

В. М. АВАКЯН

ВЛИЯНИЕ ЦИПЕНАМА И ПЕНТАФЕНА НА КРОВЯНОЕ
ДАВЛЕНИЕ И ДЫХАНИЕ. ИЗУЧЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ

Ранее нами было установлено, что синтезированный в Институте тонкой органической химии АН АрмССР препарат ципенам—хлоргидрат диэтиламинопропилового эфира фенилциклопентанкарбоновой кислоты, оказывает выраженное и длительное блокирующее действие на холинорецепторы центральной нервной системы (Авакян, 1961).

Дальнейшее изучение фармакологических свойств ципенама показало, что он обладает весьма сильным периферическим действием.

В настоящем сообщении приведены данные, характеризующие общее действие препарата, в особенности его влияние на периферические холинореактивные биохимические системы организма. Эталонной активностью ципенама в ряде опытов служил препарат пентафен (зарубежный парпанит, карамифен), который также является производным фенилциклопентанкарбоновой кислоты.

Действие ципенама на кровяное давление и дыхание. Опыты проводились на наркотизированных гексеналом (0,1—0,13 г/кг внутривенно) кошках. Кровяное давление регистрировалось в сонной артерии посредством ртутного манометра, дыхание—капсулой Марся, соединенной с трехходовой трубкой, введенной в трахею. Препарат вводился внутривенно в виде 0,1% и 1% водных растворов.

Было установлено, что в дозах 0,2—0,5 мг/кг ципенам вызывает кратковременное понижение кровяного давления. В дозах 1—3 мг/кг препарат приводит к понижению давления на 30—40 мм ртутного столба, которое восстанавливается до нормы в течение 3—5 мин. Со стороны дыхания наблюдается кратковременное учащение и углубление дыхательных движений.

При дальнейшем повышении дозы препарата наступает усиление и удлинение гипотензивного действия. Так, при дозе 10 мг/кг кровяное давление резко понижается на 70—90 мм ртутного столба и в течение 10—15 мин. восстанавливается до исходного уровня (рис. 1). При дозах 13—15 мг/кг ципенам приводит к катастрофическому понижению кровяного давления, к угнетению и остановке дыхания и гибели животных.

Следует указать, что по силе и по продолжительности гипотензивного действия ципенам заметно превосходит пентафен (рис. 1).

Влияние ципенама на холинореактивные биохимические системы организма. А. Действие на м-холинореактивные системы. Как было показано нами ранее, ципенам предупреждает развитие ареколиновых

судорог у мышей, т. е. оказывает блокирующее влияние на м-холинорецепторы центральной нервной системы. Для выяснения влияния ципенама на периферические м-холинорецепторы, было изучено его действие на эффекты, вызванные ацетилхолином в опытах на изолированном сердце лягушки и кишечнике кошки, в опытах с изучением тонуса бронхов и кровеносных сосудов. В отдельных опытах кроме ацетилхолина в каче-

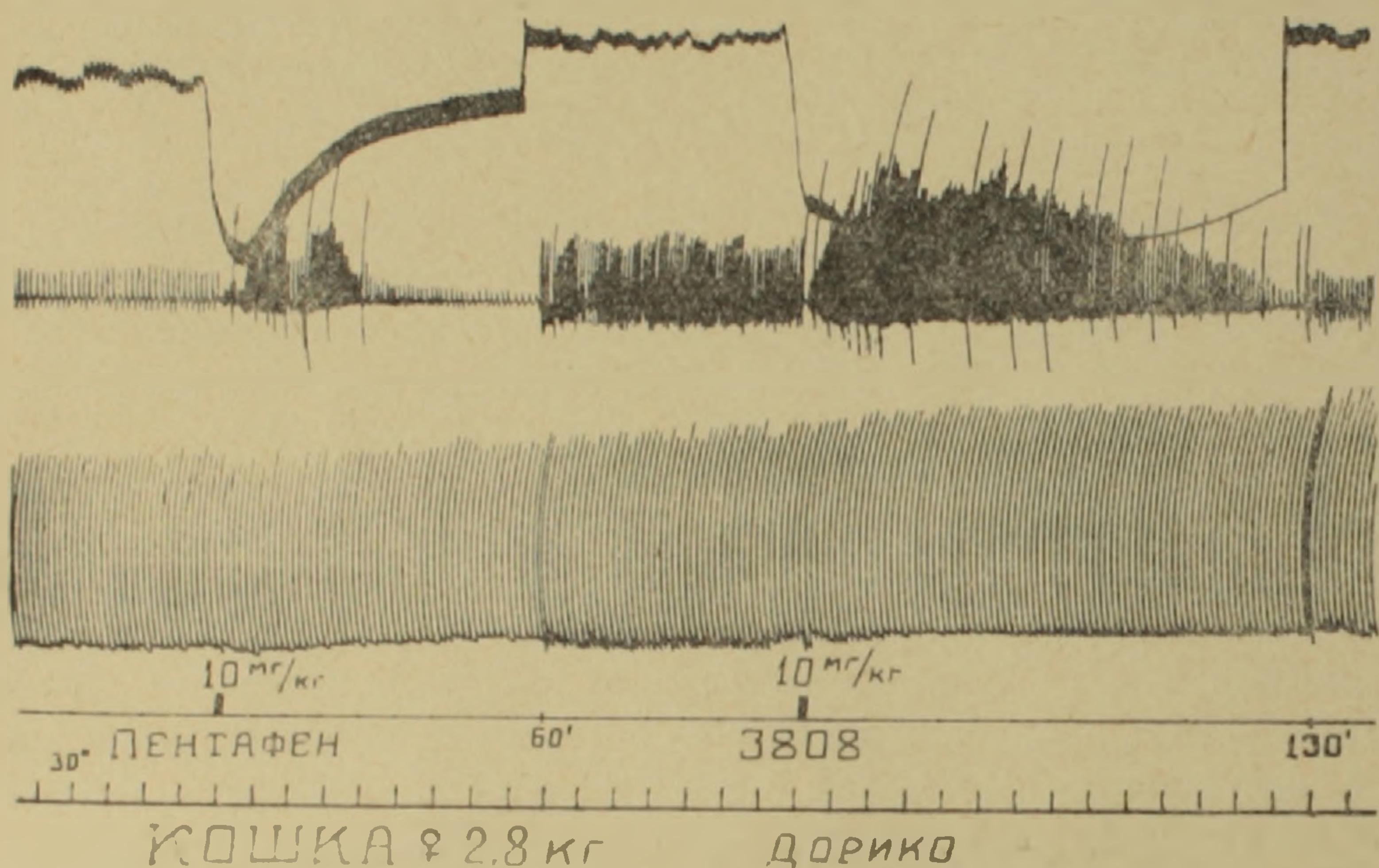


Рис. 1. Ципенам не обладает курареподобной активностью. Опыт на наркотизированной гексеналом кошке (вес 2.8 кг). Сверху вниз: запись кровяного давления, дыхания, сокращений икроножной мышцы при раздражении периферического конца седалищного нерва прямоугольными электрическими импульсами, отметка внутривенного введения пентафена и ципенама в дозе 10 мг/кг, отметка времени (30 сек).

стве фармакологических анализаторов были использованы карбохолин и избирательно действующий на м-холинорецепторы организма ацетил- β -метилхолин.

Действие на изолированное сердце лягушки. Изучалось влияние ципенама на отрицательное инотропное действие ацетилхолина. Конечная концентрация ацетилхолина в стаканчике равнялась $5 \cdot 10^{-7}$ и $1 \cdot 10^{-6}$.

Установлено, что начиная от концентрации $5 \cdot 10^{-7}$ ципенам заметно уменьшает угнетающее действие ацетилхолина на сердце. В концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ и $5 \cdot 10^{-6}$ препарат приводит к резкому уменьшению отрицательного инотропного эффекта ацетилхолина. В этих опытах было установлено также, что по мускаринолитической активности ципенам и пентафен не отличаются друг от друга.

Действие на изолированный кишечник кошки. Отрезок тонкой кишки длиной 2 см помещался в ванночку с раствором Рингера для теплокровных. Сокращения кишечника с помощью лигатуры передавались рычагу Энгельмана и регистрировались на законченной ленте вращаю-

щегося барабана. Изучалось действие ципенама на сокращение кишечника, вызванное ацетилхолином в концентрациях $1 \cdot 10^{-9}$ — $5 \cdot 10^{-9}$.

Установлено, что начиная от концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ ципенам уменьшает ацетилхолиновое сокращение кишечника. В концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ ципенам полностью снимает реакцию кишечника на ацетилхолин.

Действие на кишечник кошки in situ. Опыты проводились на наркотизированных гексеналом кошках по методике М. П. Николаева [4]. Сокращение кишечника вызывалось внутривенным введением ацетил- β -метилхолина (10—15 γ кг). Ципенам вводился в бедренную вену в дозах 1; 1,5 и 2 мг/кг.

Установлено, что предварительное введение ципенама в дозах 1 и 1,5 мг/кг приводит к заметному уменьшению возбуждающего действия ацетил- β -метилхолина на кишечник. В этих опытах исходная реакция кишечника на ацетил- β -метилхолин восстанавливается через 30—60 мин. При введении ципенама в дозе 2 мг/кг наблюдалось расслабление нормального тонуса кишечника и полное отсутствие реакции на введение ацетил- β -метилхолина.

В другой серии опытов ципенам вводился на фоне стойкого и длительного спазма кишечника, наступающего под влиянием карбохолина. Установлено, что при дозах 1—2 мг/кг препарат приводит к уменьшению спазма кишечника до нормального тонуса (рис. 2). На фоне дей-

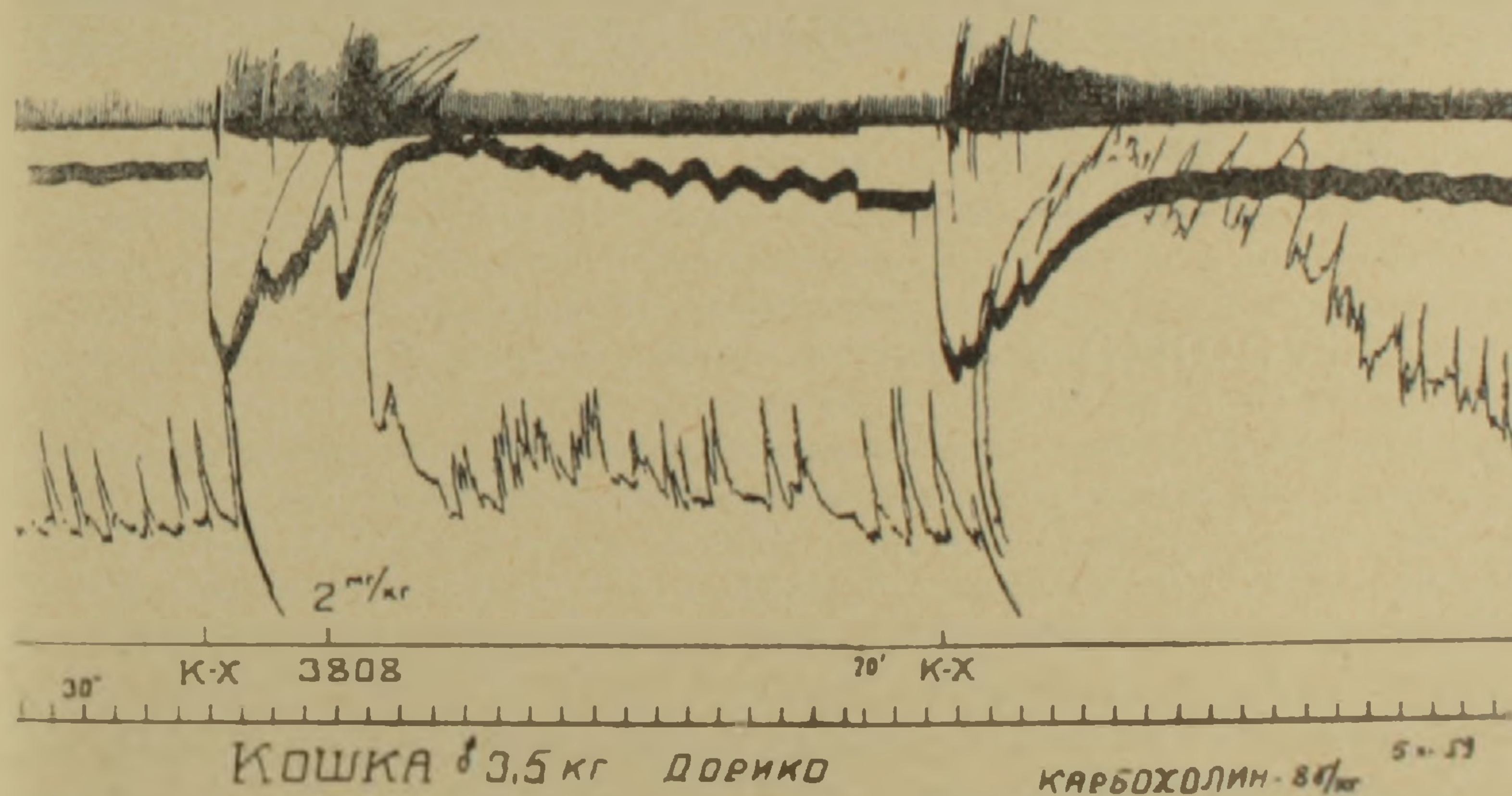


Рис. 2. В дозе 2 мг/кг (препарат ЦИОХ 3808) снимает уже развившийся карбохолиновый спазм кишечника. Опыт на наркотизированной гексеналом кошке (вес 3,5 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления тонуса тонкого кишечника, отметка введения ципенама и отметка времени (30 секунд). К—Х—внутривенное введение карбохолина в дозе 8 γ /кг.

ствия ципенама повторное введение карбохолина приводит лишь к слабому и кратковременному спазму кишечника.

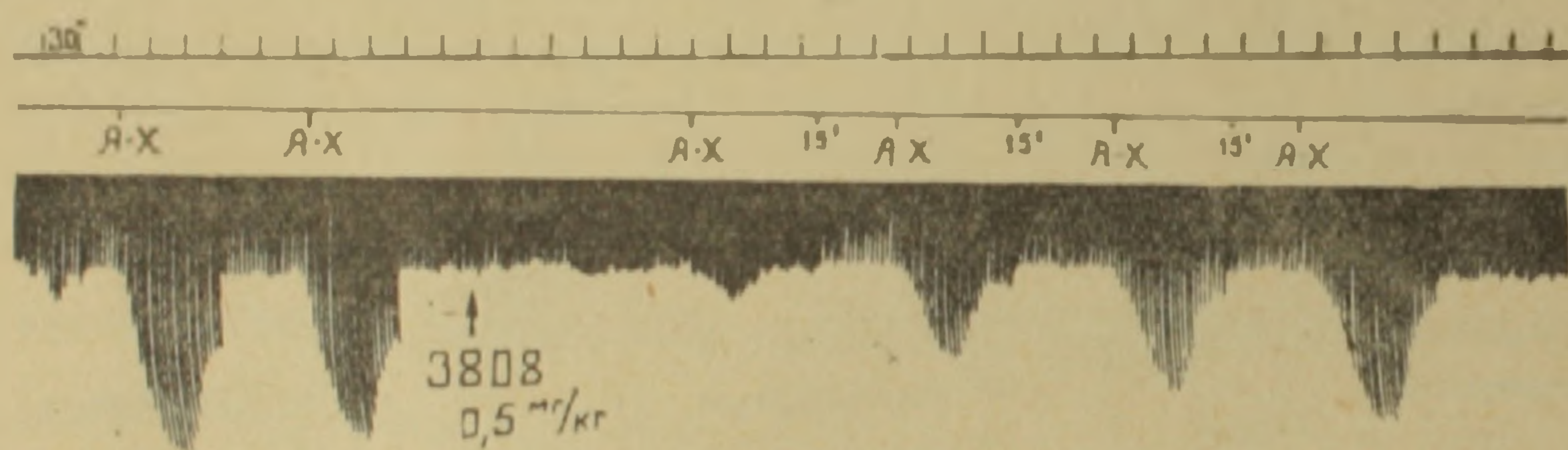
Действие на м-холинорецепторы сосудов и сердца. Опыты проводились на наркотизированных гексеналом кошках. Показателем состояния м-холинореактивных систем сосудов и сердца служила депрессорная

реакция на введение ацетилхолина ($0,2-1 \text{ } \mu/\text{кг}$) и ацетил- β -метилхолина ($10-15 \text{ } \mu/\text{кг}$). Установлено, что 50% уменьшение реакции кровяного давления на ацетилхолин и ацетил- β -метилхолин ципенам вызывает в дозах $0,1-0,2 \text{ мг/кг}$ и $1,5 \text{ мг/кг}$ соответственно. Следует отметить, что пентафен вызывает аналогичное уменьшение реакции кровяного давления на ацетилхолин в дозе $0,5 \text{ мг/кг}$, а атропин—в дозе $0,015 \text{ мг/кг}$ [3].

Действие на тонус бронхов. Опыты проводились на обездвиженных дитилином (1 мг/кг внутримышечно) кошках по методике Т. М. Турпаева [6].

Было установлено, что на фоне действия малых доз прозерина ($0,05-0,1 \text{ мг/кг}$ в/в) внутривенное введение ацетилхолина в дозе $2-5 \text{ } \mu/\text{кг}$ приводит к кратковременному, но сильному сокращению мускулатуры бронхов.

После внутривенного введения ципенама в дозе $0,5-1 \text{ мг/кг}$ наблюдается резкое уменьшение спазма бронхов, наступающего при введении ацетилхолина (рис. 3). При этом бронхолитическое действие препарата продолжается в течение $1-1,5$ час.



КОШКА ♀ 1,7 кг

АХ - 4 μ

23.11.59

Рис. 3. Ципенам оказывает блокирующее действие на м-холинорецепторы бронхальных мышц. Опыт на обездвиженной дитилином (1 мг/кг в/м) кошке. Сверху вниз: отметка времени (30 секунд), отметка внутривенного введения ацетилхолина в дозе $4 \text{ } \mu$ на животное, регистрация тонуса бронхальной мышцы, отметка внутривенного введения ципенама в дозе $0,5 \text{ мг/кг}$.

Б. Действие ципенама на н-холинореактивные системы. Действие на верхний шейный симпатический ганглий. Опыты проводились на наркотизированных гексенолом кошках. Показателем состояния симпатического ганглия служил тонус третьего века. Изучалось влияние ципенама на сокращение третьего века, вызванное внутривенным введением никотиниметического препарата коркония (в дозах $15-25 \text{ } \mu/\text{кг}$), адреналина (в дозах $5-15 \text{ } \mu/\text{кг}$) и раздражением импульсным током преганглионарного ствола симпатического нерва. Частота импульсов равнялась 35 герцам, длительность—1 миллисекунде, напряжение—15—20 вольтам в амплитудном значении.

Было установлено, что при дозах $2,5-3,5 \text{ мг/кг}$ ципенам приводит к полному снятию сокращения века, наступающего при введении корко-

ния и к резкому уменьшению реакции века на раздражение симпатического нерва (рис. 4). При этом реакция века на введение коркония восстанавливалась до исходного уровня через 1—1,5 ч. после введения ципенема. В контрольных опытах было выяснено, что пентафен в дозах 2,5—3,5 мг/кг приводит лишь к слабому и кратковременному уменьшению реакции века на введение коркония и на раздражение симпатического нерва.

Для выяснения вопроса, не оказывает ли ципенем непосредственного угнетающего действия на адренорецепторы мышечных элементов века, были проведены опыты с адреналином. Выяснилось, что в изученных дозах препарат не оказывает заметного влияния на адреналиновое сокращение третьего века (рис. 4).

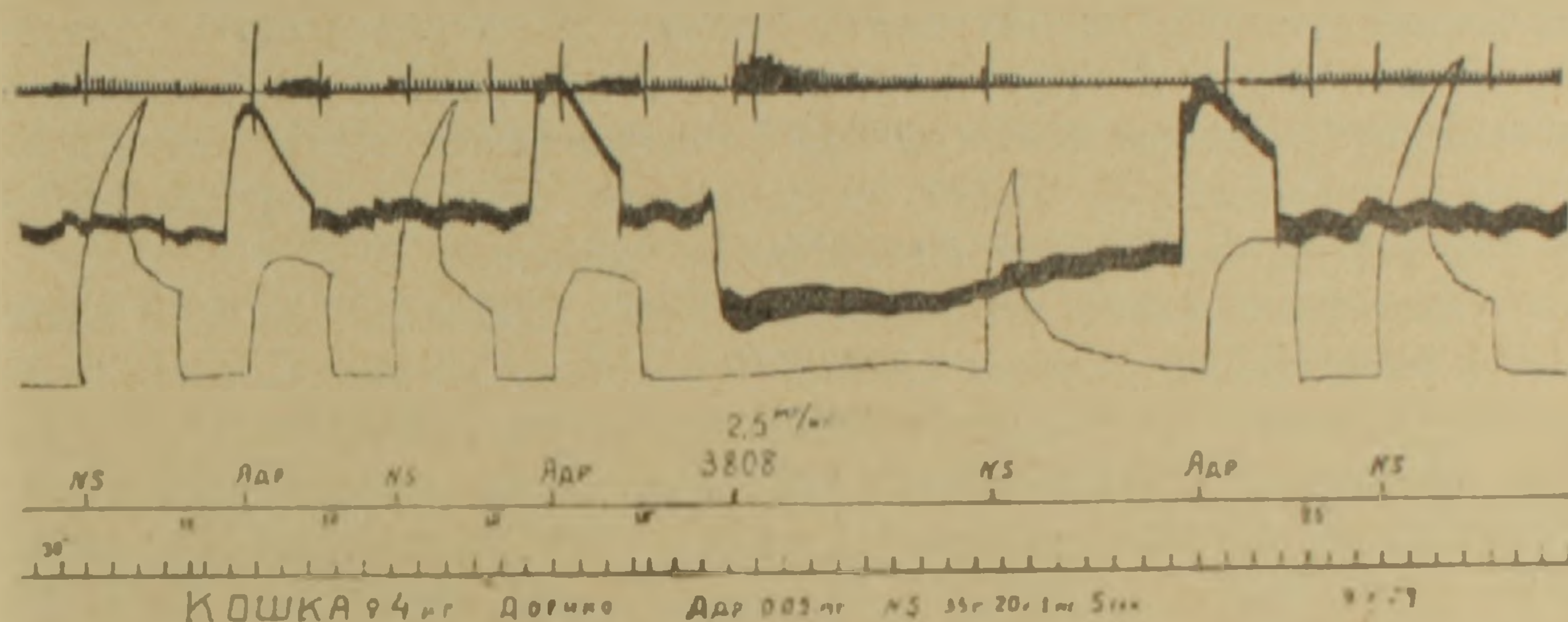


Рис. 4. Ципенем оказывает блокирующее действие на передачу импульсов через верхний шейный симпатический ганглий. В дозе 2,5 мг/кг он приводит к уменьшению реакции века на раздражение симпатического нерва и не оказывает угнетающего влияния на адреналиновое сокращение века. Опыт на наркотизированной кошке (вес 4 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, тонуса третьего века, отметки введения препаратов и отметки времени (30 секунд). NS—раздражение импульсным током шейного симпатического нерва. Адр—внутривенное введение адреналина в дозе 0,05 мг на животное.

Следовательно, уменьшение реакции века на корконий и на раздражение симпатического нерва обусловлено угнетающим действием ципенема на холинореактивные системы верхнего шейного симпатического ганглия.

Действие на каротидные клубочки и на мозговой слой надпочечников. Для этой цели был использован препарат корконий, который в опытах на кошках при внутривенном введении в дозах 15—25 γ/кг приводит к кратковременному повышению кровяного давления и возбуждению дыхания. Согласно экспериментальным данным, прессорный эффект коркония обуславливается в основном его влиянием на н-холинорецепторы мозгового слоя надпочечников, а возбуждающее действие на дыхание—его влиянием на н-холинорецепторы каротидных клубочков [5, 2].

Опыты проводились на наркотизированных гексеналом кошках. Препараты вводились в бедренную вену.

Было установлено, что начиная с дозы 1 мг/кг ципенам вызывает уменьшение действия коркония на дыхание и на кровяное давление. В дозе 2 мг/кг препарат приводит к уменьшению прессорного эффекта коркония на 50%. В дозе 5 мг/кг ципенам снимает реакцию кровяного давления и дыхания на введение коркония. Известный ганглиолитик гексений снимает эффекты коркония в дозах 1,5—2 мг/кг.

Из параллельно проведенных опытов выяснилось, что по блокирующему действию на н-холинорецепторы мозгового слоя надпочечников и каротидных синусов пентафен заметно уступает ципенаму. Так, пентафен вызывает 50% уменьшение прессорного эффекта коркония лишь в дозе 5 мг/кг.

Действие на парасимпатические ганглии сердца. Опыты проводились на наркотизированных гексеналом кошках. Изучалось действие ципенама на депрессорный эффект, вызванный раздражением импульсным током периферического конца шейного блуждающего нерва. Частота импульсов равнялась 35 герцам, длительность—0,1 миллисекунды, напряжение—10—20 вольтам в амплитудном значении.

Было установлено, что начиная от дозы 0,03 мг/кг ципенам приводит к уменьшению реакции кровяного давления на раздражение блуждающего нерва. Этот депрессорный эффект уменьшается на 50% при дозе препарата 0,05—0,08 мг/кг и полностью снимается при дозе 0,2 мг/кг. В последнем случае депрессорная реакция восстанавливается до исходного уровня через 1—1,5 ч. после введения ципенама. На основании наблюдений, согласно которым ципенам в дозах 0,05—0,08 мг/кг существенно не влияет на депрессорный эффект ацетилхолина, можно заключить, что уменьшение реакции кровяного давления на раздражение блуждающего нерва в основном обусловлено блокирующим действием препарата на парасимпатические ганглии сердца.

Пентафен по блокирующему действию на ганглии сердца значительно уступает ципенаму. Так, 50% уменьшение депрессорной реакции кровяного давления на раздражение блуждающего нерва наблюдается при введении пентафена лишь в дозах 0,5—0,7 мг/кг. Атропин вызывает аналогичное действие в дозе 0,01 мг/кг [3].

Действие на нервно-мышечную проводимость. Опыты проводились на наркотизированных гексеналом кошках. Изучалось действие ципенама на сокращение икроножной мышцы, вызванное раздражением импульсным током периферического конца седалищного нерва. Частота импульсов равнялась 25 герцам, длительность—1 миллисекунде, напряжение—10 вольтам в амплитудном значении. Препараты вводились внутривенно.

Было установлено, что ципенам и пентафен в дозах 1; 5 и 10 мг/кг не оказывают влияния на сокращение икроножной мышцы, т. е. практически они не обладают курареподобной активностью (рис. 1).

Действие на прямую мышцу живота лягушки. Изучалось влияние ципенама на контрактуру изолированной прямой мышцы живота лягушки, вызванную ацетилхолином в концентрациях $2,5 \cdot 10^{-7}$ — $5 \cdot 10^{-7}$. Бы-

ло установлено, что 50% уменьшение ацетилхолиновой контрактуры мышцы ципенам вызывает в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$. Аналогичное действие пентафен оказывает в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$.

*Действие ципенама на холинэстеразу**. Антихолинэстеразные свойства ципенама и пентафена изучались манометрическим методом на аппарате Варбурга. Определялось количество углекислоты, вытесненной из раствора бикарбоната уксусной кислотой, образуемой при гидролизе ацетилхолина.

Выяснилось, что ципенам вызывает торможение ложной холинэстеразы сыворотки крови человека на 50% (I_{50}) в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$. Для пентафена I_{50} равняется $5 \cdot 10^{-5}$. Следовательно, по своей антихолинэстеразной активности ципенам в пять раз превосходит пентафен.

Действие на адренореактивные биохимические системы. В опытах на наркотизированных гексеналом кошках изучалось действие ципенама на прессорный эффект, вызванный внутривенным введением адреналина в дозах 5—15 γ /кг.

Было установлено, что после внутривенного введения ципенама в дозах 2—5 мг/кг, реакция кровяного давления на введение адреналина не уменьшается (рис. 4). Как было указано выше, препарат не оказывает также заметного влияния на адренорецепторы третьего века кошки.

Таким образом, ципенам в дозах, вызывающих полную блокаду холинореактивных биохимических систем организма, не проявляет адренолитическую активность.

Действие на гладкую мускулатуру. Опыты проводились на отрезках кишечника кролика. Было установлено, что начиная от концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ ципенам и пентафен вызывают уменьшение маятникообразных сокращений кишечника. В концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-5}$ оба препарата вызывают также уменьшение тонуса кишечника. При концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ ципенам и пентафен приводят к резкому расслаблению тонуса и к полному прекращению перистальтики. В концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$ и $2 \cdot 10^{-5}$ ципенам и пентафен снимают спазм кишечника кролика, вызванный хлористым барием в концентрации $1 \cdot 10^{-1} - 2 \cdot 10^{-1}$.

Таким образом, в опытах на отрезке кишечника кролика ципенам и пентафен проявляют почти одинаковую спазмолитическую активность.

Противогистаминное действие. В опытах на наркотизированных гексеналом кошках изучалось влияние ципенама на гипотензивный эффект, вызванный внутривенным введением гистамина в дозе 1 γ /кг.

Было установлено, что в дозах 1 и 3 мг/кг ципенам не оказывает заметного противогистаминного действия. При дозе 5 мг/кг наблюдается кратковременное уменьшение депрессорного действия гистамина.

В опытах на отрезке кишки морской свинки изучалось влияние препарата на спазм, вызванный гистамином в концентрации $2 \cdot 10^{-7}$. Установлено, что ципенам в концентрациях $2 \cdot 10^{-6}$ и $2 \cdot 10^{-5}$ приводит к уменьшению реакции кишечника морской свинки на гистамин.

* Работа, связанная с холинэстеразой, проведена в секторе фармакологии и биохимии животных ИТОХ С. Т. Цовьяновой.

Местноанестезирующее действие. Концевая анестезия изучалась в опытах на роговице глаза кролика.

Выяснилось, что при инстилляции в конъюнктивальный мешок глаза кролика 2—3 капель 1% раствора ципенама и пентафена наблюдается кратковременное и слабое местноанестезирующее действие. Инстилляция 5% растворов препаратов приводит к снятию роговичного рефлекса и раздражению слизистой глаза.

Испытание проводниковой анестезии осуществлялось на седалищном нерве декапитированной лягушки. Проверялось время рефлекса по Тюрку до и после смачивания седалищного нерва 5% растворами препаратов.

Установлено, что под действием ципенама полная анестезия наступает через 25 мин. и длится 35 мин., а под действием пентафена — через 40 мин. и длится 25 мин. В контрольных опытах изучалось действие новокаина. Новокаин вызывает полную анестезию через 15—20 мин., которая длится 15 мин.

Таким образом, ципенам проявляет слабое терминальное анестезирующее действие, но вызывает выраженную проводниковую анестезию.

З а к л ю ч е н и е

Согласно литературным данным, препарат пентафен помимо сильного центрального действия, проявляет также выраженную периферическую холинолитическую активность (Доменъоз [8], А. И. Брискин [1], К. Г. Цирк [7]). Если центральным действием объясняется лечебный эффект пентафена при гиперкинезах типа паркинсонизма, то периферическим действием, очевидно, обуславливается его применение в клинике внутренних болезней (язва желудка, бронхиальная астма и др.).

Ранее нами показано, что препарат ципенам, отличающийся структурно от пентафена наличием одной лишней метиленовой группы в аминокислотной части молекулы, проявляет выраженную противосудорожную активность. Так, ципенам лучше пентафена предупреждает лабораторных животных от токсического действия никотина и арколина, т. е. блокирует как *n*-, так и *m*-холинорецепторы центральной нервной системы (Авакян, 1961). Согласно приведенным в настоящей работе данным, ципенам оказывает также выраженное блокирующее действие на периферические холинореактивные биохимические системы. При этом по отдельным показателям холинолитического действия ципенам заметно превосходит пентафен. Так, по блокирующему действию на *m*-холинорецепторы сосудов ципенам превосходит пентафен в 2—3 раза, а по влиянию на *n*-холинорецепторы парасимпатических ганглиев сердца — в 8—10 раз. Ципенам, подобно пентафену, проявляет четкую спазмолитическую, местноанестезирующую, противогистаминную активность и лишен курареподобной и адренолитической активности. По силе и длительности гипотензивного действия ципенам превосходит пентафен.

Учитывая данные, характеризующие относительную активность ци-

пенама и пентафена, а также опыт клинического применения пентафена. Нам представляется целесообразным клиническое испытание ципенама провести в двух направлениях: 1) в клинике нервных заболеваний при лечении судорог различной этиологии, в частности при лечении гиперкинезов типа паркинсонизма. Здесь учитывается выраженная противосудорожная активность ципенама; 2) в терапевтических клиниках при лечении заболеваний, в патогенезе которых большое значение придается спазмам гладкой мускулатуры и гиперсекреции (бронхиальная астма, язвенная болезнь и др.). Предпосылкой этому служит выраженная холинолитическая и спазмолитическая активность ципенама.

Следует отметить, что многостороннее действие ципенама на организм и низкая токсичность могут служить основой для его испытания при ряде других заболеваний.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 18.V 1961 г.

Վ. Մ. ԱՎԱԿՅԱՆ

ՑԻՊԵՆԱՄԻ ԵՎ ՊԵՆՏԱՖԵՆԻ ՆԵՐՎՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՐՅԱՆ ԸՆՇՄԱՆ ԵՎ
ՇՆՁԱՌՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ: ԴԵՂԱՆՅՈՒԹՅՐԻ ՊԵՐԻՖԵՐԻԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. լ. մ.

Հաշկական ՍՍՌ ԳԱ նուրբ օրգանական բիմիայի ինստիտուտում սինթեզված ֆենիլցիկլոպենտանկարբոնաթթվի ամինոէսթերների ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ ֆենիլցիկլոպենտանկարբոնաթթվի դիէթիլամինոպրոպիլային էսթերի բյուրհղրատը (ցիպենամ) օժտված է ուժեղ խոլինոլիտիկ հատկությամբ:

Ներկա հաղորդումը նվիրված է ցիպենամի և բժշկական պրակտիկայում լայնորեն կիրառվող ֆենիլցիկլոպենտանկարբոնաթթվի ածանցյալ հանդիսացող պենտաֆենիլ պերիֆերիկ ազդեցության, հատկապես վեգետատիվ նյարդային համակարգի վրա ունեցած ներգործության ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությանը:

Փորձերը ցույց տվեցին, որ ցիպենամը օրգանիզմի պերիֆերիկ խոլինոսեպտիկ բիոբիմիական սիստեմները արգելակում է պենտաֆենիլցի ալկիլ ուժեղ և ալկիլ երկարատև Այսպես, սրտի պարասիմպատիկ հանգույցների նիկոտինոզգայուն բիոբիմիական սիստեմների արգելակման տեսակներից ցիպենամը պենտաֆենիլին զերազանցում է 8—10 անգամ: Ցիպենամը օժտված է նաև սպադմոլիտիկ, տեղական անզգայնացնող, հակահիստամինային ազդեցությամբ և դուրկ է կուշարենման ու ազրենոլիտիկ հատկություններից:

Ստացված փաստական տվյալները մեզ իրավունք են տալիս ցիպենամը առաջադրել կլինիկական փորձարկման համար այնպիսի հիվանդությունների բուժման ժամանակ, որոնց զարգացման մեջ մեծ նշանակություն է տրվում հարթ մկանաթելերի կծկմանը և գերհյութարտադրությանը (բրոնխիալ ասթմա, խոցային հիվանդության և ուրիշ.):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Брискин А. И. Фармакол. и токсикол., т. 13, 2, 1950.
2. Дардымов И. В., Рыболовлев Р. С. Бюлл. эксп. биол. и мед., т. 40, 11, 1955.
3. Мнджоян А. Л. и Авакян В. М. Известия АН АрмССР (биологические науки), т. 12, 9, 1959.
4. Николаев М. П. Русский физиологический журнал, т. 14, 1, 1931.
5. Рыболовлев Р. С. Фармакол. и токсикол. т. 15, 3, 1952.
6. Турпаев Т. М. Физиологический журнал СССР, т. 39, 6.
7. Цирк К. Г. В кн. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. стр. 161—174, 1957.
8. Dom en jo z R. Schweiz. med. Wschr. Bd. 50, S. 1282—1286, 1946.