarkt

Der er vist sammenhæng mellem akut iskæmisk cerebral sygdom og hjertemarkører, idet der efter et iskæmisk stroke bl.a. kan ses ST- og T-taks-ændringer i elektrokardiogrammet. Årsagen hertil er uafklaret. I en undersøgelse af 181 apopleksipatienter fandtes der forhøjet TNT hos 17%. Ingen af de undersøgte havde op til indlæggelsen haft kliniske symptomer, der tydede på AMI (23). I et andet studie fandt man blandt 149 apopleksipatienter forhøjelse af TNI hos 27% (24). Det er uoplyst, om der blandt patienter med troponinforhøjelse havde været kardiale symptomer i de seneste tre uger forinden.

Levercirrose

Ved levercirrose ses der ofte en øget belastning af venstre ventrikel grundet øget plasma- og minutvolumen. I en undersøgelse af 32 hjerterasker patienter med alkoholisk levercirrose fandt man TNI-forhøjelse hos 31% (25). I et andet studie påvistes en forhøjelse af TNI hos 34% af 23 patienter (26).

Peri- og myocarditis

Ved peri/myocarditis kan der ses nekrose af myocyterne. Hos 69 patienter med akut idiopatisk pericarditis målte man TNI. Hos halvdelen fandtes troponinniveau over detektionsgrænsen, som var 0,35 µg/l. Man udførte koronarangiografi (KAG) på syv patienter, og alle havde normale forhold (27).

I et mindre studie fandtes forhøjelse af TNI hos ti ud af 14 patienter. Efterfølgende KAG viste ingen signifikante stenoser (28) (Fig. 2).

Hos patienter med myocarditis påvistes forhøjelse af TNT hos 35% (29). Der blev ikke fundet nogen relation mellem troponinniveauet og sygdomsforløbet sværhedsgrad (27, 29).

Lungeemboli

Det øgede tryk i lungekredsløbet og den deraf følgende be-

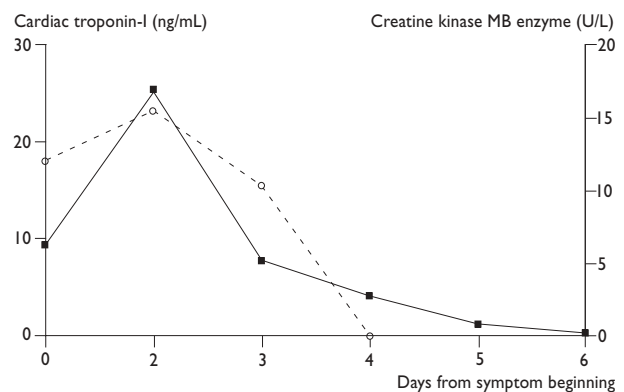


Fig. 2. *Temporal changes of cardiac Tn-I (solid line) and CK-MB enzyme levels (dashed line) in acute pericarditis. Data are medians from ten patients with abnormal cTn-I levels. Gengivet med tilladelse (28).*

lastning af højre ventrikel kan medføre iskæmi og eventuel infarcering. Ud af 56 patienter med verificeret lungeemboli fandtes forhøjet TNT-værdi hos 32%. Troponinstigningen var korreleret til den kliniske sværhedsgrad. Ved KAG foretaget hos tre fjerdedele af patienterne fandtes lige stor forekomst af signifikante koronarstenoser hos TNT-positive og TNT-negative (30). I en anden undersøgelse havde 39% af de blot 14 inkluderede patienter forhøjet TNI, og forandringerne var signifikant korreleret til patienter med dilateret højre ventrikel (31).

Hæmatologiske lidelser

Det er velkendt, at kemoterapi med bl.a. antracykliner er kardiotoxiske, og at bivirkningerne oftest er dosisafhængige. I et studie undersøgte man 115 personer, hvoraf 55 havde enten akut myeloid leukæmi eller non-Hodgkins lymfom. Ved sammenligning med raske kontrolpersoner havde de hæmatologisk syge forhøjede TNI-værdier. Efter antracyklinbehandling observeredes yderligere en signifikant stigning i TNI-niveauet. Forfatterne konkluderede, at hæmatologiske lidelser i sig selv er kardiotoxiske (32).

Hjerteinsufficiens

Ved hjerteinsufficiens ses der morfologiske forandringer i myokardiet i form af interstitiel fibrose, hvilket sammen med bl.a. remodelering og aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet medfører en reduceret pumpefunktion. Man har i flere studier belyst, om man vha. troponinkoncentrationen kunne finde, hvilke personer, der havde dysfunktion af venstre ventrikel. I fire studier (33-36) målte TNT hos patienter i NYHA-klasse III og IV. Konklusivt fandtes en signifikant højere troponinkoncentration hos hjerteinsufficiante end hos kontrolgrupperne, men målingerne holdt sig typisk under 0,10 µg/l.

Sepsis

Der foreligger fire undersøgelser af i alt 71 patienter (37-40). I to af studierne fandtes en association imellem graden af venstre ventrikel-dysfunktion og troponinforhøjelse (37, 39), hvilket dog ikke har kunnet bekræftes i det tredje arbejde (38). Stigningen i troponin synes at nå et maksimum 2-3 døgn efter, at septisk chok er konstateret (39) (Fig. 3).

I et nyere studie (40) fandtes der elevation af TNI hos 85%. Hos ti ud af 17 TNI-positive patienter var der intet holdpunkt for koronar sygdom vurderet ved KAG, stress-ekkokardiografi eller obduktion.

Den prognostiske betydning af troponinforhøjelse ved ikkekardiale lidelser

Nyreinsufficiens

Der foreligger mange mindre undersøgelser til belysning af troponinniveauet hos patienter med kronisk nyreinsufficiens, men metaanalyser synes ikke at være tilgængelige. Vi fandt kun to reviews i Cochrane Library. Det første (13) er et retrospektivt studie over 12 måneder baseret på blot 16 type 1-diabetes-patienter, som var i kronisk hæmodialyse. Ni ud af de 16 havde anamnestic iskæmisk hjertesygdom. Koncentrationen af TNT var >0,20 µg/l hos 75% (14 af 16 havde

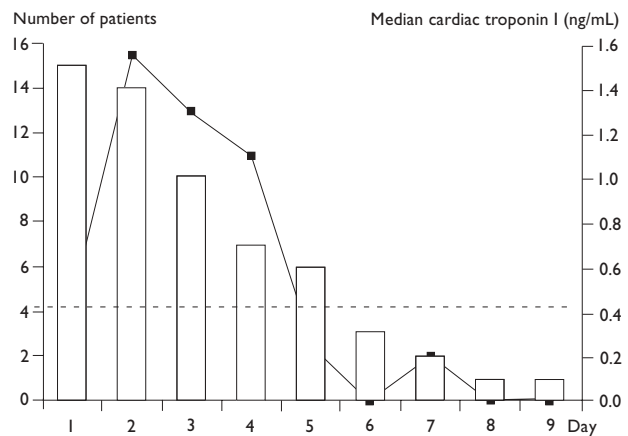


Fig. 3. Median cardiac troponin I results for each day of septic shock/severe sepsis. The bars represent the number of patients with illness after the given number of days from the onset of septic shock. The line represents the median cardiac troponin I on each day of the septic process, with the broken line representing the minimum detectable concentration. Gengivet med tilladelse (39).

TNT >0,10 µg/l), og en TNI-koncentration >0,80 µg/l blev målt hos 18%. Fire dødsfald skyldtes komplikationer til AMI, og disse var korreleret til de højeste stigninger af såvel TNT som TNI. To patienter havde ustabil angina pectoris (TNT på henholdsvis 0,15 µg/l og 0,26 µg/l samt TNI på 0,50 µg/l og <0,35 µg/l). Hos de øvrige patienter var der ingen øget mortalitet.

I det andet Cochrane-review (17) fulgte man 49 kronisk syge nyrepatienter over 18 måneder. Ingen af disse havde diabetes eller anamnestic iskæmisk hjertesygdom. Detektionsgrænsen var henholdsvis TNT >0,02 µg/l eller TNI >0,40 µg/l. Man havde defineret grænsen for AMI til TNT >0,10 µg/l og TNI >0,40 µg/l. Der fandtes ingen forhøjelse af TNI, men der var forhøjelse af TNT hos 47%. Kun hos to patienter oversteg mængden af TNT og TNI grænseværdien for AMI. Troponinelevationen havde ingen prognostisk betydning.

I flere undersøgelser har man vist en øget forekomst af diabetes hos patienter med samtidig troponinforhøjelse, og fundet har været relateret til en dårligere prognose (4, 9, 13, 20). I et studie fulgtes 49 kronisk syge nyrepatienter (17), blandt hvilke der ikke var inkluderet patienter med diabetes eller iskæmisk hjertesygdom. Konklusionen blev, at der ikke var prognostisk betydning af troponinforhøjelse. Andre (18) har fundet det usandsynligt, at det er diabetes per se, som forårsager troponinforhøjelse, eftersom patienter med diabetes og normal nyrefunktion ikke har forhøjet TNT. I et nyere arbejde (21) fandtes en signifikant højere forekomst af troponinstigning hos patienter med diabetisk betinget nyreinsufficiens end hos patienter med nyreinsufficiens af anden genese. Desuden var troponinkoncentrationen af prognostisk betydning, idet jo højere TNT-værdi, desto større mortalitet. Forskellen i overlevelsen var ikke associeret til diabetes.

Det er vanskeligt at komme med en entydig konklusion vedrørende betydningen af troponinforhøjelse hos patienter med nyreinsufficiens, idet antallet af undersøgelser er be-

Table 2. *Characteristic of cardiac troponin in other than acute ischaemic heart diseases.*

Study	Number	Marker	The upper reference limit of troponin	Prevalence of elevated troponin	Follow-up (months)	Prognostic significance
Stroke (23, 24)	330	TNT/TNI	TNT >0.10 µg/l TNI >0.40 µg/l	17%-27%	0-2	Not clarified
Livercirrhosis (25, 26)	55	TNI	TNI >0.03 µg/l TNI >0.50 µg/l	31%-34%	None	Not clarified
Pericarditis/myocarditis (27-29)	163	TNT TNI	TNT >0.10 µg/l TNI >0.30 µg/l TNI >0.35 µg/l	35%-71%	None	Not clarified
Pulmonary embolism (30, 31)	92	TNT/TNI	TNT >0.10 µg/l TNI >0.15 µg/l	32%-39%	0-1	Not clarified
Hematologic malignancies (32)	115	TNI	No evaluation	No evaluation	None	Not clarified
Congestive heart failure (33-36)	160	TNT/TNI	TNT >0.02 µg/l TNT >0.10 µg/l TNI >0.10 µg/l TNI >0.30 µg/l	3%-52%	0-12	Not clarified
Sepsis (37-40)	71	TNI/TNT	TNI >0.10 µg/l TNI >0.60 µg/l TNT >0.20 µg/l	60%-85%	0-2	Not clarified

skedent, effektmålene er forskellige, og opfølgningstiden varierer. Samlet vurderet synes det dog at forholde sig således, at en forhøjet troponinkoncentration er associeret til en dårlig prognose, samt at mortalitetsraten stiger med graden af troponinforhøjelse (4, 6).

Ved de øvrige organmanifestationer synes prognosen at være uafklaret. Grunden hertil er oftest manglende opfølgingsdata. Ligeledes drejer det sig om få studier med små patientmaterialer og forskellige konklusioner. I **Tabel 2** har vi opsummeret den kliniske betydning af troponinforhøjelse ved de forskellige sygdomme.

Diskussion og konklusion

I denne oversigt har vi fokuseret på en række organmanifestationer, ved hvilke der kan påvises forhøjede troponiner, uden at der samtidig har været klinisk holdepunkt for akut myokardienekrose. Ved flertallet af disse tilstande er den prognostiske betydning af troponinforhøjelsen uafklaret. Årsagerne hertil er multifaktorielle: Små patientpopulationer, begrænsede eller ikkeeksisterende opfølgingsperioder og forskellige grænseværdier for troponinforhøjelse. De målte troponinværdier synes også at være afhængige af, hvilket måleapparat der benyttes. Kun ved nyreinsufficiens rækker den videnskabelige dokumentation til at drage en rimelig sikker konklusion om, at troponinforhøjelse er associeret til en dårlig prognose.

Hvad er mekanismen bag de forhøjede troponiner? I alle tilfælde drejer det sig om alvorlige akutte eller kroniske tilstande med deraf følgende kardial belastning. Den mest sandsynlige forklaring foreslås at være samtidig tilstedeværende koronarsygdom, der i hverdagen eventuelt er helt asymptomatisk. I relation til klinisk forværring af den ekstrakardiale sygdom resulterer det øgede hjertestress i en

marginal myokardienekrose, som »tilfældigt« registreres ved blodprøvetagning.

Ved bestemmelse af troponiner i dagligdagen er det derfor vigtigt at være opmærksom på, at værdierne ved AMI er karakteriseret ved en hurtig, mangefold stigning og et efterfølgende langsommere fald målt over relativt kort tid. Lignende forløb er beskrevet ved pericarditis og sepsis. Trods hjertespecificitet er påvisning af forhøjet troponin I eller T således ikke patognomonisk for myokardienekrose som led i et akut koronart syndrom i traditionel forstand. En grundig klinisk vurdering er derfor vigtig, i tilfælde af at man overvejer at tage blodprøver fra til bestemmelse af troponiner, eller i den situation at man »tilfældigt står med« et forhøjet troponinniveau. Der synes også at ligge store udfordringer i at sikre entydige, ikkeapparaturafhængige grænseværdier for troponinforhøjelse ved forskellige ekstrakardiale sygdomme.

Summary

Jesper Khedri Jensen & Hans Mickley: Troponin elevation – differential diagnostic considerations and prognostic importance.

Ugeskr Læger 2002;165:1541-5.

It has become increasingly evident that elevation of troponins can be demonstrated in other diseases than acute myocardial infarction. In this review we wanted to assess the prevalence and the clinical importance of troponin elevations in patients with mainly extra-cardiac organ manifestations. Only in chronic renal failure there appears to be evidence to support the conclusion that high levels of troponins are associated with an adverse clinical outcome. The mechanisms underlying the rise in troponins in non-cardiac diseases origin

are unknown. One explanation could be that the patients involved have ischemic heart disease as co-morbidity. Severe stress caused by an acute non-cardiac clinical event may result in a minor leakage of myocardial markers. It is essential to perform a careful clinical evaluation in the case of patients with unexpected high levels of cardiac troponins.

Reprints: *Jesper K. Jensen*, Fasanvej 24A, DK-5230 Odense M.

Antaget den 23. oktober 2002.

Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling B.

Litteratur

1. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
2. Hildebrandt P, Göttsche C-O. Akut koronar syndrom. *Ugeskr Læger* 2001;163 (suppl 3).
3. Wu AH, Apple FS, Gibler WB et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
4. Dierkes J, Domrose U, Westphal S et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000;102:1964-9.
5. Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH consensus conference statement. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1994;121:62-70.
6. Stolar JC, Georges B, Shita A et al. The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1961-7.
7. Khan IA, Wattanasuwan N, Mehta NJ et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I in ambulatory patients with chronic renal failure undergoing long-term hemodialysis: a two-year outcome analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:991-8.
8. Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW et al. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol* 1996;106:118-23.
9. Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J et al. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a Veteran's Hospital: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:448-54.
10. Ooi DS, House AA. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. *Clin Chem* 1998;44:1410-6.
11. Strandgaard S, Nyresydomme. I: Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, eds. *Medicinsk Kompendium*, 15. udg. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1999:1984.
12. Mockel M, Schindler R, Knorr L et al. Prognostic value of cardiac troponin T and I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1489-95.
13. Apple FS, Sharkey SW, Hoefft P et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis. *Am J Kidney Dis* 1997;29:399-403.
14. Haller C, Stevanovich A, Katus HA. Are cardiac troponins reliable serodiagnostic markers of cardiac ischaemia in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:941-4.
15. Tun A, Khan IA, Win MT et al. Specificity of cardiac troponin I and creatine kinase-MB isoenzyme in asymptomatic long-term hemodialysis patients and effect of hemodialysis on these cardiac markers. *Cardiology* 1998;90:280-5.
16. Willging S, Keller F, Steinbach G. Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:87-92.
17. Musso P, Cox I, Vidano E et al. Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: prevalence and clinical significance. *Clin Biochem* 1999;32:125-30.
18. Li D, Keffer J, Corry K et al. Nonspecific elevation of troponin T levels in patients with chronic renal failure. *Clin Biochem* 1995;28:474-7.
19. Wayand D, Baum H, Schatzle G et al. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem* 2000;46:1345-50.
20. Deegan PB, Lafferty ME, Blumsohn A et al. Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. *Kidney Int* 2001;60:2399-405.
21. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J et al. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001;47:412-7.
22. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A et al. 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.
23. James P, Ellis CJ, Whitlock RM et al. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 2000;320:1502-4.
24. Trøøyen M, Indredavik B, Rossvoll O et al. The use of cardiac troponin-I to determine the incidence of myocardial injury in patients with acute stroke. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121:421-5.
25. Pateron D, Beyne P, Laperche T et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:640-3.
26. Therapondos G, Plevris JN, Dollinger MM et al. Subclinical myocardial damage in patients with liver cirrhosis prior to liver transplantation [abstract]. *J Hepatol* 1997;26: C13/07.
27. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G et al. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000;21:832-6.
28. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol* 2001;87:1326-8.
29. Lauer B, Niederau C, Kuhl U et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354-9.
30. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
31. Meyer T, Binder L, Hruska N et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-6.
32. Missov E, Calzolari C, Davy JM et al. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coron Artery Dis* 1997;8:537-41.
33. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999;138:95-9.
34. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:608-11.A9.
35. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2953-8.
36. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:644-52.
37. Fernandes CJ Jr., Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 1999;25:1165-8.
38. Spies C, Haude V, Fitzner R et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998;113:1055-63.
39. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:1775-80.
40. Ammann P, Fehr T, Minder EI et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:965-9.