

# 일산화탄소중독 수태백서의 자궁내 착상위치가 태자의 발육에 미치는 영향\*

서울대학교 의과대학 예방의학교실

조 수 헌·최 장 석\*\*·윤 덕 로

=Abstract=

## Influence of Intrauterine Position on Fetal Weight in Albino Rats Exposed to Carbon Monoxide

Soo-Hun Cho, Jang Seok Choi and Dork Ro Yun

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Fetal weight data from 84 litters of Sprague-Dawley rats were statistically analyzed for the effect of position in the uterine horn on fetal weight. The standard score obtained from the mean weight and standard deviation of all fetuses in a uterine horn were studied for position effect.

In control group, the heaviest fetus occupied the middle position with a progressive decrease in weights toward the ovarian and cervical ends of the horn. But the effect related to position for the fetal weight was not statistically significant.

In contrast, rats acutely or chronically exposed to carbon monoxide showed statistically significant positional differences of fetal weight within the uterine horns. The findings that the intrauterine position effect on fetal weight which is not significant in control group may act one of confounders at the situation of transplacental toxicological studies.

### I. 서 론

약물 또는 有害가스등 毒性物質이 임신과 임신귀결에 미치는 영향을 추구하고자 시행하는 실험적 연구에서는 흔히 태자 혹은 産仔(litter)의 체중이 종속변수로 사용되고 있다.

이러한 특성실험의 실험동물로서 백서, 생쥐, guinea pig 등 쥐목(rodentia)에 속하는 동물은 人間

과 비슷한 잡식성의 식습관, 연령에 비해 빠른 성장속도, 비교적 짧은 수태기간 등으로 기형학 또는 經胎盤性毒學(transplacental toxicology)실험에 선호되는 실험동물이다. 그러나 추구하고자 하는 요인에 의한 임신귀결을 인간에게 적용함에 있어서는 원천적으로 種의 차이에서 오는 영향과 더불어 영장류의 單胎동물과 다른 多胎동물이 갖는 子宮內的인 영향을 고려하여야 한다. 즉 태자의 체중은 자궁내적 요인으로서 자궁내 태자의 着床위치, 受胎產物의 數등이 관여되는 것으로 생각되기 때문이다<sup>1-6)</sup>.

이러한 자궁내적요인이 개개의 태자의 성장에 어떠한 영향을 주고 있는가에 대하여는 연구자에 따라 다른 견해를 보이고 있는데, Eckstein 등(1955)<sup>7)</sup>은 gui-

\* 이 논문은 1983년도 서울대학교병원 특진연구비 및 1985년도 재단법인 인제연구장학재단의 연구비 보조에 의한 것임.

\*\* 인제대학교 의과대학

nea pig에서 태자의 착상부위가 자궁에 분포하는 혈관의 기시부 즉 子宮角의 양단에 위치한 태자의 성장이 자궁의 중앙부위에 위치한 태자보다 양호함을 관찰하여 血力動學說(hemodynamic theory)을 주장한 바 있으며, McLaren과 Michie(1959)<sup>8)</sup>는 superpregnant mice를 이용한 실험을 통해 Eckstein의 혈역동학설을 생쥐에까지 확대 적용하였다.

생쥐에게서 관찰되는 대부분의 생리적 현상이 백서에 그대로 적용되었듯이 자궁내의 혈역동학설이 백서에서도 그대로 적용되는가에 대해서는 연구자에 따라 다른 견해를 보이고 있는데, Barr 등(1969)<sup>9)</sup>은 임신백서에서 자궁각의 양단부위보다는 오히려 중앙부위에 위치한 태자의 체중이 더 무거운 것을 보고하였으며, Norman 등(1979)<sup>10)</sup>은 같은 자궁각의 끝부분이라도 膣端(vaginal end)쪽에 위치한 태자의 체중이 卵巢端(ovarian end)에 위치한 태자보다 우위에 있음을 관찰하였다.

Barr와 Brent(1970)<sup>11)</sup>는 자궁각내 태자위치가 태자에 미치는 영향을 구명하기 위하여 자궁각내에 혈액을 공급하는 혈관을 결찰한 후 태자체중을 분석한 결과, 자궁각내 태자위치가 따른 성장속도는 다태동물의 종류에 따라 다르며, 백서에 있어서 최소한 혈역동학적 요인은 크게 작용하지 않으며 이외의 다른 미지의 요인이 있을 것으로 주장하였다.

일산화탄소(이하 CO로 약칭) 중독이 태자의 성장발육에 미치는 영향은 Breslau(1859), Freund(1859) 이래 여러 연구자들에 의해 임신의 위해요인으로 작용한다는 사실이 보고된 바 있으며, 그 기전으로는 태반을 통과한 CO가 태아혈액내에서 혈색소와 결합하여 carboxyhemoglobin (이하 HbCO)를 형성함으로써 야기되는 화학적저산소증(chemical hypoxia)이 유력시되고 있다.<sup>12~17)</sup>

이에 저자는 논란의 대상이 되고 있는 백서의 자궁내위치가 태자의 출생시 체중에 미치는 영향을 관찰함과 동시에 急·慢性 CO폭로를 통하여 화학적저산소증을 유발시켰을 때 이러한 자궁외적 요인이 內在하는 자궁내적 요인에 대하여 태자에 어떠한 영향을 미치는가를 알아보기 위하여 다음과 같은 실험을 시도하였다.

## II. 실험 방법

수태경험이 없는 Sprague-Dawley 계의 雌白鼠를 6~12주간 동일한 조건에서 사육하여 체중이 230~250g에 이른 후 교배시켰다. 발정이 확인되면 오후 8시경

Table 1. Experimental groups by conditions

Conditions	Groups		
	Control	Acute CO Exposure	Chronic CO Exposure
No. of Rats	28	24	32
Concentration of CO	—	5,000 ppm	500 ppm
Duration of Exposure	—	20 min, single	1 hr., daily
Pregnancy Day of Exposure	—	11th	1st~20th

雌白鼠와 합사시켜 다음날 아침 膣口에서 膣栓(vaginal plug) 생성여부를 관찰하였으며, 질전의 생성과이의 도말표본검사에서 정자가 확인되면 이날을 수태제 1일로 정하였다(Waynforth HB)<sup>18)</sup>.

실험군은 수태기간중 CO폭로정도에 따라 급성 CO폭로군, 만성 CO폭로군 그리고 대조군으로 하였다 (Table 1).

급성 CO폭로군의 폭로조건은 일시적인 혼수상태에 빠지나 사망할 확률이 낮고 대기호흡으로도 자연회복될 수 있는 조건으로 조등(1982)<sup>19)</sup>의 보고를 참조하여 CO농도 및 폭로시간을 각각 5,000 ppm, 20분간으로 하였으며, 수태기간중 CO폭로시키는 Wilson(1959)<sup>19)</sup>, 송등(1977)<sup>14)</sup>, 조등(1978)<sup>15)</sup>의 보고를 참고로 하여 임신손모위험이 가장 높은 임신 제11일 즉 胚胎期(embryonic period)가 끝나는 시기로 정하였다.

만성 CO폭로군은 수태제 1일부터 수태제 20일까지의 수태기간중 매일 1시간씩 500 ppm의 CO에 폭로시켰는데, 폭로농도는 조등(1978)<sup>15)</sup>의 보고에 따라 결정하였다.

대조군은 CO폭로의 모든 사육조건은 폭로군과 동일하게 하였다.

임신귀결의 관찰은 자연분만에정지전일(수태제 21일에 개복, 좌·우 자궁각을 각각 절개하여 Barr 등(1970)<sup>20)</sup>이 고안한 자궁각내 태자위치도(Fig. 1)에 따라 난소단에서부터 질단쪽으로 차례대로 생존태자의 위치를 결정하여 난소부(OV), 중앙부(M), 자궁경부(CX)의 표준생존태자를 정하였으며 각 태자의 체중을 10mg 단위까지 측정하였다. 이때 동일 자궁각내에 생존태자가 3마리미만일 경우에는 표본으로 취하지 않았으며, 좌·우 자궁각간에 産仔의 크기 및 평균태자체중의 차이가 없다는 보고들<sup>9~11)</sup>을 참고하여 좌·우 자궁각을 각각 독립된 표본으로 취하였다.

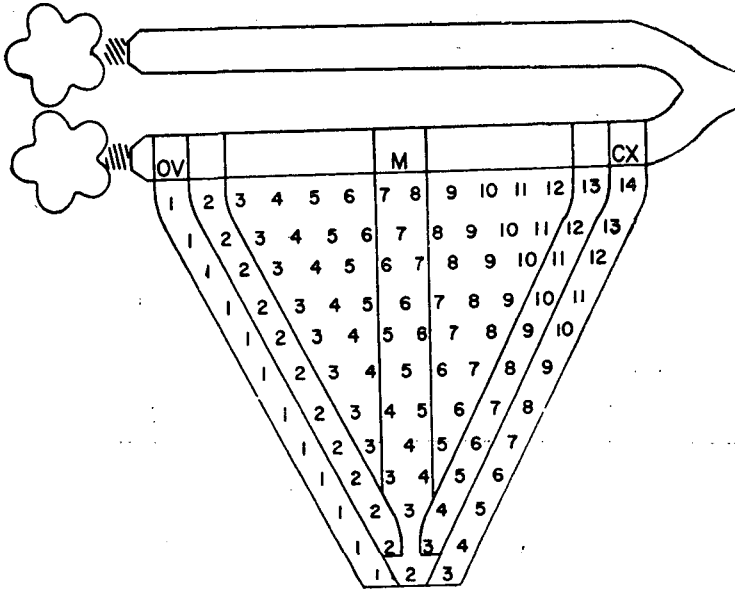


Fig. 1. Diagram depicting the basis of standard intrauterine position proposed by Barr et al(1970).  
(OV: ovarian M: middle CX: cervical)

태자의 체중에 攪亂變數(confounding variable)로 작용할 수 있는 모체의 체중, 산자의 크기(동일 자궁 또는 자궁각내의 수태수)에 따른 영향을 제거하기 위하여, 체중실측치를 사용하지 않고 같은 자궁각내 태자의 평균체중을 0으로 한 標準評點(standard score) 즉 Z-score를 산출하여 이를 3개 실험군에 적용, 분산분석법으로 통계처리하였다.

### III. 실험 성적

실험에 사용된 백서는 총 47마리로서 각 군별 태자 체중의 착상부위별 표준명점분포는 Table 2, Fig. 2와 같았다.

대조군의 경우 착상부위별 태자체중의 표준명점 평균치는 자궁중앙부가 +0.175로 가장 높았으며, 자궁경부가 -0.066, 그리고 난소부가 -0.362로 낮았으며 이들 3개 착상부위별 체중의 표준명점의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다( $F=3.049$ ,  $d.f.=83$ ,  $p>0.05$ ).

급성 CO 폭로군에서는 자궁중앙부에서의 표준명점 평균치가 +0.436으로 가장 높았으며, 자궁경부 -0.

113, 난소부위 -0.200의 순서로 이는 대조군과 비슷한 양상을 보였는데, 대조군과 달리 착상부위별 체중의 표준명점 차이는 통계적으로 유의하였다( $F=5.295$ ,  $d.f.=71$ ,  $p<0.01$ ).

만성 CO 폭로군에서는 급성 CO 폭로군에서와 같이 착상부위별 체중의 표준명점분포는 통계적으로는 유의한 차이를 나타내었으나( $F=5.069$ ,  $d.f.=95$ ,  $p<0.01$ ), 자궁경부의 표준명점평균치가 난소부보다 낮은 값을 나타내었다.

3개 군의 공통적인 특성으로 중앙부가 가장 높고 양단이 낮은 “^”형의 체중분포를 보여 주었다.

### IV. 고 찰

경태반성독성학 실험을 수행하는데 있어서 특히 다태동물의 출생시 체중을 종속변수로 사용하는 연구에서는 출생시 체중에 교란변수로 작용하는 변수들의 영향을 사전에 제거해야 함이 무엇보다도 신중히 고려되어야 할 사항이다. 다태동물의 출생시 체중에 영향을 주는 요인들은 이미 여러 연구자들에 의해 보고되어 있는데, Norman 과 Bruce(1979)<sup>10)</sup>는 이를 크게 자궁의

Table 2. Mean standard scores of fetal weight by intrauterine position

Group	Intrauterine Position	Standard Score(Z-Value)			Statistical Statistical
		No.	Mean	S.D.	
Control	Ovarian	28	-0.362	0.878	F=3.05, d.f.=83 NS
	Middle	28	+0.175	0.637	
	Cervical	28	-0.066	0.906	
Acute CO Exposure	Ovarian	24	-0.200	0.726	F=5.30, d.f.=71 p<0.01
	Middle	24	+0.436	0.608	
	Cervical	24	-0.113	0.848	
Chronic CO Exposure	Ovarian	32	-0.257	0.875	F=5.07, d.f.=95 p<0.01
	Middle	32	+0.236	0.604	
	Cervical	32	-0.385	0.952	

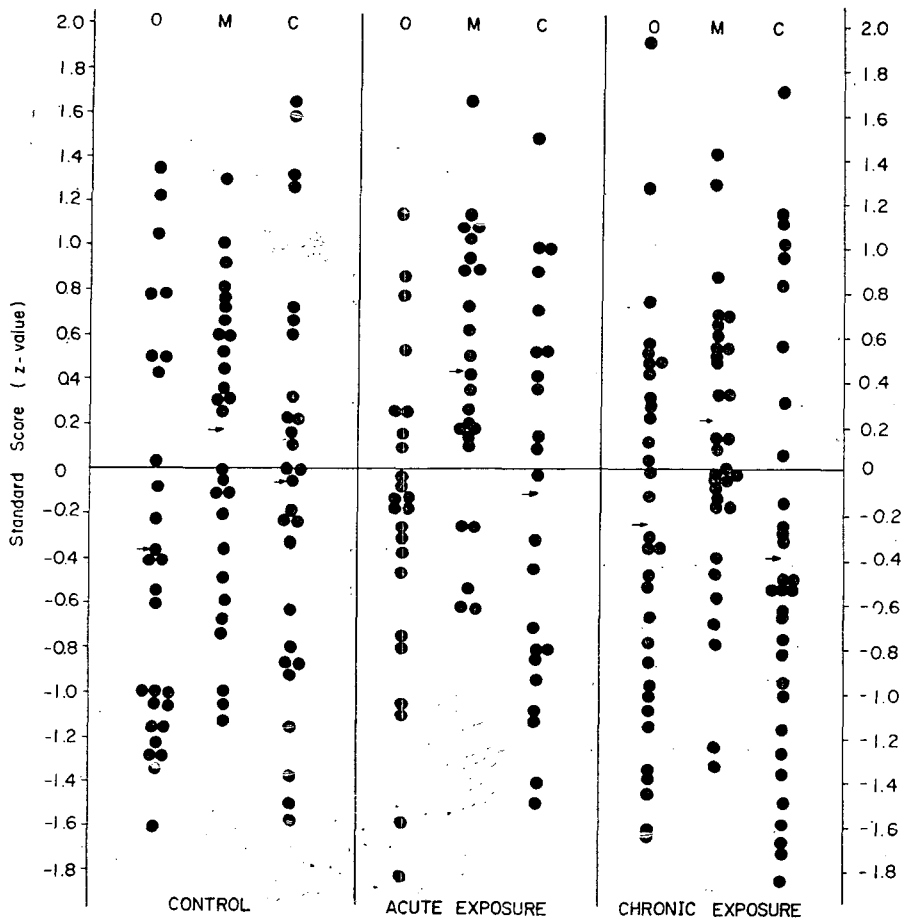


Fig. 2. Standard scores of fetal weight by intrauterine position (O: ovarian end M: middle C: cervical end "→": mean).

적요인과 자궁내적요인으로 대별하였다.

자궁외적요인으로는 種에 따른 개체의 유전적소인, 어미취의 영양상태, 체중, 연령과 초산여부, 그리고 계절요인 및 사육조건등을 들 수 있으며 자궁내적요인으로는 자궁내 착상위치, 生存産仔의 크기, 태자의 성 그리고 태반중량등이 거론되고 있다.<sup>4,7,8,10).</sup>

이들 교란변수들중에는 자궁외적 요인에 대하여는 사전에 그 영향을 실험계획의 신중한 설계 및 진행으로 제거할 수 있는 변수가 있지만 자궁내적요인들은 사전에 그 교란영향을 제거하기가 어렵기 때문에 경태반성독성학적 실험에서는 결과해석 및 결론유도의 논리성을 부여하기 위해서는 이에 대한 명확한 연구결과가 제시되어야 함이 필수적이라 하겠다. 이런 의미에서 교란변수중 자궁내 착상부위가 출생체중에 미치는 영향을 객관적으로 평가 가능하다면 우선적으로 연구되어야 될 과제라 생각된다.

자궁내 착상부위에 따른 태자발육의 차이가 있음은 guinea pig<sup>7)</sup>, 생쥐<sup>8)</sup>, 백서<sup>9~11,20)</sup> 그리고 가토<sup>21)</sup>등 다태동물에서 관찰되는 현상으로서 guinea pig을 이용한 Eckstein 등(1955)<sup>7)</sup>과 생쥐를 이용한 McLaren 등(1959)<sup>8)</sup>은 착상부위에 따른 자궁각에 공급하는 혈관의 해부학적 분포 차이에 착안하여 혈역동학설을 주장하였다. 이 학설에 의하면 생쥐나 guinea pig 등 쥐목에 속하는 동물의 자궁각은 복부대동맥과 장골동맥(iliac artery)에서 분지된 난소동맥과 자궁동맥으로 형성된 係蹄動脈(loop artery)에 의해 혈액을 공급받는데 이 경우 혈관의 起始部인 난소단 및 질단의 양단의 혈압이 높고 원적부인 중앙부는 상대적으로 낮기 때문에 상대적 허혈(relative ischemia)의 정도가 중앙부에서 더 심하여 태자발육에 필요한 영양공급량에 차이를 야기하여 결과적으로 자궁의 양단부위에 위치한 태자의 체중이 중앙부위의 태자체중보다 더 무거울 것으로 설명하고 있다.

그러나 Barr 등(1969, 1970)<sup>9,20)</sup>은 Wistar 백서를 이용한 실험에서 출생시 태자체중에 미치는 요인으로는 胚當産仔의 크기(litter size, 胎仔의 個數)보다는 자궁각(uterine horn)당 산자의 크기가 태자의 체중에 더 큰 영향을 미치며 동일자궁각내의 태자중에 유산으로 인한 흡수가 있는 경우에는 임신기간중 초기에 흡수가 일어날수록 생존태자의 평균체중이 무거워지며, 이러한 흡수현상은 인접 태자들에게만 부분적인 영향을 주기보다는 자궁각내의 전 생존태자에게 영향을 미치는 것으로 보고 하고 있다. 또한 태자의 착상부위별 출생시체중은 중앙부위에서 가장 무거운 것이 관찰됨을 통

하여 생쥐 또는 guinea pig을 이용한 실험에서 얻어진 혈역동학설이 백서에서도 적용될 수 있으리라는 Eckstein 등(1955)<sup>7)</sup> 및 McLaren 등(1959)<sup>8)</sup>의 견해를 부정하고 있다. 또한 Barr 와 Brent(1970)<sup>11)</sup>는 이를 실증적으로 규명하기 위하여 백서 자궁에 분포하는 혈관을 결찰하여 그 결과를 관찰한 바, 난소동맥을 결찰하였을 때 착상부위에 관계되지 않고 태자들의 전반적인 체중감소가 있었으나 정상상태에서 볼 수 있는 “ $\wedge$ ”형(중앙부가 양단보다 체중이 큰 현상)이 변화되지 않고 그대로 나타남을 들어 혈압의 차이에 따른 상대적 허혈이 임신기간 지속되어 “ $\vee$ ”형(양단이 중앙부보다 체중이 큰 현상)의 태자체중분포를 이룰 것이라는 혈역동학적 가설이 백서에 있어서는 적용되지 않음을 입증하였다.

Norman 등(1979)<sup>10)</sup>도 수태경험이 없는 Wistar 백서를 이용한 연구에서 산자의 크기에 따른 “litter effect”(Jensh 등, 1970)<sup>22)</sup>를 입증할만한 결과는 관찰되지 않았지만 자궁각내 태자의 위치에 따라 중앙부, 질부 난소부의 순대로 체중이 작으며 중앙부와 질부간에는 통계적으로 유의한 차이가 아니었지만 질부와 난소부에서는 통계적으로 유의한 차이를 보고하고 있다.

본실험의 대조군에서는 28개 자궁각에서 관찰된 착상부위별 태자체중은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았지만 중앙부, 질부 그리고 난소부의 순대로 작아지는 “ $\wedge$ ”형을 나타내어 Barr 등(1969, 1970)<sup>9,20)</sup>, Norman 등(1979)<sup>10)</sup>의 실험결과와 일치되는 경향을 보이고 있다.

이러한 결과와 역시 다태동물의 하나인 Dutch-belted 가토를 이용한 실험에서 난소부에서 질부로 내려갈수록 생존태자의 체중이 감소하였다는 Stukhardt 등(1979)<sup>21)</sup>의 보고를 고려하면 혈역동학설의 단일 기전보다는 種에 따른 차이에서 비롯되는 영향이 아직 구명되지 못한 미지의 요인과 함께 작용한 것이라는 Barr 등(1970)<sup>11)</sup>의 설명에 접근되는 현상이라 할 수 있다.

임신히백서에서 본 실험과 동일하게 임신 제11일에 5,000 ppm의 CO로 20분간 급성 CO중독을 시킨 조 등(1982)<sup>16)</sup>은 全損耗로 끝나지 않고 출산까지 진행된 경우에는 산자의 크기는 대조군에 비하여 감소하였으나 태자의 평균출생시체중은 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다고 보고하였는데, 이는 자궁각내 태자의 수에 따른 “litter effect”로 CO중독에 따른 체중감소 효과가 상쇄되었다고 생각할 수 있으며, 반대로 급만성 CO중독시 생존산자의 크기에는 차이가 없었으나

평균태자체중이 감소하였다는 조등(1978)<sup>15)</sup>의 실험결과에서는 CO 중독에 따른 태자체중감소효과가 그대로 나타난 것으로 생각된다. 그러나 CO 중독에 의한 체중감소효과가 다태동물 자궁의 착상부위에 관계없이 전반적으로 동일하게 나타나는지 또는 어느 부위에 편중되어 나타나는지에 대하여는 연구된 바 없었는데 본 실험결과를 통하여 다음과 같이 추론할 수 있을 것 같다. 즉 자궁자내의 혈액공급량은 해부학적 혈관분포에 따라 차이가 있어 자궁에 분포하는 혈관들의 기시부인 양단보다는 중앙부가 상대적으로 많은 혈액을 공급받으나 양단부위에서도 태자의 정상발육에 필요한 충분한 혈액량은 공급되어 상대적인 허혈상태가 있기는 하지만, 정상상태에서는 부위에 따른 태자체중의 차이가 관찰되지 않는다. 그러나 급·만성 CO 중독시, 혈압하강(Kanten 등, 1983)<sup>23)</sup>과 더불어 HbCO 포화도에 따른 상대적인 빈혈이 일어난 상태에서는 비선택적으로 자궁자내 어느부위에서도 공급산소량의 감소가 일어나지만 양단에서는 중앙부위보다 정상발육에 필요한 절대산소량의 부족현상이 상대적으로 뚜렷해져 부위에 따라 태자발육의 차이가 난것으로 추정된다.

이러한 추론을 가능케 하기 위해서는 대조군과 CO 폭로군간에 태자체중에 영향을 줄 수 있는 胚嚢산자의 크기, 좌우 자궁각별 산자의 크기, 모체의 체중 등 가능한 모든 교란변수를 대응시켜 통계적인 의미를 부여할 수 있는 충분한 표본수를 취할 수 있다면 각 착상부위별로 실측된 태자체중분포의 차이를 비교 검토할 필요가 있을 것으로 생각된다.

## V. 요 약

다태동물의 경태반성독성학실험시 자궁내적 요인의 하나로서 자궁내 착상위치가 태자의 출생시 체중에 미치는 영향을 관찰하고, 급·만성 일산화탄소중독으로 저산소상태를 만들었을 때 이러한 외부 요인이 자궁내적 요인에 어떻게 작용하는가를 관찰하고자 백서를 이용하여 정상대조군 및 급·만성 일산화탄소 폭로군에서의 착상부위별 태자의 출생시 체중을 관찰한 바 다음과 같은 소견을 얻었다.

1) 대조군에 있어서는 자궁중앙부에 위치한 태자가 가장 무거운 출생시체중을 나타내었으며 그 다음이 자궁경부, 난소부의 순서였다. 그러나 부위별 체중은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

2) 급성 CO 폭로군에서는 자궁중앙부의 태자체중이 가장 무겁고 자궁경부, 난소부의 순서로 대조군과 양

상이 같았으나, 부위별 태자체중의 차이는 통계적으로 유의하였다. 만성 CO 폭로군에서는 자궁중앙부, 난소부, 자궁경부의 순서였으며 자궁부위별 태자체중의 차이는 유의하였다.

이상의 결과를 통하여 정상상태에서는 태자의 자궁내위치는 출생시 체중에 영향을 주지 않으나, 급·만성 CO 중독으로 조직저산소증을 일으킨 경우에는 자궁내 착상부위에 따라 태자의 출생시 체중에 영향을 주는 것으로 나타나 다태동물의 출생시 체중을 종속변수로 사용하는 실험연구에서는 태자의 자궁내 착상부위가 교란변수로서 간주되어야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Oser BL. *The rat as a model for human toxicological evaluation. J Toxicol Environ Health* 1981; 8:521-541
- 2) Donaldson HH ed. *The rat-data and reference tables for the albino rat and norway rat. 2nd ed., Wistar Institute, Philadelphia, 1924*
- 3) Dawes GS. *Fetal and neonatal physiology, a comparative study of the changes at birth. Yearbook medical publishers. Chicago 1968; 4:42-59*
- 4) McLaren A. *Genetic and environmental effects on fetal and placental growth in mice. J Reprod Fertil* 1965; 9:79-98
- 5) Duncan SLB. *The partition of uterine blood flow in the pregnant rabbit. J Physiol (Lond)* 1969; 204:421-433
- 6) Bruce NW, Abdul-Karin RW. *relationships between fetal weight, placental weight and maternal placental circulation in the rabbit at different stages of gestation. J Reprod Fertil* 1973; 32:15-24
- 7) Eckstein P, McKeown T, Record RG. *Variation of placental weight according to litter size in the guinea pig. J Endocrinol* 1955; 12:108-114
- 8) McLaren A, Michie D. *The spacing of implantations in the mouse uterus. Mem Soc Endocrinol* 1959; 6:65-74
- 9) Barr M Jr, Jensh RP, Brent RL. *Fetal*

- weight and intrauterine position in rats. Teratology 1969; 2:241-246*
- 10) Norman NA and Bruce NW. *Fetal weight and intrauterine position in rats. Teratology 1969; 2:241-246*
  - 10) Norman NA, Bruce NW. *Fetal and placental weight relationships in the albino rat near term. Teratology 1979; 19:245-250*
  - 11) Barr M Jr. and Brent RL. *The relation of the uterine vasculature to fetal growth and the intrauterine position effect in rats. Teratology 1970; 3:251-260*
  - 12) Beaudoin A, Gachon J, Butin LP, Bost M. *Les consequence fetales de L'intoxication oxycarbonée de la mère. Pediatrie T 24(5): 1969; 539-546*
  - 13) Astrup P, Trolle D, Olsen HM, Kjeldsen K. *Moderate hypoxia exposure and fetal development. Arch Environ Health 1975; 30:15-16*
  - 14) 송계용, 함의근, 조수현, 윤덕로. 만성 일산화탄소중독이 백서의 태반에 미치는 영향에 관한 병리조직학적연구. 대한병리학회지 1977; 11(3):199-205
  - 15) 조수현, 김용익, 이옥휘, 윤덕로, 김인달. 급·만성일산화탄소중독이 임신에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 대한의학협회지 1978; 21(2):139-147
  - 16) 조수현, 윤덕로. 급성 일산화탄소중독시 고압산소요법시행이 백서의 임신손모에 미치는 영향. 서울의대학술지 1982; 23(1):67-75
  - 17) Curtis GW, Algeri EJ, McBay AJ, Ford R. *The placental diffusion of carbon monoxide. Arch Patho Chicago 1955; 59:673-677*
  - 18) Waynforth HB. *Experimental and surgical technique in the rat. Academic Press 1980*
  - 19) Wilson JG. *Experimental studies on congenital malformation. J Chron Dis 1959; 10:111*
  - 20) Barr M Jr, Jensh RP, Brent, Prenatal RL. *Growth in the albino Rat: Effects of number, intrauterine position and resorptions. Am J Anat 1970; 128:413-428*
  - 21) Stuckhardt JL, Brunden MN, Harris SB. *Influence of intrauterine position on fetal weight in dutch belted rabbits. J Toxicol Environ Health 1981; 8:777-786*
  - 22) Jensh RP, Brent RL, Barr M, Jr. *The litter effect as a variable in teratogenic studies of the albino rat. Am J Anat 1970; 128:185-192*
  - 23) Kanten WE, Penney DG, Francisco K, Thill JE. *Hemodynamic responses to acute carboxy-hemoglobinemia in the rat. Am J Physiol 1983; 244: 320-327*