

# Farmakoloogia vanaisa Rudolf Buchheim 200

Jaanus Harro – Tartu Ülikooli keemia instituudi neuropsühhofarmakoloogia õppetool

1. märtsil 2020 möödus 200 aastat Rudolf Buchheimi (1820–1879) sünnist. Kõik, kes Tartu Ülikoolis farmakoloogiat õppinud, on kuulnud, et Rudolf Buchheim rajas Tartus eksperimentaalse farmakoloogiateaduse, kuid nad ei pruugi olla sellele väärilist tähelepanu pööranud, kuna iga teadusharu räägib enda minevikust ja XIX sajandi Tartu Ülikool pakub rohkesti silmapaistvaid lugusid. Sellest, kui eriline on Buchheimi koht teadusloos ja miks tema nimega algavad maailma farmakoloogiaõpikud, tulebki allpool lühidalt juttu.

Teadusliku meditsiini eelse arstimikirstu avamine oleks tänapäeval kui painajalik unenägu – selles oli rohkesti nii ilma mingi toimeta olluseid kui ka tõelisi mürke – ja nende ravimite puhul, millest tõepoolest on kasu ja millest mõnesid kasutatakse ka nüüd, ei olnud kuigi selge, kui palju ja millisel viisil oleks neid mõistlik manustada. Väga suurel määral pärines arstlik materjalitundmine Galenose (129–216?) traditsioonist, tema omakorda oli järginud Dioscoridese (407–90) käsiraamatut „De Materia Medica“, mis oligi valdkonnale ligi paariks aastatuhandeks nime andnud. Need olid kirjeldavad käsulauad.

XIX sajandi algus hakkas tooma ravimite toime mõistmist, sest esimesed füsioloogid taipasid, et kindla toimega ravimid aitavad elutalitlust eksperimentaalselt uurida. Nimetamist väärrib Francois Magendie (1783–1855), kes isoleeris mitu alkaloidi ning kirjeldas strühniini ja mõne noolemürgi toimet. Magendie võttis ka tööle füsioloogia tulevase suurkuju Claude Bernardi (1813–1878), kelle katsed kuraarega kahtlemata kuuluvad ravimiteaduse lätete hulka. Paljuski järgis idanev

ravimiteadus toksikoloogilisi sihte; mürkide uurimisel paistsid silma Bonaventura Orfila (1787–1853) Pariisis ja tema õpilane Robert Christison (1797–1882), keda võib pidada kuulsusrikka Edinburghi farmakoloogiakoolkonna alusepanijaks. Nende teadlaste avastuste mõju levis aga aeglaselt ning ammu ei kõigutanud *materia medica* kohta arstide õpetamisel ja ravitöös (1, 2).

Tartu Ülikooli erakorraline staatus XIX sajandil on leidnud rohket käsitlemist, nagu ka selle mõjul Tartu endale töökohaks valinud paljude väga silmapaistvate teadlaste saavutused. Seejuures pole me aga vahest kuigi sageli osanud eriti rõhutada sündmusi, mis seisavad oma suuruses lausa üksinduses. Professor Siegfried Loewe sõnas ligi sada aastat tagasi ülikooli taasavamise 125. aastapäeva aegu: „Kui meie Ülikool oli tõeline „teaduse taimelava“, siis on ta seda tõestanud vähem sellega, et ta oma absolventesse istutas teaduse pookeid enam-vähem viisakal, akadeemilist elukutse praktilist käsitlust võimaldaval määral, vaid pigemini kaasa aidates teadusliku äratundmise kasvule. Ja kui tema liiategi oli täiesti uue teadusharu taimelavaks, siis võib ta seda julgesti kuldtähtedega kirjutada oma annalide esimesile lehile“ (3).

Rudolf Buchheim sündis 1. märtsil 1820 Saksimaal Bautzenis arsti perekonnas. Kuna ta kaotas vanemad varakult, teenis kõigepealt Dresdenis (1838–1841) ja seejärel Leipzigi meditsiini õppinud Buchheim ise elatist. Noor Buchheim oli Leipzigi Ülikooli anatoomia ja füsioloogia instituudis kuulsu füsioloogi Ernst Heinrich Weberi (1795–1878) assistent ning tema töö otsene juhendaja, füsioloogilisele

keemiale pühendunud Karl Gottfried Lehmann (1812–1863) andis talle oskused ja elukestva huvi keemia vastu. Oluliseks elatiseallikaks oli kirjatöö, ühe farmaatsiaajakirja toimetamine ja artiklite kirjutamine.

Kirjatööde hulgas tõlkis ta saksa keelde tollal inglise apteekri Jonathan Pereira (1804–1853) kõige mõjukama arstimite käsitluse „The Elements of Materia Medica and Therapeutics“. Buchheim muutis aga teksti oluliselt, jättes enda arvates kasutuid ravimeid välja ja lisades uusi, korraldades omaloodud süsteemi järgi ümber raamatu ülesehituse ja lisades peatüki toimetehhanismidest. Buchheim kirjutas ka eessõna, milles rõhutas, et arstimite kirjeldamisest ei piisa, tarvis on „mõista, kuidas need endile omistatud toimeid avaldada saavad“, ning tõstatas uurimisküsimused, kuidas ja millisel määral ravimid organismis muutuvad ning kuidas ja millisel määral toimivad. Need on ravimiteaduse kaht suurt tegevusvälja, farmakokineetikat ja farmakodünaamikat defineerivad küsimused. See töö pälvis Tartu meditsiinifakulteedi tähelepanu. Dekaaniks oli sellal füsioloogiaprofessor Friedrich Bidder (1810–1894), kes ise oli silmapaistev teadlane ja kes tugevasti toetas Buchheimi kandidatuuri, et täita vakantseks jäänud arstimitealast väljaõpet (4).

Doktorikraadini jõudis Rudolf Buchheim 7. jaanuaril 1845. aastal Leipzigi Ülikoolis ja juba 1846. aasta lõpul valiti ta Tartu Ülikooli professoriks. Mõistagi soodustasid Buchheimi noorus ja varatus tolle aja reisimisvõimaluste vaatenurgast kaugesse maanurka kolimise otsust, kuid vaevalt et tema ambitsioonidega ravimiteaduses kogu maailmas

sellal paremat paika oluiski. Tartu Ülikooli eriline seisund Vene Keisririigis on hästi teada, kuid Dorpat oli tunnustatud kogu saksa kultuuri-ruumi osana. Kui Hermann von Helmholtz 1877. aastal inaugureeriti Berliini Ülikooli rektoriks, ütles ta oma kõnes: „Kuid nüüd ja varasematelgi aegadelgi, ajutiste mööndustega, on ja on olnud üliõpilastel täielik vabadus liikuda ühest saksa-keelsest ülikoolist teise, Dorpatist Zürichi, Viini ja Grazini” (5).

Buchheim jõudis Tartusse 1847. aastal ja tema ametinimetuseks oli „materia medica, dieteetika ning meditsiini ajaloo ja entsüklopeedia professor”. See oli erakorraline professuur, mis peatselt muudeti korraliseks: juba kaks aastat hiljem oli ta farmakoloogia ja toksikoloogia professor, mis tähendas maailma esimese sellenimelise õppetooli sündi. Teise maailmasõja järgse Saksamaa farmakoloogia üheks juhtivaks figuuriks olnud Ulrich Trendelenburg (1922–2006), kelle isa Paul Trendelenburg (1884–1931) oli kutsutud 1918. aastal Tartusse *Landesuniversität*’i farmakoloogiaprofessoriks, on rõhutanud, et asutades esimese farmakoloogia instituudi nimelise üksuse, väljendas Buchheim oma ilmselt püsivat veendumust, et ravimiteadus peab minema pelgast arstimite kirjeldamisest kaugele edasi (6).

Tartu akadeemiline seltskond väljendas Buchheimile poolehoidu ka sellega, et juba 1849. aastal paluti tal pidada ülikooli aastapäeva pidukõne, mis oli tollal oluline auavaldus (3). Kiire tunnustuse Tartus pälvis Buchheim silmatorkava teadusliku aktiivsusega. Saabumisel ei oodanud teda töökohal ees võimalus teha eksperimente, niisiis seadis Buchheim labori sisse oma elukoha keldris ja kattis selle kulusid osalt enda palgast. Buchheimi kodu Tartus aadressil Lille 11, kus esimene farmakoloogialaboratoorium aastani 1851 tegutses, hävis 1941. aastal suurtükiväljal.

Rudolf Buchheimi uurimisobjektiks oli terve kaasaegne *materia*

*medica*, selle komponentide toimed – või nende puudumine – ja ravimite saatus kudedes. Tartu Ülikool pakkus selleks häid võimalusi. Siin oli hästi arenenud kaasaegne füsioloogiline keemia professor Carl Schmidt (1822–1894), maos vaba soolhappe olemasolu kättenäitaja ning vere elektrolüütide tasakaalu uurimise pionieri kehastuses. Ravimite toime uurimiseks aitas füsioloogiaprofessor Bidder ise preparaate valmistada. Buchheim laiendas jõudsalt eksperimentaalset ravimite uurimistööd, millele aitas kaasa vana anatoomikumi 1860. aastal lõppenud kolmas ehitusjärg, kuhu Buchheim legendi järgi katsetega enne seinte värvimist sisse kolis, alla kriipsutades, kui väga neid ruume vaja oli (7). Kindlasti aitas kaasa, kuid näitab ka üldist tunnustamist, et Buchheim oli kaks korda valitud kolmeaastaseks perioodiks arstiteaduskonna dekaaniks.

Buchheim hakkas laialdaselt kasutama nn *bioassay*’d ehk füsioloogiliste meetoditega ravimi kontsentratsiooni kvantitatiivset mõõtmist. See võimaldas panna aluse ravimite imendumise, jaotumise ja eliminatsiooni hindamisele. Analüüsida oli arstimikirstus paljugi, kuid hoogu lisas keemia areng: lisaks uute alkaloidide isoleerimisele sai neid nüüd ka keemiliselt modifitseerida. Buchheimi laboratoorium tegeles nii anorgaaniliste kui ka orgaaniliste keemiliste ühenditega, raskmetallidega ja gaaside tasakaaluga veres, ravimite mõjuga füsioloogilistele funktsioonidele nagu seedimine ja parasiitidele nagu laiuss (8). Karbakoolhappe antiseptilisest toimest avaldati Tartus doktoritöö aasta enne Joseph Listeri kuulsaks saanud uurimust (9). Buchheimi laboratoorium kirjeldas, kuidas ravimite toime sõltub farmakokineetilistest näitajatest, ja hakkas kasutama statistilisi meetodeid (10).

Senise ravimite taimse päritolu järgi klassifitseerimise asemele ja keemilise klassifikatsiooni juurde tõi Buchheim elundkondadel põhineva klassifikatsioonielemendi, juhatades

sellega sisse tänapäevase ATC-klassifikatsiooni (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*). Sellise orientatsiooniga laboratooriumina oli Tartu farmakoloogia maailmas paarkümmend aastat unikaalne. Loomulikult sai niisuguse haardega hakkama ainult märkimisväärt inimjõud. Buchheim juhendas erinevate allikate andmeil 90–100 doktoranti, Schmiedebergi koostatud teadustööde nimekirjas on 86 väitekirja Tartus (ja 3 Giessenis) (11). Valdav osa laboratooriumis avastatud jõudiski avalikkuseni nendes doktoritöödes, peamiselt ladinakeelsetes. Ilmus ka üksikuid artikleid ajakirjades, kuid nime tagem siinkohal, et maailma esimese farmakoloogiaajakirja asutas Buchheimi õpilane Oswald Schmiedeberg koos Bernhard Naunyni (1839–1925) ja Edwin Klebsiga (1834–1913) alles 1873. aastal.

Niiviisi lõi Rudolf Buchheim traditsiooniderikka *materia medica* kõrvale täiesti iseseisva, füsioloogia ja keemia põhjal seisva teadusvaldkonna, millest tulenev praktiline kasu meditsiinile peagi vana õpetusegi ümber kujundas. Et eritleda *materia medica* ja farmakoloogia kui ravimiteadus, ei olnudki uus mõte. *Materia medica* sünonüümina oli *pharmacologia* kasutusele tulnud 1692. aastal (8). Seevastu Halle professor Johann Christian Reil (1759–1813) ja Rostocki professor Adolph Friedrich Nolde (1764–1813) olid loengutes juba käsitletud visiooni, mille sõnastas teadaolevalt esimesena mõistet „farmakoloogia“ tänapäevases tähenduses kasutanud saksa keemik ja arst Friedrich Albrecht Karl Gren (1760–1798), kes 1791. aastal kirjutas, et *materia medica* saab olla ravimainete kirjeldamine ja klassifitseerimine, farmakoloogia aga on ravimite toimet (selle mehhanismi) käsitlev loodusteadus (4). Buchheim viis selle käsitluse üsna ainuisikuliselt tegelikkusse.

Pannes niiviisi sihikindlalt aluse nii farmakokineetilisele kui ka farmakodünaamilisele ravimite

tundmaõppimisele, astus Rudolf Buchheim loogiliselt järgmise sammu, kirjutades uudse farmakoloogiaõpiku. Buchheimi õpiku „Lehrbuch der Arzneimittellehre“ esimene väljaanne, mis ilmus Leipzigris 1856. aastal, defineeris tulevaste farmakoloogiaõpikute laadi (12). Õpikust ilmus teine väljaanne juba 1859. ja kolmas 1878. aastal. Õpik andis saksakeelsele teadusruumile aimu Buchheimi koolkonna laiahaardelisest tööst; teos ilmus ka Peterburis venekeelses tõlkes (13). Kolmest Buchheimi õpilasest said professorid Vene Keisririigis, kahest Lääne-Euroopas. Kuus aastat enne moodsa farmakoloogia rajajaks peetavat Oswald Schmiedebergi (1838–1921) koostas Buchheimi laboratooriumis enda doktoritöö tulevane kuulus kirurg Ernst von Bergmann (1838–1907) (3, 11).

Rudolf Buchheim sai pakkumisi Saksa ülikoolidelt ja 1867. aastal asus ta professorina tööle Giesseni Ülikooli. Saksa maades oli ravimiteaduse positsioon arstide väljaõppes veel hoopis taandumisfaasis ja farmakoloogilised küsimused arstide lõpueksamist välja jäetud. Buchheimi terav kriitika vana ravimiõpetuse aadressil oli hakanud mõju avaldama, uue õpetuse kasulikkust aga ei olnud veel tajutud. Tõepoolest oli pärast Buchheimi koolkonna uurimistööd meditsiinis tõsiseltvõetavaid arstimeid nii vähe järel, et mõned silmapaistvad klinesistid nimetasid avalikult farmakoloogiat eraldiseisva õppeainena ülearuseks (14).

Kui palju Buchheim ajastust ees oli, illustreerib ehk tema seisukoht, et ravimi toimet peab saama tuledata keemilisest struktuurist – seda

ajal, mil August Kékulé (1829–1896) oli äsja avastanud benseenituumat (15). Hessenis oli ravimiõpetus tugevamal positsioonil ja Buchheimile lubati ka uusi laboratooriume. Paraku uusi ruume ei tulnud ja ka Hessenis kadus ravimiteadus arstide lõpueksamist, mis mõistagi ei olnud märk arenguvõimalustest. Ruumikitsikuses Buchheim alustas uuesti kodus eksperimentide korraldamist. Kavandatav instituut ei valminudki tema eluajal. Buchheim suri 25. detsembril 1879.

Et Buchheimi ei unustatud, selles oli kõigepealt otsustav roll tema nimekal õpilasel Oswald Schmiedebergil, kes aastakümneid pärast Buchheimi surma meenutas teda otsustava figuurina farmakoloogia sünnis (11). Tartu Ülikooli 300. aastapäeva pidustuste teisel päeval, 1. juulil 1932 avas vana anatoomikumi seinal Rahvusvaheline Farmakoloogiaselts Rudolf Buchheimi mälestusbareljeefi. Buchheimi nimi on nüüdki enam kasutatavate farmakoloogiaõpikute alguses ära nimetatud (16), kuid et see jätkuvalt tulevaste põlvedeni kajaks, toimus Eesti Farmakoloogia Seltsi korraldamisel Tartu Ülikoolis 9.–11. septembril 2021 (epidemioloogilise olukorra kiuste, kuid ikkagi juba kaks korda edasi lükatuna) rahvusvaheline mälestuskonverents „Rudolf Buchheim 200: New Essays on the Doctrine of Drugs“.

Oswald Schmiedebergi nime-takse farmakoloogia isaks, sest tema kuuekümnest õpilasest said professorid, ta rajas esimese farmakoloogiaajakirja ja tema ajal toimus moodsa ravimiteaduse võidukäik. Rudolf Buchheim, farmakoloogia vanaisa, aga sillutas oma ajast ees

olles kõigele sellele tee ja tema nime tuleks kirjutada nimelt nii, nagu professor Loewe õpetas – kuldsete tähtedega – ning eriti on meil siinmail põhjust seda teha. Õigupoolest peaks Toomemäel seisma mälestussammas Rudolf Buchheimile ja Oswald Schmiedebergile.

## TÄNUAVALDUS

Tänan dr Urmas Siigurit, kes osutas prof Siegfried Loewe artiklile 1927. aasta Eesti Arstis. Kasutan võimalust tänada ka kõiki neid, kes nõu ja jõuga aitasid kaasa konverentsi „Rudolf Buchheim 200“ korraldamisele ja õnnestumisele.

Konverentsi kava ja ettekannete teesid on Eest Arsti lisan (Eesti Arst 2022;101(Lisa 2):1–65) ja kodulehel (<https://eestiartst.ee/rudolf-buchheim-200-new-essays-on-the-doctrine-of-drugs/>).

## KIRJANDUSALLIKAD

- Holmstedt B, Liljestrand G. Readings in Pharmacology. Oxford: Pergamon Press; 1963.
- Starke K. The history of Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1998;358:1–109.
- Loewe S. Tartu eksperimentaalse farmakoloogia sünnipaigana. Eesti Arst 1927;6:465–70.
- Muscholl E. The evolution of experimental pharmacology as a biological science: the pioneering work of Buchheim and Schmiedeberg. Br J Pharmacol 1995;116:2155–9.
- Drechsler W, Kattel R. Karl Bücher in Dorpat. Trames 1997;1:322–68.
- Trendelenburg U. Pharmacology in Germany. Trends Pharmacol Sci 1998;19:196–8.
- Toomalu M. Tartu Ülikooli Vana Anatoomikumi professorid. Tartu: 2002: 121–7.
- Stenn H. A history of modern experimental pharmacology. In: Fisher JW, ed. Readings on the history of pharmacology. New Orleans: Tulane University, 1971:20–9.
- Käbin I. The birth of scientific pharmacology. Annals of Estonian Medical Association. Malmö: 1975:9–17.
- Kuschinsky G. The influence of Dorpat on the emergence of pharmacology as a distinct discipline. J Hist Med 1968;23:258–71.
- Schmiedeberg O. Rudolf Buchheim, sein Leben und seine Bedeutung für die Begründung der wissenschaftlichen Arzneimittellehre und Pharmakologie. Arch Exp Pathol Pharmacol 1912;67:1–54.
- Leake CD. The scientific status of pharmacology. Science 1961;134:2069–79.
- Reznikov KM. Pharmacological vector of Rudolf Buchheim. Res Results Pharmacol 2019;5:103–16.
- Oreland L. Utvecklingen av medicinsk farmakologi i Uppsala med utblickar mot Europa. Nord Med Årsbok 1996;91–120.
- Habermann ER. Rudolf Buchheim and the beginning of pharmacology as a science. Annu Rev Pharmacol 1974;14:1–9.
- Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP, eds. Rang & Dale's Pharmacology. 9th ed. Elsevier; 2020.