

외상 환자의 세포 면역학적 변화

연세대학교 의과대학 응급의학교실, 외과학교실*

이한식 · 지훈상* · 민진식*

= Abstract =

ALTERATION OF CELLULAR IMMUNITY IN TRAUMA PATIENT

Hahn Shick Lee, M.D. Hoon Sang Chi*, M.D. Jin Sik Min, M.D.*

Department of Emergency Medicine, Department of Surgery,
Yonsei University College of Medicine*

Thirty trauma patients admitted to our emergency center had lymphocyte phenotypic subsets characterized throughout hospital course. The immunosuppressive disease and CNS injury patients were excluded. There was no mortality in our studied cases. T-lymphocyte(CD-3), T helper(CD-4), T suppressor(CD-8) and B-lymphocyte(CD-19) were quantified by monoclonal antibodies and flowcytometric analysis. Results were analyzed on the day of admission 1st day, 2nd day, 4th day and 8th day among three groups: Injury severity score(ISS) below 15(n=10), 15-25(n=10), over 25(n=10). The patients were compared to 20 healthy controls. The immunologic depression was maximal on 2nd day and nearly recovered on 8th day. ISS over 25 group was most significantly depressed in all subset of T-lymphocyte, but ISS 15-25 group was slightly depressed less than ISS below 15 group. The B-lymphocyte was changed in similar pattern like as all subset of each ISS group, but the initial B-lymphocyte slightly increased comparing controls. Therefore the immunologic depression is affected by severity of trauma, and the severe and mild depression of immune system is included. The patterns of immune depression of T-lymphocyte and its subset were double peak in mild and severe trauma patients. The B-lymphocyte is stimulated in severe trauma patients during the initial stage of injury.

Key Words: Injury severity score, Cellular immunity, T and B lymphocyte, T helper/suppressor

*본 연구는 1991년도 연세대학교 의과대학 학장 지정 연구비로 진행되었음

I. 서 론

다발성 손상으로 사망하는 환자는 수상 초기에는 출혈에 의한 허혈성 쇼크 또는 뇌 실질이나 심장의 직접적인 손상 등으로 인하여 사망하게 된다. 수상 초기에 생존하였던 많은 환자들도 수주 내에 패혈증이 나타나고 이로 인하여 다발성 장기 부전이 진행되어 사망하는 것으로 알려져 있다. 수상 초기의 사망 환자는 수액 요법, 수술 요법, 중환자 집중 치료 기술의 발달로 사망률을 줄이고 있으나 패혈증이 진행된 환자는 각종 환자의 진단에서부터 치료까지의 과정에 많은 노력을 기울이고 있으나 아직도 높은 사망률을 보이고 있다²⁾. 외상 환자에서 패혈증이 진행되는 원인은 아직도 확실하지는 않지만 면역학적인 변화에 깊은 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 특히 세포 면역학적인 연구의 진행으로 감염과 임파구간의 상관 관계가 밝혀지고 있고 T-임파구와 subset인 T-helper, T-suppressor와 B-lymphocyte 등의 변화를 수상 후 수일 또는 수주간 관찰한 결과는 많이 보고되고 있으나 아직 정확한 결론을 얻지 못하고 있는 실정이다. 이러한 결과는 대부분 실험 동물을 이용하여 연구하고 있으며 거의 심한 화상을 이용하여 세포 면역의 변화를 관찰하고 있으며 임상적인 결과는 비교적 드문 편이다. 외상 환자에서 면역학적 기능 저하가 있는 무반응(anergy)상태의 경우 Bacterial chemotaxis 기능이 떨어져 약 20%에서 패혈증을 보인다고 보고한 이래 화상 환자, 심한 외상 환자 등에서 수상 수일만에 최대의 면역억제가 보이고 일주일에 정상에 가까워지며 수 주 일간 느린 속도로 회복된다고 보고되고 있다^{9,10,25,27,31,33)}. 이러한 T임파구와 subset의 변화도 심한 화상이나 외상인 경우에 관찰되며 가벼운 화상이나 외상인 경우에는 관찰되지 않고 있다^{23,25,26,31)}.

외상 환자에서의 면역학적 변화는 세포 면역학적인 관점으로만 설명하기 힘든 복잡한 변화를 보여 최근에는 이러한 변화를 유도하는 각종 interleukin, prostaglandin(PGE2), monocyte, mediator 등에 관한 연구가 진행되고 있으나 복잡한 상관관계로 아직 명확한 설명이 되지 않고 있다^{3,12,14,15,20)}. 최근 세포 면역학적 분석에 monoclonal antibody 종류인 cluster design(CD)의 개발과 flowcytometry의 응용으로 비교적 간편하면서도 정확한 분석을 할 수 있게 되었다^{4,6,16)}.

이러한 연구 결과를 토대로 다발성 손상 환자를 대상으로 외상의 심한 정도에 따라 환자를 분류하여 세포 면역학적인 변화와의 상관 관계를 비교 관찰함으로써 외상의 정도가 면역 기능에 미치는 영향을 분석하기 위하여 임상적인 실험을 진행하였다.

II. 대상 및 방법

전향적인 방법으로 1992년 5월부터 1994년 8월까지 영동 세브란스 병원 응급실로 내원한 다발성 손상 환자 중에서 입원하였던 환자를 대상으로 Injury severity score(ISS)를 AIS-90을 기초로 작성한 후 ISS 15미만은 mild군, 15이상 25미만은 moderate군, 25이상 severe군으로 하여 각 군에 10명씩 완전한 결과가 작성될 때까지 계속하였다. 환자의 혈액은 응급실 도착 당시와 수상 2일, 4일, 8일 네 차례에 걸쳐 4.5ml씩 heparinized tube에 채취하였다. 이중 4차례의 채혈이 진행되지 못하거나 면역 기능에 변화가 예측되는 Dexamethasone이나 항암 면역 억제 요법을 사용한 환자, 심한 두부 외상 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 정상 대조군은 20명의 건강한 의사 간호사를 대상으로 1회 채혈하였다(Table 1).

임파구 분리 및 염색은 lysing solution method

Table 1. 정상 대조 군에서의 Monoclonal antibodies

Monoclonal antibody	Antigen/cell type	Control level(%)*
CD3	Total T-lymphocyte	65.14±9.67
CD4	T-helper cell	38.83±8.12
CD8	T-suppressor cell	28.51±5.41
CD19	Total B-lymphocyte	13.07±3.09

* Gated mean±standard deviation

Table 2. Lysing solution method

1. Place 20μl simultest monoclonal antibodies
2. Add 100μl anticoagulated whole blood & vortex at low speed for 3 second
3. Incubation at room temperature for 15 min.
4. Add 2ml FACS lysing solution & vortex at low speed for 3 second
5. Incubation for 10 min. for light protection
6. Centrifuge at 300 x g for 5 min.
7. Aspiration supernatant ; leave approximately 50μl of fluid
8. Add 3 ml PBS with azide & vortex at low speed for 3 second
9. Centrifuge at 250 x g for 5 min.
10. Aspiration supernatant ; leave approximately 50μl of fluid
11. Add 0.3-0.5 ml of 1% paraformaldehyde and immediately vortex
12. Analysis or store in the dark at 2 - 8℃

Table 3. 다발성 손상 환자의 분포

총 환자수	30	
평균 연령(세)	42.16(연령 범위 2 - 84)	
성별(남:여)	21:9	
손상 원인		
교통사고	20	운전자 7 동승자 5 행인 8
낙상 사고	7	
자 차	3	
평균 Injury severity score	21.4 (범위 8 - 54)	
Mild (ISS 15 미만)		10.3
Moderate (ISS 15이상 25미만)		19.1
Severe (ISS 25 이상)		34.9

(Table 2)와 이중 항체로 시판되고 있는 monoclonal antibody(Becton-Dickinson 제품)인 CD3(T-cell), CD4(T-helper), CD8(T-suppressor), CD19(B-cell)를 이용하였다. 이중CD3, CD4는 fluorescein isothiocyanate(FITC)를 CD8, CD19는 phycoerythrin(PE) 염색법으로 하고 cell count는 flowcytometry(FACStar plus, Becton-Dickinson사 제품)로 파장 530nm, 585nm를 이용하였다.

III. 결 과

다발성 손상 환자로서 응급실에 내원하여 입원하

였던 환자로 응급실에서 AIS-90을 이용하여 일차 ISS scoring을 하였으며 최종 퇴원 시 수정하였다. 실험 군의 환자 특성은 표 3과 같고 사망 환자는 없었다. 외상 환자의 첫 번째 체혈은 응급실 도착 1시간 이내에 채취하였으며 이 샘플은 가능한 한 24시간 이내에 임파구를 분리하고 CD stain후 flow cytometry로 측정하였고 부득이한 경우에는 이보다 장시간을 요하는 경우도 있었지만 모두 48시간 이내에 측정을 끝내었다. 이러한 지연은 결과에 별다른 영향을 끼치지 않았을 것으로 보였다. 본 실험에서도 몇 차례 같은 샘플을 24시간 사이를 두고 측정해 보았지만 측정치는 별 차이가 없었고 Acid citrate

dextrose(ACD)를 이용한 혈액 보관에도 48시간까지는 측정에 큰 영향이 없다고 알려져 있다¹⁶⁾.

T-cell 과 subset의 측정에서 total T-lymphocyte, T-helper, T-suppressor등 T-cell 종류는 모두 통계학적으로 의의를 갖는($P<0.01$) 감소 현상을 보였다. 그러나 B-lymphocyte는 오히려 증가 현상을 보였다. 수상 후 1, 2, 4, 8일째의 total T-lymphocyte의 변화는 mild군(ISS 15미만)과 moderate군(ISS 15-25)군에 비하여 severe군(ISS 25이상)은 심한 감소 현상을 보였고 전체 군에서 2일째에 가장 많은 감소 현상을 보였고 8일째에는 정상 대조 군에 근접하였다. 정상 대조 군에 대한 통계학적 의의는 mild군($P<0.01$)과 severe군($P<0.001$)은 의의가 있었으나 moderate군은 의의가 없었다. 또한 moderate 군에 비하여 mild군에서 더 심한 감소 현상을 보였으나 통계학적 의의는 없었다(Fig. 1). T-helper cell의 관찰에서는 초기에 가장 심한 감소 현상을 보이고 수상 후 2, 4, 8일째 계속적으로 증가하여 정상 대조 군에 가까워지는 양상을 보였다. 초기에는 severe군만이 의의 있게 감소하였고 전체적인 관찰에서 mild군과 moderate군은 비슷한 변화를 보였다(Fig. 2). T-suppressor cell의 관찰에서 severe군은 수상 후 계속적으로 의의 있는($P<0.01$) 감소 현상을

보였으나 moderate군은 수상 후 4, 8일째에 오히려 정상 군보다 증가되어 있는 양상을 보였으나 통계학적 의의는 없었다(Fig. 3). Total T-lymphocyte, T-helper, T-suppressor 등 T-cell의 전반적인 비교에서 severe군은 모두 심한 감소 현상을 보인 반면 moderate군 보다 mild군이 더 심한 감소를 보였다.

B-lymphocyte의 관찰에서는 전반적으로 정상 대조 군보다 증가된 양상을 보였으며 수상 2일 후부터 severe군이 가장 증가된 양상을 보였으며 4일째 이후 severe군, mild군, moderate군 순서로 증가된 변화를 보였다(Fig. 4).

IV. 요약

- 1) 세포 면역 체계중 T-cell과 그 subset는 전체적으로 양적인 감소 현상을 보이고 B-cell은 증가 현상을 보이며 수상 8일에 거의 정상에 가까워 졌다.
- 2) 수상 2일에 T-cell과 그 subset가 가장 심하게 감소하였다.
- 3) ISS치가 25이상인 심한 외상 환자 군에서 T-cell과 그 subset가 양적으로 가장 심하게 감소하

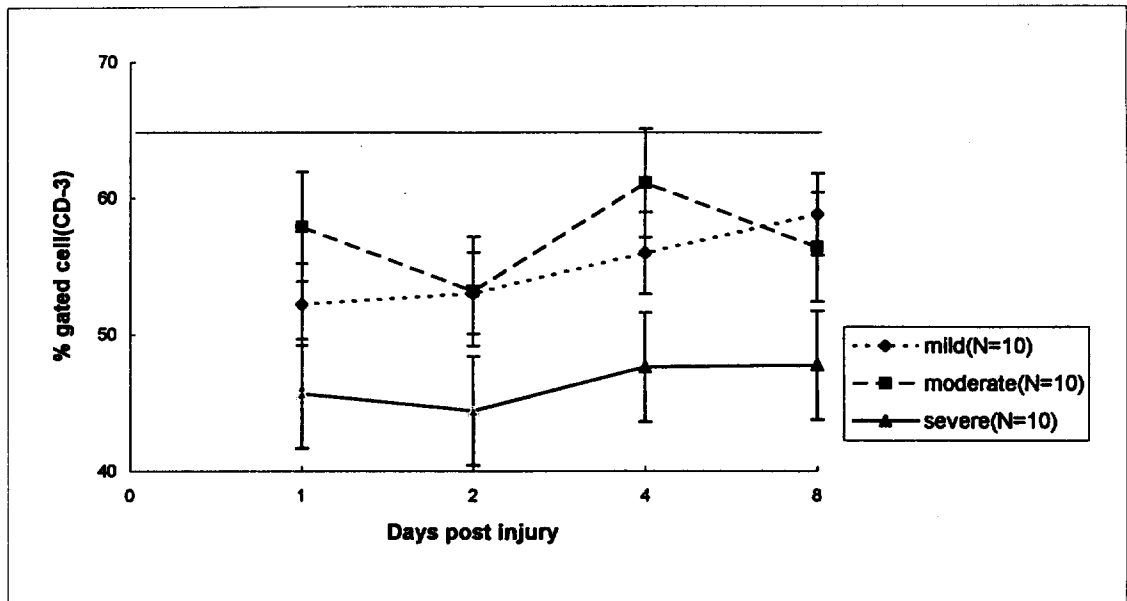


Fig. 1. Post injured changes of total T-lymphocyte(control=65.14%, N=20)

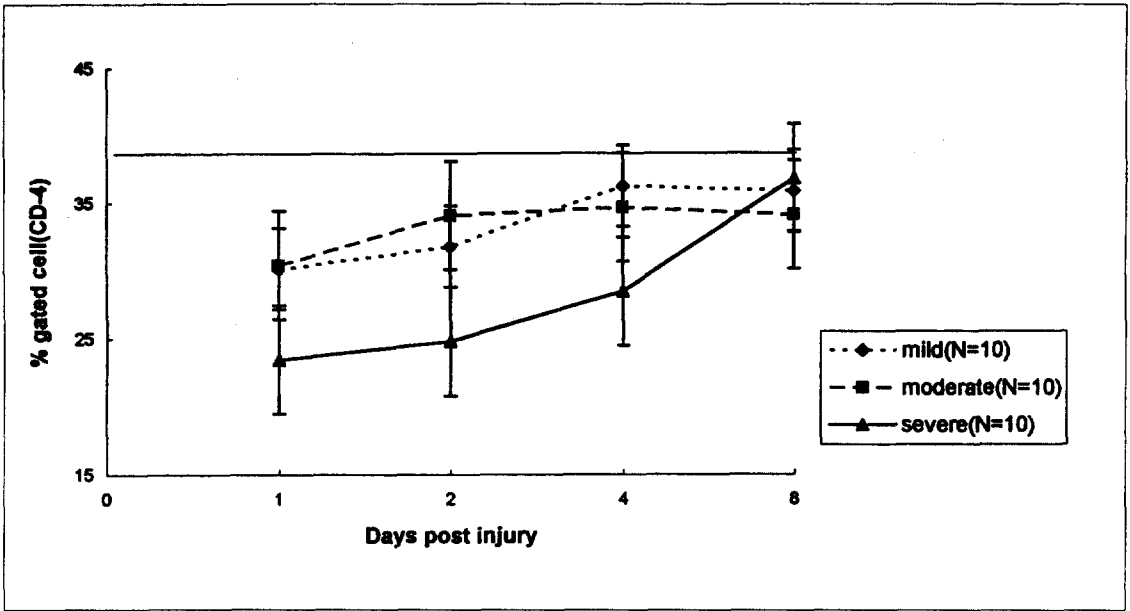


Fig. 2. Post injured changes of total T-helper(control=38.84%, N=20)

었다.

4) ISS치가 15 미만인 외상 환자에서 ISS가 15이상 25미만인 경우보다 T-cell과 그 subset가 양적으로 심한 감소 현상을 보였다.

5) B-cell은 ISS치가 25 이상인 경우 수상 4일 이후에 양적으로 급격히 증가하였다.

외상 환자에 있어서 세포 면역학적인 변화는 외상의 정도나 개인의 면역능에 따라 반응 정도가 상당한 차이를 보이는 것으로 보이며 인체 내의 면역 체계의 반응 정도도 복합적 방어 요인에 기인한다는 것을 기초로 하여 다음과 같은 추론을 할 수 있다. 첫째 각종 t-cell 과 subset인 t-helper, t-supp-

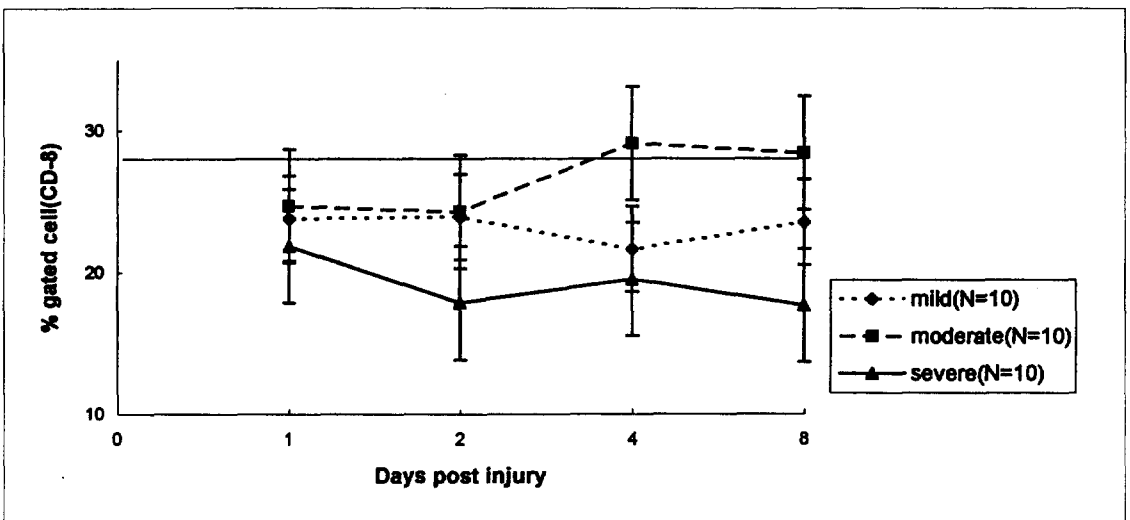


Fig. 3. Post injured changes of total T-suppressor(control=28.51%, N=20)

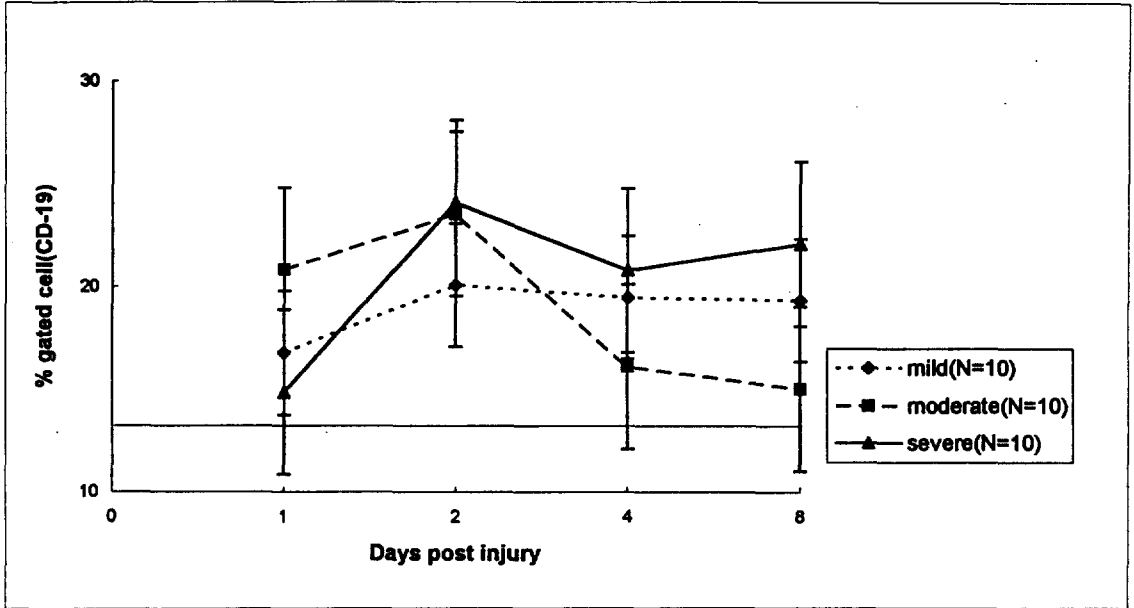


Fig. 4. Post injured changes of total B-lymphocyte(control=13.07%, N=20)

ressor 및 B-cell에 영향을 미치는 요소가 외상의 정도에 따라 다소 차이가 있어 심한 외상에서 T-cell과 그 subset의 감소가 더 오랫동안 지속된다. 둘째 외상의 정도가 가벼운 경우와 심한 환자에서의 면역 기전이 다소 다른 기전에 의하여 작동되며 가벼운 외상과 심한 외상에 따라 biphasic한 변화를 보인다. 셋째 심한 외상의 경우 T-cell보다 B-cell이 더욱 심한 양적 변화를 보인다.

V. 고 찰

다발성 외상 환자의 사망률은 높은 수준의 의료 기술에도 불구하고 아직도 높은 상태이며 특히 수상 받은 시점에서 많은 시간이 경과한 후에 일어나는 사망은 예측이 어려운 것으로 되어 있다. 이러한 이유를 설명하기 위하여 많은 실험을 계속하고 있으나 명확한 설명이 되지 않고 있다. 다만 패혈증이 진행되고 이 패혈증은 외상 환자의 면역 기능의 저하가 원인이 되어 일어날 것으로 보고 있다. 외상 환자의 전체적인 면역 기능을 나타내는 피내 반응 검사에서 무반응(nergy) 상태가 관찰된 이후 외상 환자의 사망 원인이 면역 기능의 저하로 인한 패혈증이 진행

되어 일어날 것이라고 추정하였다^{2,10,11,23}. 현재 면역 기능에 대한 연구가 진행되어 부분적으로는 많이 밝혀져 있고 환자의 면역 기능을 나타내는 여러 인체 물질을 크게 두 가지로 분류하고 있다. Immunoglobulin, interleukin, prostaglandin과 같은 각종 mediator 등의 humoral component와 monocyte, macrophage, leukocyte 같은 cellular component로 나누고 있다. 이러한 두 가지 component는 직접 또는 간접으로 면역 반응에 관련이 있으며 서로 상호 보완 또는 억제 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 이러한 현상을 설명하는 과정으로는 monocyte가 없이 T-cell에서 lymphocyte migration inhibitory factor(LIF)와 같은 lymphokine의 생성되지 않으며 interleukin 1(IL 1)을 투여하면 monocyte의 도움 없이 T-cell에서 lymphokine이 생성된다고 밝힌 논문이나^{3,12} 외상으로 인하여 lymphokine계의 변화를 일으키고 이것은 Interleukin 2(IL 2), interferon- γ (INF- γ), prostaglandin E2 (PGE2)와 같은 mediator의 변화를 유도하여 세포 면역의 기능을 증가 또는 감소시키는 복합적인 변화로 진행되는 것으로 밝힌 논문들이 있다^{11,14,15}. 즉 humoral component도 cellular component에서 생성되거나

생성을 유도한다는 것으로 상호 깊은 관련이 있다는 것이다.

외상 환자의 경우 모든 면역 체계가 단순히 감염을 억제하기만 하는 것이 아니라 감염을 진행시키기도 한다는 것이다. 감염을 진행시키는 외상 환자의 수상 초기의 면역 기능의 변화 중 현재까지 밝혀져 있는 것은 immunoglobulin M은 화상 후 세포 면역에 변화를 유도하여 감염이 진행되게 하는 역할이 있다고 하며³⁴⁾, 감염이 진행되는 동안 백혈구의 chemotactic deactivation이 있기 전에 complement 5a가 chemoattractant로 작용하여 백혈구의 기능이 이상을 일으킨다고 하였다³²⁾. 외상 환자에서 수상 후 면역 체계가 작용함에도 불구하고 감염이 다양하게 진행되는 것으로 보아 감염의 진행도 신체를 보호하기 위한 일종의 변화로 추측하고 있다. 또한 수상 초기에 세포 면역 기능의 저하는 자극에 의한 능동적인 변화가 아니라 혈액으로부터 조직으로의 재 분포에 의한 감소로 추측하고 있다²⁴⁾. 특히 항암 요법이나 장기 이식 등으로 밝혀진 면역 체계로 인하여 최근에는 외상 환자에서 수상 후 초기 변화 중 세포 면역 체계의 변화에 관심이 고조되고 있다. 그러나 외상의 정도나 개개인의 면역 기능의 차이로 객관적인 결과를 유도하기는 아직도 많은 사실을 밝혀야만 할 것으로 보인다.

세포 면역학적인 기능의 변화에 대한 별도의 연구도 많이 진행되어 있어 수상 초기 2-3일 내에 최소치를 보이는 기능 저하를 보이며 7-8일째에 거의 정상에 가까워지거나 완전히 회복하려면 수주일 또는 수개월이 걸리는 것으로 알려져 있다^{9,23,25,27,33)}. 그러나 대부분의 동물실험이나 임상 결과에서 외상이 심하여 생명이 위협할 정도인 경우에만 세포 면역 기능의 저하를 보였다^{9,21,25,26,31)}. 또한 각 개개인의 경우도 조직이나 기관에 따라 세포 면역 기능의 변화도 다른 것으로 관찰되어 명확하게 변화하는 과정을 예측하기 어려운 상태이다^{5,27)}. T-suppressor는 T-cell의 기능을 억제하는 것으로 알려져 있지만 수상 초기에 T-lymphocyte의 변화가 나타날 만큼 심한 세포 면역 기능의 변화가 진행되에도 불구하고 T-cell subset중 T-suppressor의 별 변화를 보이지 않을 수도 있다^{11,17,21,26,29)}. T-helper 세포의 경우에도 T-suppressor와 마찬가지로 수상 초기에 양적 변

화가 적지만 T-suppressor 보다 세포 면역 기능의 저하와 관계가 깊은 것으로 알려져 있다^{25,26,27)}. B-lymphocyte의 변화는 대부분의 실험에서 T-cell과는 다른 양상을 보이며 서로 반대적인 작용 기전이 있을 것으로 추측되며 외상 자체로 인한 직접적인 억제를 받는 것으로 알려져 있다^{27,30,31)}. 외상 후 감염증의 진행이 세포 면역 기능으로 단순하게 설명이 되지 않으며 외상 정도가 심한 경우에만 세포 면역 기능이 저하되어 패혈증이 진행되는 것으로만 추측하고 있다.

외상에 대한 객관적인 기준을 얻기 위하여 현재 trauma score(TS) revised trauma score(RTS) trauma score revised injury severity score(TRISS), pediatric trauma score(PTS)등 여러 가지 기준을 사용하고 있으나 아직도 적용에 많은 문제점을 갖고 있다^{7,18,22)}. 그 중에서 아직 개선의 여지가 있지만 injury severity score(ISS)가 외상 환자의 수상 정도를 파악하는 기본이 되는 해부학적 판정 법으로 알려져 있다^{1,19)}. ISS치가 높으면 외상의 정도가 심하다든지 패혈증으로 인한 사망률이 상승하는 것으로 알려져 있다. ISS치가 15 이상이면 생명에 위협을 받을 수 있다든지 24이상 증가하면 평가치가 증가할수록 급격히 사망 환자가 증가한다고 알려져 있다^{7,8,22)}. 그러나 세포 면역 기능과 외상 정도를 비교한 논문은 거의 없으며 다만 화상이 전신의 40퍼센트 이상이거나 ISS치가 22이상 일 때 세포 면역 기능이 떨어지는 것으로 알려져 있다^{7,23)}. 그 외에도 심한 두부 손상 환자이거나 면역 억제 환자의 경우 외상 후 세포 면역 기능의 변화가 외상이 심함에도 불구하고 이를 반영하여 기능 저하가 되지 않는 것으로 알려져 있다^{20,28)}. 그래서 본 연구에서는 ISS치와 세포 면역 기능과의 상관관계를 측정해 보았으며 심한 두부 손상 환자와 steroid제제나 항암 요법 중인 경우는 실험에서 제외하였다.

이상의 문헌 고찰과 실험결과를 요약하면 T-cell과 subset는 외상에 의하여 억제 또는 감소 현상을 보이며 양적으로 초기 수일 내에 가장 심하게 감소되고 일주일이면 거의 정상에 가까워지지만 ISS치가 25 이상인 심한 외상이 있으면 감소 현상이 더 장기화할 수 있을 것으로 보였다. 또한 ISS가 15 미만인 가벼운 외상 환자의 경우에 ISS치가 15 이상 25 미

만의 경우보다 더 심한 억제 현상을 보이는 것으로 보아 가벼운 외상에도 세포 면역 체계에는 변화가 진행되며 이는 심한 외상 환자와 또 다른 기전으로 면역계에 영향을 끼치는 것으로 추정되었다. 즉 면역 체계에 외상으로 인한 직접적인 영향은 biphasic한 작용이 있을 것으로 추측되었다. B-cell의 경우에는 오히려 세포 면역 기능의 증가나 양적 증가 현상을 보였으며 ISS치가 25 이상인 경우 4일과 8일에 급격히 증가하는 것으로 보아 보다 빠르고 민감하게 변화를 받을 수 있는 세포 면역 체계로 추측되었다. 이상과 같은 추측을 확인하기 위하여 모든 외상 환자를 대상으로 실험 군을 늘려 검사를 하여야 할 것으로 보이며 8일 이후에도 계속적으로 추적하고 또한 그 결과에 영향을 미칠 수 있는 환자의 전신 혈액량 또는 출혈량, 임파구 수의 변화, 폐혈종 등의 요소를 감안한 실험이 추가되어야 할 것으로 보인다.

References

1. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, et al : *The injury severity score : A method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care* *J Trauma*, 14:187-196, 1974
2. Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, Lewis FR, Trunkey DD: *Epidermiology of trauma deaths. The Amer J of Surgery*. 140:144-150, 1980
3. Bendtzen K, Petersen J : *Role of monocytes/macrophages and interleukin 1 in antigen-induced human lymphokine production. Cellular immunology* 83, 101-106, 1983
4. Bogh LD, Duling TA : *Flowcytometry instrumentation in research and clinical laboratories. Clin. Laboratory Science* 6(3):167-173, 1993
5. Burleson DG, Mason AD Jr, Pruitt B A : *Lymphoid subpopulation changes after thermal injury and thermal injury with infection in an experimental model. Ann Surg* 207(2):208-212, 1988
6. Byers CD : *Clinical application of flow cytometry. Laboratory Science* 6(3):174-176, 1993
7. Cayten CG, Stahl WM, Murphy JG, Agarwal N, Byrne W : *Limitation of the TRISS method for interhospital comparison : A multihospital study. J Trauma*, 31(4):471-482, 1991
8. Cheadle WG, Wilson M, Hershman MJ, Bergamini D, Richardson JD, Polk HC : *Comparison of trauma assessment scores and their use in prediction of infection and death* *Ann Surg* 209(5):541-546, 1989
9. Cheadle WG, Pemberton M, Robinson D, Livingston DH, Rodriguez JL, Polk HC: *Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis. J Trauma* 35(6):844-849,1993
10. Christou NV, Meakins JL : *Phagocytic and bacterial functions of polymorphonuclear neutrophils from anergic surgical patients. Canadian J Sur* 25(4): 444-448, 1982
11. Cioffit WG, Burleson DG, Pruitt BA : *Leukocyte responses to injury. Arch Surg* 128:1260-1267, 1993
12. Durum SK, Muegge K, Aiello F, Takacs L : *The relation between T cells and interleukin 1. Immune consequences of trauma, shock and sepsis. Eds Faist/Ninnemann/Green Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp 69-77, 1989*
13. Eichelberg MR, Gotschall C, Bowman L, Mangubat EA, Lowenstein AD : *Comparison of the trauma score, the revised trauma score, and the pediatric trauma score. Ann Emer. Med* 18(10): 1053-1058, 1989
14. Faist E, Mewes A, Baker CC, Strasser T, Alkan SS, Rieber P, Herberer G. : *Prostaglandin E2 (PGE2)-dependent suppression of interleukin α (IL-2) production in patients with major trauma. J trauma* 27(8): 837-848, 1987
15. Faist E, Ertel W, Mewes A, Alkan S, Waiz A, Strasser T : *Trauma-induced alteration of the lymphokine cascade. Immune consequences of trauma, shock and sepsis. Eds Faist/Ninnemann/Green Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp 80-94, 1989*

16. Goetzman EA : *Flow cytometry: Basic concepts and clinical applications in immunodiagnosics. Laboratory Science* 6(3):177-182, 1993
17. Gough DB, Jordan A, Collins K, Mannick JA, Rodrik ML : *Suppressor T-cell levels are unreliable indicators of the impaired immune response following thermal injury J Trauma* 32(6):677-682, 1992
18. Kaufmann CR, Maier RV, Kaufmann EJ, Rivara FP, Carrico CJ : *Validity of applying adult TRISS analysis to injured children. J Trauma*, 31(5): 691-698, 1991
19. Knopp R, Yanagi A, Kallsen G, Doehring L : *Mechanism of injury and anatomic injury as criteria for prehospital trauma triage. Ann of Emer. Med* 17(9):895-902, 1988
20. Miller-Graziano CL, Fink M, Wu JY, Szabo G, Kodus K : *Mechanism of altered monocyte prostaglandin E2 production in severely injured patients. Arch Surg* 123:293-299, 1988
21. Muster AW : *Post-traumatic immunosuppression is due to activation of suppressor T-cells. Lancet*, 1:1329-1335, 1976
22. Nayduch DA, Moylan J, Rutledge R, Baker CC et al.: *Comparison of the ability of adult and pediatric trauma scores to predict outcome following major trauma. J Trauma*, 31(4):452- 458,1991
23. Ninnenemann JL : *The immune consequences of trauma: An overview. Immune consequences of trauma, shock and sepsis. Eds Faist/Ninnemann/ Green Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp 3-8, 1989*
24. Olszewski WL, Grzelak I : *Trauma : Immune deficiency, immune suppression, or just immune cell redistribution ? Immune consequences of trauma, shock and sepsis. Eds Faist/Ninnemann/ Green Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp 9-15, 1989*
25. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, McIrvine A, Rodrick ML, Demling RH, Nannick JA : *Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. J Trauma*, 24(10):869-875, 1984
26. O'Mahoney JB, Wood JJ, Rodrick ML, Mannick JA : *Changes in T-lymphocyte subsets following injury. Ann Surg* 202(5):580-586, 1985
27. Organ BC, Antonacci AC, Chiao J, et al : *Changes in lymphocyte number and phenotype in seven lymphoid compartments after thermal injury. Ann Surg* 210(1):78-89, 1989
28. Quattrocchi KB, Miller CH, Wagner FC, De-Nardo SJ, et al : *Cell-mediated immunity in severely head-injured patients : the role of suppressor lymphocytes and serum factors. J Neurosurg.* 77:694-699, 1992
29. Reinherz EL, Schlossman SF : *Regulation of the immune response inducer and suppressor T lymphocyte subsets in human beings. New Engl J Med* 303:370-375, 1980
30. Richter M, Jodouin CA, Moher D, Barron p : *Immunologic defects following trauma : A delay in immunoglobulin synthesis by cultured B cells following traumatic accidents but not elective surgery. J Trauma* 30(5):590-596, 1990
31. Schluter B, Konig W, Koller M, Erbs G, Muller FE : *Differential regulation of T-lymphocyte and B-lymphocyte activation in severely burned patients. J Trauma* 31(2):239-246, 1991
32. Solomkin JS, Jenkins MK, Nelson RD, Chenoweth D, Simmons RL : *Neutrophil dysfunction in sepsis. II. Evidence for the role of complement activation products in cellular deactivation. Surgery* 90(2):319-327, 1981
33. Suzuki F, Pollard RB : *Suppressor cells generated in mice late after thermal injury. J Trauma* 27(4):379-383, 1987
34. Tabata T, Meyer AA : *Effects of burn injury on class-specific B-cell population and immunoglobulin synthesis in mice. J trauma*. 35(5):750-755, 1993