KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN

Brüssel, den 13.11.1996
KOM(96) 582 endg.

MITTEILUNG DER KOMMISSION

EUROPÄISCHE INITIATIVE BEZÜGLICH DER ÜBERTRAGBAREN SPONGIFORMEN ENZEPHALOPATHIEN (TSE)

MITTEILUNG DER KOMMISSION

Europäische Initiative bezüglich der übertragbaren spongiformen Enzephalopathien (TSE)

I. Einführung

1. Seitdem die Behörden des Vereinigten Königreichs am 20. März 1996 mitteilten, daß das Auftreten von 9 Fällen einer neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) - einer seltenen menschlichen Erkrankung - durch den Kontakt mit der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) bedingt sein könnte, sind die europäischen Bürger besorgt über die Folgen, die sich daraus für die menschliche Gesundheit ergeben können.

   Bisher sind bereits 15 Fälle von vCJD erfaßt worden (14 im Vereinigten Königreich, 1 in Frankreich). Über den Erreger und die Übertragungswege dieser Krankheit mit stets tödlichem Ausgang ist nur wenig bekannt. Zudem gibt es bis heute keine Behandlungsmethode.

2. Angesichts dieser Situation erscheinen verstärkte Forschungsaktivitäten in der EU unabdingbar. Die Kommission beauftragte deshalb bereits im April 1996 eine Arbeitsgruppe unter Leitung von Prof. Weissmann, den gegenwärtigen Erkenntnisstand auf dem Gebiet der BSE zu ermitteln und Forschungsschwerpunkte vorzuschlagen.

   Am 20. Juni 1996 gab die Kommission ihre Absicht bekannt, einen Aktionsplan für die Erforschung der BSE und der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit vorzuschlagen. Sie präzisierte diese Absicht auf der Sitzung des Forschungsminister-Rates am 7. Oktober 1996 und legte dabei dar, daß dafür zusätzliche Mittel erforderlich sind.

   Der Forschungminister-Rat vom 7. Oktober forderte die Kommission auf, die Forschungsaktivitäten zu BSE und den damit zusammenhängenden Krankheiten zu verstärken und dem nächsten Forschungsminister-Rat am 5. Dezember eine Mitteilung dazu vorzulegen. Mit der vorliegenden Mitteilung, der ein Aktionsplan beigefügt ist, wird dieser Aufforderung entsprochen.

12

II. Forschungsbedarf

1. Der von der Arbeitsgruppe unter Vorsitz von Prof. Weissmann erstellte Bericht wurde am 16. Oktober veröffentlicht. Er enthält eine umfassende Analyse des Forschungsbedarfs im Bereich BSE und verwandte Krankheiten. Es sind zahlreiche Fragen (insgesamt 16) zu klären, die sich sowohl auf die praktischen Aspekte als auch auf die Grundlagenforschung beziehen. Jede Frage umfaßt in der Regel mehrere Forschungsthemen.

2. Auf der Grundlage des Weissmann-Berichts können die Forschungsarbeiten zu BSE und verwandten Krankheiten in folgende 5 Bereiche unterteilt werden (siehe Tabelle .1 des Aktionsplans):

   - Klinische und epidemiologische Forschungen zu menschlichen spongiformen Enzephalopathien (SE)
   - Erreger und Übertragungswege
   - Diagnose von SE
   - Bewertung des Risikos von SE
   - Behandlung und Vorbeugung von SE

   Innerhalb dieser Bereiche sind 24 Forschungsthemen festgelegt worden, die in Anbetracht der Kompliziertheit des Gegenstandes meist mehrere Forschungsprojekte pro Thema erforderlich machen.

3. Auf der Grundlage von exakten Berechnungen veranschlagt die Kommission den Mittelbedarf auf 45,7 Mio ECU (Tabelle 1 des Aktionsplans), zu denen noch 5 Mio ECU für die Koordinierung hinzukommen (Tabelle 2 des Aktionsplans), so daß sich der Gesamtbedarf auf 50,7 Mio ECU beläuft.

   Es handelt sich dabei sowohl hinsichtlich des vorrangig durchzuführenden Forschungsvolumens als auch hinsichtlich der Einzelkosten um Mindestveran-schlagungen.

   Die ermittelten Zahlen sind nicht überraschend, wenn man berücksichtigt, daß ein ernsthaftes Forschungsprojekt auf diesen Gebieten mindestens 1 Mio ECU und oft sogar noch mehr kostet. So sind z.B. die Entwicklung und Erprobung der erforderlichen

16

Diagnosetests sowie die Untersuchung der Übertragungsmodalitäten sehr kostenaufwendig (7,6 bzw. 4,5 Mio ECU).

Ebenfalls notwendig ist eine verstärkte Koordinierung der TSE-Forschungsaktivitäten der einzelnen Mitgliedstaaten. Die diesbezüglichen Kosten von 5 Mio ECU mögen im Vergleich zu der gewöhnlich in der Forschung praktizierten lockeren Koordinierung relativ hoch erscheinen. Es handelt sich jedoch um eine sehr eingehende Koordinierung zur Harmonisierung der Erfassung der Diagnosedaten und -kriterien für die Bestimmung und den Nachweis der entsprechenden Krankheit(en). Dazu müssen Datenbanken angelegt und Schulungsmaßnahmen durchgeführt werden, die zwangsläufig kostenaufwendig sind.

III. Finanzierung

1. Die Finanzierung von TSE-Forschungsprojekten kann nur über die drei spezifischen biowissenschaftlichen Forschungsprogramme BIOMED, BIOTECH und FAIR erfolgen. Die Ratsentscheidungen zu diesen spezifischen Programmen enthalten eine vorläufige Aufteilung der Gesamtmittel auf die einzelnen Bereiche (für erforderlich erachtete Mittel). TSE-Forschungsprojekte können jedoch in größerem Maße nur in einigen bestimmten Bereichen angesiedelt werden:

- BIOMED 2: Bereich 3: "Hirnforschung"
  Bereich 4.2: "Forschung über AIDS, Tuberkulose und andere Infektionskrankheiten"

- BIOTECH 2: Bereich 4: "Zellkommunikation in der Neurologie"

- FAIR[1]: Teilbereich "Tiergesundheit" als einer der 22 Teilbereiche von Bereich 4 "Landwirtschaft, Forstwirtschaft, ländliche Entwicklung".

Auf der Tagung des Forschungsminister-Rates vom 7. Oktober

---

[1] Auch der Teilbereich 3.4 "Generische Wissenschaften für Lebensmittel" kann in geringem Maße in Frage kommen.
Der Teilbereich 4.2 "Qualitätspolitik" kann ebenfalls betroffen sein.

nc

Auf der Tagung des Forschungsminister-Rates vom 7. Oktober haben sich mehrere Delegationen dagegen ausgesprochen, wegen BSE die Aufteilung des gegenwärtigen Finanzvolumens des Rahmenprogramms auf die spezifischen Programme oder auch die Verteilung auf die einzelnen Forschungsbereiche innerhalb der spezifischen biowissenschaftlichen Programme zu verändern.
Folglich ist aus politischen Gründen eine Umverteilung zugunsten der TSE-Forschung

- weder zwischen den spezifischen Programmen möglich, was zu einer Überschreitung des Gesamtvolumens (für erforderlich gehaltene Mittel) der biowissenschaftlichen Programme durch Unterschreitung des Volumens der anderen spezifischen Programme führen würde;
- noch zwischen den Forschungsbereichen innerhalb der spezifischen biowissenschaftlichen Programme möglich.

Eine Umverteilung ist somit nur innerhalb der für TSE-Forschung in Frage kommenden Bereiche der biowissenschaftlichen Programme möglich.

2. Zur Finanzierung der 50,7 Mio ECU des Aktionsplans bieten sich drei einander ergänzende Möglichkeiten (siehe Tabelle 1 des Aktionsplans):

2.1 <u>TSE-Forschungsprojekte, für die die Finanzierung bereits läuft bzw. anläuft.</u>
Der entsprechende Betrag beläuft sich auf 5,9 Mio ECU, davon sind 1,5 Mio ECU bereits im Rahmen der 1. Aufforderung zur Einreichung von Vorschlägen für BIOMED zugewiesen, und 2,4 Mio ECU sowie 2 Mio ECU werden wahrscheinlich im Rahmen der Aufforderungen zur Einreichung von Vorschlägen für BIOMED bzw. FAIR, deren Einreichungsfrist am 17. Juni bzw. am 20. September 1996 endete, vergeben.

2.2 <u>Umverteilung innerhalb der für TSE in Frage kommenden Forschungsbereiche der Programme BIOMED, BIOTECH und FAIR.</u> Der gesamte Umverteilungsspielraum beläuft sich auf 9,8 Mio ECU (8,8 Mio ECU bei FAIR, 1 Mio ECU bei BIOTECH).
Die Situation in den einzelnen für TSE relevanten Forschungsbereichen stellt sich wie folgt dar:

1d

• BIOMED 2
Mit dem zweiten am 17. Juni abgelaufenen Aufruf zur Einreichung von Vorschlägen wurden die letzten Mittel für die Bereiche 3 (18,5 Mio ECU) und 4.2 (12,4 Mio ECU) ausgeschöpft. Eine Reihe von Vorschlägen zu TSE ist in Bereich 3 eingegangen, von denen einige für eine Gesamtsumme von 2,4 Mio ECU ausgewählt werden könnten (siehe unter 2.1).
Der dritte und letzte Aufruf zur Einreichung von Vorschlägen erfolgte am 15. September, betrifft aber keinen der einschlägigen Bereiche, da alle Mittel ausgeschöpft sind (siehe oben).

• BIOTECH 2
Der dritte Aufruf ist am 18. Oktober ausgelaufen und bezieht Bereich 4 nicht mit ein.
Die vierte und letzte Aufforderung zur Einreichung von Vorschlägen erfolgt am 15. Juni 1997. Mit ihr werden die Mittel für Bereich 4 ausgeschöpft (4,9 Mio ECU). Von dieser Summe dürfte 1 Mio ECU auf TSE entfallen, was 20% der Mittel entsprechen würde.

• FAIR
Der für TSE in Frage kommende Teilbereich Tiergesundheit ist nur einer der 22 Teilgebiete des Bereichs 4, was bedeutet, daß für 1997 in der Größenordnung von 12 Mio ECU für das gesamte Gebiet Tiergesundheit verbleiben, die auch auf andere wichtige Krankheiten zu verteilen sind (Salmonellose, Tollwut, Maul- und Klauenseuche, Schweinepest), von denen einige auf den Menschen übertragbar sind. Angesichts dessen scheint es kaum möglich, mehr als 8,8 Mio ECU auf BSE umzuverteilen, was 15% der Mittel von Bereich 4[2] und etwa 75% der Forschungen zur Tiergesundheit darstellen würde.
Laut Arbeitsprogramm ist eine Aufforderung zur Einreichung von Vorschlägen für FAIR für den 15. Dezember vorgesehen. Die Kommission beabsichtigt, gleichzeitig eine spezifische FAIR-Aufforderung für BSE über 8,8 Mio ECU durchzuführen. Es wird jedoch bereits jetzt deutlich, daß die im Rahmen von FAIR mögliche Umverteilung sowohl hinsichtlich des Mittelumfangs als auch der finanzierbaren Forschungsvorhaben, die sich auf die

[2] Auch der Teilbereich 3.4 "Generische Wissenschaften für Lebensmittel" kann in geringem Maße betroffen sein.

1e

Tiergesundheit beschränken, nicht den Bedarf decken wird.

2.3 Zusätzliche Finanzmittel

Um den im Weissmann-Bericht ermittelten Mindestbedarf von 50 Mio ECU abzudecken, sind also zusätzlich zu der gegenwärtigen Mittelausstattung des Rahmenprogramms noch 35 Mio ECU für die drei spezifischen biowissenschaftlichen Programme erforderlich.

Diese 35 Mio ECU werden auf der Grundlage des Gegenstandes der Forschungsthemen (siehe Tabelle 1 des Aktionsplans) zugewiesen und verteilen sich wie folgt:

- 16 Mio ECU für BIOMED
- 7,5 Mio ECU für BIOTECH
- 11,5 Mio ECU für FAIR.

IV SCHLUSSFOLGERUNG

1. Parallel zur vorliegenden Mitteilung hat die Kommission eine Mitteilung über Leitlinien für einen überarbeiteten finanziellen Ergänzungsvorschlag für das 4. FTE-Rahmenprogramm angenommen. Nach diesen Leitlinien sollen dabei 35 Mio ECU für die TSE-Forschung bereitgestellt werden.

   Die rechtzeitige Annahme einer gemeinsamen politischen Ausrichtung durch Rat und Parlament für die finanzielle Aufstockung einschließlich eines wesentlichen Zusatzbetrages für die TSE-Forschung ist Voraussetzung für die Kommission, im Rahmen ihrer Kompetenzen eine gemeinsame Aufforderung zur Einreichung von Vorschlägen für die drei biowissenschaftlichen Programme einleiten zu können.

   Damit wäre die EU in der Lage, den Erwartungen der europäischen Bürger schnell gerecht zu werden, indem sie die Empfehlungen des Weissmann-Bericht mittels eines ehrgeizigen Aktionsplans umsetzt.

2. Aufgrund dessen informiert die Kommission den Rat und das Europäische Parlament über ihre Absicht, als Anlage zu dieser Mitteilung den Aktionsplan TSE-Forschung einzuleiten mit einem Gesamtvolumen von 50,7 Mio ECU, hieraus 35 Mio ECU aus

neuen Mitteln.

Letztere Mittel stammen aus der finanziellen Ergänzung für das Vierte FTE-Rahmenprogramm, zu welcher die Kommission sich anschickt einen zweiten revidierten Vorschlag vorzulegen, zu welchem sich Rat und Europäisches Parlament äußern können.

Europäische Initiative zur Erforschung von BSE (Bovine Spongiforme Enzephalopathie) und subakuten spongiformen Enzephalopathien

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung

2. Der Bedarf

3. Gegenwärtige Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet spongiformer Enzephalopathien auf gemeinschaftlicher und einzelstaatlicher Ebene

4. Empfehlung der Weissmann-Gruppe im Zusammenhang mit laufenden Forschungsaktivitäten

   4.1 Fragen im Zusammenhang mit praktischen Aspekten
   4.2 Fragen der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Prionenerkrankungen

5. Aktionsplan für zukünftige Maßnahmen

   5.1 Die Koordinierung von Maßnahmen zwischen den Mitgliedstaaten
   5.2 Spezifische Ausschreibung

6. Festlegung von Prioritäten und finanzielle Regelungen

   6.1 Veranschlagte Gesamtkosten und zusätzlich für die spezifische Ausschreibung benötigte Mittel
   6.2 Veranschlagte Gesamtkosten und zusätzlich für die Koordinierung der Maßnahmen zwischen den Mitgliedstaaten benötigte Mittel

ANHÄNGE: Tabelle 1
Tabelle 2
Anhang 1

Europäische Initiative zur Erforschung von BSE (Bovine Spongiforme Enzephalopathie) und subakuten spongiformen Enzephalopathien

1. Einführung

Bei den spongiformen Enzephalopathien (SE) handelt es sich um eine Gruppe tödlich verlaufender übertragbarer neurodegenerativer Erkrankungen des Menschen (z.B. Kuru, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSSS)) und von Tieren (z.B. Scrapie, BSE).

Diese Erkrankungen haben sich zu einem Forschungsgebiet von zunehmender Bedeutung entwickelt; einerseits aufgrund ihrer einzigartigen Biologie und andererseits auch wegen der aktuellen Situation im Hinblick auf die epidemische Prionenerkrankung von Tieren. Die Bevölkerung ist daher zu Recht beunruhigt über eventuelle Gesundheitsrisiken, die für den Menschen mit dem Verzehr von infiziertem Gewebe verbunden sind.

Die National CJD Surveillance Unit (Edinburgh, Vereinigtes Königreich), die Koordinierungseinheit des europäischen Netzes zur epidemiologischen Überwachung, das von der Europäischen Gemeinschaft im Rahmen ihres Forschungsprogramms für Biomedizin und Gesundheit BIOMED gefördert wird, hat vor kurzem bei fünfzehn Jugendlichen und jungen Erwachsenen eine scheinbar neue klinisch-pathologische Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit entdeckt, was Anlaß zu neuerlichen Befürchtungen hinsichtlich der Übertragbarkeit des BSE-Erregers über die Nahrungskette auf den Menschen gegeben hat.

2. Der Bedarf

Obwohl bereits Grundlagenforschung und klinische Forschung auf diesem Gebiet betrieben werden, ist es noch nicht gelungen, die Art des Erregers zu identifizieren, und für viele Faktoren der Epidemiologie spongiformer Enzephalopathien gibt es bisher keine Erklärung. Aus diesem Grund ist es entscheidend, die Forschungsbemühungen auf Gemeinschaftsebene zu konzentrieren und zu fördern sowie neue Forschergruppen zu mobilisieren, um eine kritische Masse zu erreichen.

Der Rat der Landwirtschaftsminister betonte auf seiner Sitzung vom 1.-3. April 1996, daß es notwendig sei, die Forschungsaktivitäten zu intensivieren, um viele der noch offenen Fragen im Zusammenhang mit der Rinderseuche BSE in Angriff nehmen zu können. Entsprechend kamen auch die Gesundheitsminister auf ihrer Sitzung vom Mai 1996 zu dem Schluß, daß BSE ein Problem für die öffentliche Gesundheit darstelle und daß daher alle geeigneten Maßnahmen zur Ausschaltung des Risikos einer möglichen Übertragung dieser Krankheit ergriffen werden sollten. Und schließlich unterstrichen die Forschungsminister auf ihrer Tagung vom Oktober 1996 die Notwendigkeit einer verbesserten Kooperation und Koordinierung der Forschungsbemühungen; sie forderten die Kommission auf, ihre Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet zu verstärken, und zwar unter Berücksichtigung von Grundlagenbiologie, angewandter Biologie, Gesundheitsaspekten bei Mensch und Tier sowie von diagnostischen Gesichtspunkten.

Die von der Kommission einzuleitenden Schritte, die man als "Aktionsplan" bezeichnen kann, umfassen im wesentlichen eine Koordinierung der Maßnahmen zwischen den Mitgliedstaaten sowie eine spezifische Ausschreibung.

Der Aktionsplan sollte auf der Grundlage der jüngsten Erfahrungen und unter Berücksichtigung der Empfehlungen des Weissmann-Berichts und des multidisziplinären Forschungsausschusses den tatsächlichen Bedarf hinsichtlich Forschungsprioritäten und Haushaltsmitteln feststellen. Er sollte ebenso die laufenden Forschungsaktivitäten der Gemeinschaft, einschließlich der im Rahmen der letzten Ausschreibungen der Programme BIOMED und FAIR eingegangenen Vorschläge, und die in den Mitgliedstaaten begonnene bzw. geplante Arbeit berücksichtigen.

3. Gegenwärtige Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet spongiformer Enzephalopathien auf gemeinschaftlicher und einzelstaatlicher Ebene

Die Forschung auf dem Gebiet der spongiformen Enzephalopathien wird auf EU-Ebene seit 1990 gefördert. In jenem Jahr wurde als prompte Reaktion hinsichtlich des Bedarfs auf diesem Gebiet ein Dringlichkeitsverfahren eingeleitet, und 1 MECU wurde an drei spezifische Projekte vergeben, die dem Wissenschaftlichen Veterinärausschuß zufolge die für Forschungsaufwendungen auf diesem Gebiet wichtigsten Bereiche abdeckten.

Die Projekte wurden im Rahmen des FTE-Programms zum Thema Wettbewerbsfähigkeit der Landwirtschaft und landwirtschaftliches Ressourcenmanagement CAMAR (1989-1993), einem spezifischen Programm des Zweiten Rahmenprogramms, durchgeführt. Sie beschäftigten sich mit der Isolierung und Identifizierung des infektiösen Erregers, der Überwachung des Auftretens von BSE bei Rindern durch eine Untersuchung von Rindergehirnen nach negativer Tollwutdiagnose und einer Beurteilung der europäischen Tierkörperverwertungssysteme, um deren Wirksamkeit im Kampf gegen die Scrapie- und BSE-Erreger festzustellen.

1991 wurde ein weiteres Projekt zur Untersuchung der Auswirkungen von Modifikationen des Prionenproteins als pathogenetischer Mechanismus für BSE und verwandte Erkrankungen gefördert.

Außerdem war die Kommission an der Organisation und Finanzierung folgender Initiativen und Workshops beteiligt:

1990 fand ein Seminar der Europäischen Gemeinschaft zum Thema "Subakute spongiforme Enzephalopathien" statt, an dem Wissenschaftler aus 18 Ländern, Vertreter der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Organisation Internationale des Epizooties (OIE) teilnahmen. Der Sitzungsbericht dieses Seminars, das erste maßgebliche Buch über BSE, wurde im Auftrag der Kommission vom Verlag Kluwer Academic Publishers herausgegeben.

Ein entsprechendes Seminar zum Thema "Prionenerkrankungen bei Mensch und Tier" fand 1991 in London statt, dem mehr als 100 Teilnehmer aus den Mitgliedstaaten und Drittländern beiwohnten.

Darüber hinaus veranstaltete die Europäische Kommission gemeinsam mit dem Central Veterinary Laboratory des Vereinigten Königreichs zwei diagnostische Workshops, einen im Jahr 1990 (16.-20. Juli, "EG-Workshop zum Thema BSE-Diagnose") und den zweiten 1991 (8.-11. April "Workshop zum Thema Diagnose spongiformer Enzephalopathien").

Diese Bemühungen wurden mit der Verabschiedung des Dritten Rahmenprogramms (1990-1994) für Forschung und technologische Entwicklung weiter verstärkt, da somit die Grundlage geschaffen war, auf europäischer Ebene Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet übertragbarer spongiformer Enzephalopathien einzuleiten. In der Tat räumten mehrere EG-Forschungsprogramme diesen Forschungsvorhaben Priorität ein, und zwar:

Das Programm für Landwirtschaft und Agroindustrie, einschließlich Fischerei, AIR (1990-1994) förderte ein Vorhaben zur Charakterisierung der Art des BSE-Erregers;

Das Forschungsprogramm für Biomedizin und Gesundheit BIOMED 1 (1990-1994) förderte den Aufbau eines Netzes zur epidemiologischen Überwachung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (1990 ursprünglich finanziert mit Mitteln der Generaldirektion VI, inhaltlich jedoch auf dem bestehenden EURODEM-Projekt aufbauend) sowie die Entwicklung harmonisierter Kriterien für die neuropathologische Diagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und verwandter spongiformer Enzephalopathien;

Das Biotechnologieprogramm BIOTECH 1 (1990-1994) förderte ein Vorhaben auf dem Gebiet molekularer, an der Pathogenese von BSE und verwandten neurodegenerativen Erkrankungen beteiligter Mechanismen und sollte ferner geeignete Tierversuchsverfahren entwickeln.

Das Netz zur epidemiologischen Überwachung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist gegenwärtig der einzige Rahmen, der eine systematische Evaluierung der Inzidenz und der geographischen Verteilung dieser Krankheit in den fünf beteiligten Ländern leisten kann. Der Rat der Gesundheitsminister schlug auf seiner letzten Sitzung am 20. Mai 1996 daher vor, diesen Rahmen als Modell für die Einführung einer Überwachung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in allen Mitgliedstaaten zu benutzen.

Im September 1993 organisierte die Kommission eine Konsultationsrunde zum Thema BSE mit dem Wissenschaftlichen Veterinärausschuß der Europäischen Gemeinschaft und den auf diesem Gebiet tätigen Forschern, um die zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Informationen zu beurteilen. Die Sitzungsberichte wurden in einem von der Europäischen Kommission herausgegebenen Buch mit dem Titel "Übertragbare spongiforme Enzephalopathien" veröffentlicht.

1994 gab der Wissenschaftliche Veterinärausschuß einen Bericht heraus, in dem Protokolle für die Labordiagnose und Bestätigung von BSE und Scrapie dargestellt wurden. Dieser Bericht wurde in Absprache mit den Leitern sämtlicher auf diesem Gebiet tätigen Forschungslabore der Gemeinschaft und zusammen mit mehreren Laboratorien aus Drittländern erstellt.

Mit der Verabschiedung des Vierten Rahmenprogramms für FTE (1994-1998) wird die vorrangige Stellung von Prionenerkrankungen innerhalb der EG-Forschungsprogramme (BIOMED, BIOTECH, FAIR) weiter verstärkt, so daß dieses Thema nun unter Anwendung verschiedener Verfahren und unter verschiedenen Gesichtspunkten behandelt werden kann. Ein Ergebnis ist die Finanzierung dreier weiterer Vorhaben der ersten Ausschreibung des BIOMED 2 - Programms. Anhand von Tiermodellen werden im wichtigsten dieser Vorhaben die artenüberschreitende Übertragung sowie die Wirksamkeit von Artenbarrieren hinsichtlich einer Begrenzung der Übertragbarkeit von BSE auf den Menschen erforscht.

Trotz begrenzter Mittel wird die zweite Ausschreibungsrunde im Rahmen des BIOMED 2 - Programms, deren Frist am 17. Juni 1996 ablief, die Förderung einiger Vorschläge auf diesem Gebiet ermöglichen.

In den Mitgliedstaaten und den assoziierten Ländern werden Forschungsarbeiten über spongiforme Enzephalopathien auf zwei Ebenen durchgeführt:

- Klinische Forschung und Überwachung spongiformer Enzephalopathien beim Menschen;
- Grundlagenbiologie spongiformer Enzephalopathien bei Mensch und Tier.

Anhang 1 vermittelt einen Überblick über die nationalen Aktivitäten auf diesem Gebiet. Das vorliegende Dokument kann dieses Thema nicht erschöpfend behandeln; es basiert auf Informationen, die anläßlich eines Treffens der Generaldirektoren für Forschung der Mitgliedstaaten bekanntgegeben wurden, sowie auf Berichten, die auf der letzten Sitzung der Organsiation Internationale des Epizooties (OIE) vom 8.-10. Oktober 1996 in Paris vorgelegt wurden. Das Treffen der Generaldirektoren fand im Juni 1996 in Brüssel statt und diente dem Austausch von Informationen über die auf dem Gebiet spongiformer Enzephalopathien durchgeführten Maßnahmen sowie der Schaffung von Mechanismen zur Verbesserung der Koordinierung und Kooperation.

Gemeinschaftsaktivitäten haben den Weg geebnet, das Überwachungssystem für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und verwandte Erkrankungen in den betreffenden Ländern zu verstärken, und zwischenstaatliche Vergleiche sowie die Entwicklung harmonisierter Verfahren zur Identifizierung und Charakterisierung der Erkrankung/en ermöglicht.

Ein solches System könnte als Grundlage für die Entwicklung standardisierter Verfahren zur Identifizierung und Überwachung von Krankheiten in allen Mitgliedstaaten verwendet werden.

4. Empfehlung der Weissmann-Gruppe im Zusammenhang mit laufenden Forschungsaktivitäten

Der Weissmann-Bericht liefert eine eingehende Analyse des Forschungsbedarfs zum Thema BSE und behandelt zwei Arten von Fragen, einerseits Fragen im Zusammenhang mit praktischen Aspekten von BSE und andererseits Fragen der Grundlagenforschung über Prionenerkrankungen.

4.1 Fragen im Zusammenhang mit praktischen Aspekten Dazu gehören folgende Fragestellungen:

4.1.1 Wurde BSE bisher peroral auf den Menschen übertragen?

Das Auftreten einer anscheinend neuen klinisch-pathologischen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen seit 1996 (14 Fälle im Vereinigten Königreich, einer in Frankreich) hat Befürchtungen hinsichtlich einer möglichen Übertragbarkeit des BSE-Erregers auf den Menschen über die Nahrungskette geweckt.

Die Tatsache, daß der BSE-Erreger in Versuchen peroral auf Mäuse, Nerze, Rinder, Ziegen und Schafe übertragen werden kann, spricht für eine solche Möglichkeit. Und es könnte sein, daß die stammspezifischen Eigenschaften des BSE-Erregers nach dem Durchlaufen verschiedener Wirte, wie z.B. Schafe, Schweine, Ziegen oder Mäuse, erhalten bleiben und sich in dieser Hinsicht von denen des Scrapie-Erregers nach dem Wirtswechsel unterscheiden.

In Anbetracht des gegenwärtigen Standes der Wissenschaft ist es jedoch nicht möglich, endgültige Schlußfolgerungen hinsichtlich einer solchen Möglichkeit zu ziehen.

Es werden mehrere Versuchsansätze vorgeschlagen, um etwas mehr Licht in diese Frage zu bringen:

"Ein Vergleich von Erregerstämmen, die von vCJD-Patienten stammen, mit den Stämmen von BSE, normaler CJD, GSSS und FFI" (FFI: tödlich verlaufende familiäre Insomnie) (Tabelle 1, Punkt 1.1).
Zum Teil werden im Vereinigten Königreich solche Versuche bereits durchgeführt und durch Forschungsaktivitäten der Gemeinschaft unterstützt, sie sollten aber dennoch verstärkt werden.

"Ausbau eines Überwachungsprogramms für CJD" (Tabelle 1, Punkt 1.2).
Seit 1990 läuft bereits ein europäisches Überwachungsprogramm für CJD, das zur Identifizierung der neuen Variante dieser Krankheit beigetragen hat. Eine solche Initiative sollte verstärkt werden, um alle Mitgliedstaaten einzubeziehen und um folgendes sicherzustellen: daß sämtliche CJD-Fälle auf europäischer Ebene, die eventuell der neuen Krankheitsvariante entsprechen, festgestellt werden; daß die epidemiologische Auswertung der Daten und die Ermittlung sämtlicher epidemiologischer Verfahren, die für eine breitere Beurteilung des Übertragungsrisikos benötigt werden könnten, vorangetrieben werden.

"Experimentelle perorale Übertragung von BSE auf Primaten". Ein solcher Ansatz ist bisher nicht verfolgt worden, gilt aber als der beste Weg, die oben gestellte Frage zu beantworten. (Tabelle 1, Punkt 4.1)

4.1.2 Risikobeurteilung im Zusammenhang mit dem Verbrauch von Rindererzeugnissen

"Die Beurteilung des BSE-Übertragungsrisikos für den Menschen als Funktion der BSE-Inzidenz innerhalb der Rinderpopulation und des Verbrauchs von Rindererzeugnissen ist eine der wichtigsten zu lösenden Aufgaben. Zur Durchführung einer ordnungsgemäßen Risikobeurteilung sollten folgende Maßnahmen getroffen werden":

"Ausdehnung des Überwachungsprogramms für BSE auf alle Mitgliedstaaten und somit die Schaffung breiter, zuverlässiger standardisierter Kriterien für den Nachweis und die Charakterisierung von BSE."
Eine solche Initiative ermöglicht die Ermittlung genauer Zahlen über die Inzidenz dieser Krankheit in den verschiedenen Mitgliedstaaten (Tabelle 1, Punkt 4.2).

"Bestimmung der Inzidenz der latenten Erkrankung bei Rindern", um Zahlenangaben über die Tiere zu erhalten, die derzeit zwar noch keine Symptome aufweisen, bei denen sich der infektiöse Erreger jedoch im Nervensystem nachweisen läßt (Tabelle 1, Punkt 4.3).

"Bestimmung der Infektiositätstiter im Gehirn, Rückenmark und anderen Geweben von BSE-infizierten Rindern vor und nach Ausbruch der klinischen Erkrankung" (Tabelle 1, Punkt 4.4).

"Bestimmung des Grads der Verseuchung von Fleisch mit Gehirn/Rückenmark nach Durchführung der üblichen Schlachtverfahren" (Tabelle 1, Punkt 4.5).

"Bestimmung der intrazerebralen Dosis-Wirkungsbeziehung nach oraler Verabreichung des BSE-Erregers bei Primaten und Klärung der Frage, ob Mehrfachverabreichungen einen kumulativen Effekt haben" (Tabelle 1, Punkt 4.7).

"Ermittlung der Verwendung von Schlachtabfällen in für den Menschen bestimmten Produkten vor Erlaß des entsprechenden Verbots sowie des Verbrauchs solcher Produkte entsprechend bestimmten Altersgruppen und sozio-ökonomischen Kriterien" (Tabelle 1, Punkt 4.5).

Forschungsvorhaben zur Risikobeurteilung im Zusammenhang mit dem Verbrauch von Rindererzeugnissen und in bezug auf verschiedene Übertragungsmodalitäten sind im Rahmen von Forschungsprogrammen der Gemeinschaft bisher nicht gefördert worden. Dieses wichtige Forschungsgebiet sollte jedoch vor allem Teil des FAIR-Programms sein, aber auch durch das BIOMED-Programm abgedeckt werden.

4.1.3 Bestimmung der möglichen Infektiosität BSE-infizierter Rindererzeugnisse, ausgenommen spezifische Schlachtabfälle (Tabelle 1, Punkt 4.4).

Bisher läßt sich eine Infektiosität des Gehirns, des Auges und des Rückenmarks erkrankter Rinder sowie der Darmwand von Kälbern, die in Versuchen mit dem Gehirn BSE-infizierter Rinder infiziert wurden, feststellen.

Die verfügbaren Verfahren zur Bestimmung der Infektiosität sind jedoch nicht sehr empfindlich. Daher ist es wichtig

"Nachweisverfahren einzuführen, um alle Produkte zu untersuchen, die in die menschliche Nahrungskette eingehen (Muskelfleisch, Milch, Käse, Blut) bzw. für pharmazeutische Produkte (Gelatine, Kollagen usw.) verwendet werden".

4.1.4 Beurteilung der Risikofaktoren von Muttertieren in bezug auf BSE bei Rindern (Tabelle 1, Punkt 4.8).

"Bestimmung der Infektiosität von Plazenta, Blut, Kolostrum, Milch sowie von Exkrementen BSE-infizierter Rinder unter Anwendung empfindlicher Verfahren"

Im Vereinigten Königreich wurden bereits Studien zum Thema Übertragbarkeit für eine breite Palette von Gewebearten bei bestätigten BSE-Fällen durchgeführt, wobei Mäuse als Modell für Lebendversuche verwendet wurden. Diese Studien haben bislang sämtlichst negative Ergebnisse erbracht. Das Ziel besteht jetzt darin, diese Studien im Rahmen eines empfindlicheren Bioassay zu wiederholen.

4.1.5 Ist BSE in Rindern entstanden, und ist BSE in den letzten Jahren auf Schafe übertragen worden? (Tabelle 1, Punkt 4.1)

Zur Klärung dieser Frage wäre es nötig,

"die Überwachung von Scrapie bei Schafen im Vereinigten Königreich auszuweiten"

"den anhand jüngster Scrapiefälle bei Schafen gewonnenen infektiösen Erreger in bezug auf seine stammspezifischen Eigenschaften zu untersuchen"

"mit Scrapie infizierte Gehirnmasse von Schafen an Rinder zu verfüttern und dann zu beobachten, ob eine BSE-ähnliche Erkrankung eintritt"

4.1.6 Kann BSE oral auf Schweine und Hühner übertragen werden? (Tabelle 1, Punkt 4.1)

Die intrazerebrale Inokulation von Schweinen mit dem BSE-Erreger führt zur Infektion. Die perorale Übertragbarkeit von BSE durch die Verabreichung von Gehirnmasse BSE-infizierter Rinder an Schweine wird zur Zeit im Vereinigten Königreich untersucht. Die intrazerebrale Inokulation von Hühnern mit BSE hat bisher keine Anzeichen für eine Erkrankung ergeben.

Es wäre interessant festzustellen, ob es eine Übertragung von Schwein auf Schwein, insbesondere auf oralem Wege, gibt. Daher wird vorgeschlagen,

"Schweinen Hirnextrakt von zu Versuchszwecken mit BSE infizierten Schweinen zu verfüttern und zu injizieren"

4.1.7 Diagnostische Forschung (Tabelle 1, Punkt 3.2)

"Es gibt bisher kein schnelles, spezifisches und empfindliches Verfahren zum Nachweis spongiformer Enzephalopathien bei Mensch und Tier außer der Analyse von Gewebe des zentralen Nervensystems (ZNS) mittels Infektiositätsversuchen." Daher wird vorgeschlagen,

"einen empfindlichen Test bei transgenen Mäusen zu entwickeln, die Träger von Rinder-Transgenen oder schimärischen Rinder-/Mäuse-PrP-Genen sind"
"Ersatzmarker zu erforschen"
"das Vorhandensein von PrP^{SC} in Tonsillen und Milz des Menschen zu untersuchen"
"eine Einrichtung zur Durchführung von Großversuchen finanziell zu fördern, um die BSE-Infektiosität bei Kälbern zu untersuchen"

In diesem Zusammenhang läßt das Ministerium für Landwirtschaft, Fischerei und Nahrung im Vereinigten Königreich gegenwärtig auf breiter Grundlage Infektiositätsversuche bei Kälbern durchführen (das zur Zeit empfindlichste Verfahren zur Bestimmung des BSE-Erregers). Lebendversuche mit Mäusen sind zwar auch empfindlich, unter Umständen lassen sich niedrige Erregerspiegel so jedoch nicht nachweisen.

Die Entwicklung von Diagnoseverfahren muß durch Grundlagenforschung über den infektiösen Erreger unterstützt werden.

4.1.8 Inaktivierung des BSE-Erregers unter verschiedenen Bedingungen (Tabelle 1, Punkt 5.1)

"Feststellung der Inaktivierungskinetik der BSE-Infektiosität unter gegenwärtig in der Industrie angewandten Bedingungen und Erforschung zusätzlicher Verfahren"
Damit soll die Wirksamkeit in der Nahrungsmittel- und Pharmaindustrie angewandter Verfahren bei der Inaktivierung des BSE-Erregers festgestellt werden.

Es sind Industriestudien über die Inaktivierung (z.B. Gelatine) durchgeführt worden, sie sollten jedoch im FAIR-Programm weiter validiert werden. 1996 konnten vorläufige Ergebnisse in einer Studie über die Inaktivierung von BSE und Scrapie im Rahmen von Tierkörperverwertungsverfahren (gefördert durch das CAMAR-Programm) erzielt werden.

4.1.9 Therapeutische Forschung (Tabelle 1, Punkt 5.2)

Es gibt gegenwärtig keine Therapie. Mögliche zukünftige Forschungsansätze auf diesem Gebiet sollten folgendes beinhalten:

"spezifische Hemmung der PrP-Synthese"
Prävention der Umwandlung des PrP^{C} in die pathologische Form PrP^{SC}

Diese Themen waren bisher nicht Gegenstand von Forschungsprogrammen der Gemeinschaft. Ausgangspunkt sollte eine Grundlagenforschung bilden, die die Art des Erregers ermittelt und identifiziert.

4.1.10 Lassen sich BSE-resistente Rinder und Schafe erzeugen, und wären diese von praktischem Nutzen? (Tabelle 1, Punkt 5.3)

Es hat sich gezeigt, daß die Inaktivierung des Prionenprotein-Gens (des PrP-Gens) keine nachteiligen Auswirkungen auf Mäuse hat und einen absoluten Schutz gegen die Krankheit darstellt. Mit diesen Forschungsvorhaben sollte fortgefahren werden, um

"festzustellen, ob Schafe ohne Prionenprotein lebensfähig und gegen Scrapie resistent sind"
Verfahren zur Erzeugung von Rindern, die über kein PrP verfügen, zu entwickeln.

Transgene Rinder ohne das Prionenprotein können für die pharmazeutische Industrie von praktischem Nutzen sein.

4.2 Fragen der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Prionenerkrankungen

Folgende Themen müssen noch weiter untersucht werden:

4.2.1 Die Art des infektiösen Erregers

Bisher verstehen wir die genaue Art des infektiösen Erregers noch nicht. Die Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet sollten mit folgendem Ziel verstärkt werden:

"Reinigung und Analyse des aus dem Gehirn von BSE-infizierten Rindern gewonnenen infektiösen Erregers" (Tabelle 1, Punkt 2.1)
"Ermittlung der dreidimensionalen Struktur von PrP^{C} und PrP^{SC}" (Tabelle 1, Punkt 2.4)

Mehrere Forschungsprogramme der Gemeinschaft widmen sich gegenwärtig diesem Thema.

4.2.2 Vermehrung des Erregers

Um die Frage der Vermehrung beurteilen zu können, sollten folgende Ansätze verfolgt werden:

"Untersuchung, ob PrP^{C} in vitro in den infektiösen Erreger umgewandelt werden kann" (Tabelle 1, Punkt 2.4)
"Untersuchung, welche anderen Komponenten (Rezeptoren? usw.) für die Ausbreitung des infektiösen Erregers erforderlich sind" (Tabelle 1, Punkt 2.2)

4.2.3 Pathogenese (Tabelle 1, Punkt 2.2)

Noch verstehen wir die Pathogenese dieser Krankheit nicht. Weitere Forschungsbemühungen sind erforderlich, um Kenntnisse zu erlangen über den genauen Pathogenese-Mechanismus, die Zell- und Gewebearten, die zur Replikation des infektiösen Erregers in der Lage sind, und über die biochemischen Vorausetzungen eines solchen Prozesses.

Ein Forschungsvorhaben auf dem Gebiet der Pathogenese spongiformer Enzephalopathien wird derzeit auf Gemeinschaftsebene gefördert. Dieses Vorhaben wird im Rahmen des BIOMED 2 - Programms gefördert und soll die Rolle des Prionenproteins bei der Aktivierung von Gliazellen, dem ersten Schritt eines Prozesses, der schließlich zur endgültigen Neurodegeneration führt, untersuchen.

4.2.4 Transport des infektiösen Erregers (Tabelle 1, Punkt 2.2)

Weitere Forschungsbemühungen sollten zum Thema Transport des Erregers innerhalb des Organismus unternommen werden, um

"festzustellen, wo und wie der Erreger nach der Nahrungsaufnahme in den Organismus eindringt"
"festzustellen, wie der Erreger von der Peripherie ins zentrale Nervensystem gelangt, und umgekehrt"

4.2.5 Erforschung verschiedener Erregerstämme (Tabelle 1, Punkt 2.3)

Weitere Forschungsbemühungen sind nötig, um

"zu erklären, welche molekulare Eigenschaft des infektiösen Erregers die Stammspezifität bestimmt"

Der Mechanismus der Prionenverbreitung und die Charakteristika der Stammspezifität werden teilweise in einem laufenden Forschungsvorhaben der Gemeinschaft untersucht, das im Rahmen des BIOMED 2 - Programms gefördert wird.

4.2.6 Anfälligkeit des Wirts für den infektiösen Erreger (Tabelle 1, Punkt 2.6)

Es sollten Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet unternommen werden, um

"die genetischen Faktoren zu identifizieren, die zur Anfälligkeit beitragen und die Inkubationszeit bestimmen"

"festzustellen, welche Faktoren außer der PrP-Sequenz die Artenbarriere festlegen"

Die Ermittlung der genetischen Faktoren, die zur Anfälligkeit für diese Krankheit beitragen könnten, werden zur Zeit teilweise in einem laufenden Forschungsvorhaben der Gemeinschaft untersucht, das im Rahmen des BIOMED 2 - Programms gefördert wird.

4.2.7 Natürliche Funktion des PrP (Tabelle 1, Punkt 2.4)

Bisher ist die Funktion noch unbekannt. Forschungsbemühungen sind notwendig, um mehr Kenntnisse über die normale Funktion dieses Proteins zu erlangen und zu beschreiben, was geschieht, wenn dieses Protein fehlt.

5. Aktionsplan für zukünftige Maßnahmen

Bei der Erstellung dieses Aktionsplans wurden die im Weissmann-Bericht und vom Multidisziplinären Wissenschaftsausschuß ausgesprochenen Empfehlungen sowie die Analyse der laufenden Forschungsaktivitäten auf gemeinschaftlicher und einzelstaatlicher Ebene berücksichtigt. Er umfaßt zwei Ebenen:

- die Koordinierung von Maßnahmen zwischen den Mitgliedstaaten;
- eine spezifische Ausschreibung, um durch eine Konzentration der besten Forschungszentren Europas eine kritische Masse zu erreichen.

5.1 Die Koordinierung von Maßnahmen zwischen den Mitgliedstaaten (siehe Tabelle 2)

Die Harmonisierung der Datenbeschaffung und der Diagnosekriterien für den Nachweis und die Identifizierung der Erkrankung/en innerhalb der Mitgliedstaaten ist für eine ordnungsgemäße Vergleichbarkeit von entscheidender Bedeutung.

Eine Koordinierung der Maßnahmen zwischen den Mitgliedstaaten sollte daher im wesentlichen folgendes gewährleisten:

a) standardisierte Definition von Fällen zur Datensammlung, Datenanalyse und Informationsverbreitung zur Sicherstellung einer angemessenen Überwachung;
b) harmonisierte Verfahren zur Krankeitsfrüherkennung und -diagnose;
c) kontinuierliche Aktualisierung und Verbreitung der wissenschaftlichen Kenntnisse auf diesem Gebiet;
d) fließende und schnelle Verbreitung dieser Daten;
e) Aktivierung eines Frühwarnsystems im Falle entscheidender Entwicklungen;
f) Austausch und mobilitätsfördernde Maßnahmen, einschließlich Ausbildung von Forschungspersonal;

g) eine kontinuierliche Bestandsaufnahme von Fortschritten bei nationalen Forschungsprogrammen;
h) Schaffung harmonisierter Verfahren und eine Qualitätskontrolle für Diagnoseverfahren für spongiforme Enzephalopathien bei Mensch und Tier.

Zu diesem Zweck sollte die Koordinierung der nationalen auf spongiforme Enzephalopathien spezialisierten Referenzzentren gefördert werden, insbesondere durch den Aufbau eines diese Zentren umfassenden Forschungsnetzes, das folgende Ziele hat:

- die Schaffung und Verwendung harmonisierter Kriterien für die Beschaffung und Auswertung von Daten, für die Falldefinition und die Klassifizierung der Erkrankung/en;
- die Entwicklung eines effizienten Online-Kommunikationssystems (durch Informatisierung);
- den Austausch von Mitarbeitern.

Die Teilnehmer sollten in der Lage sein, die von den vereinbarten Zentren zur Verfügung gestellten wissenschaftlichen und technischen Ressourcen und Dienste zu harmonisieren und gemeinsam zu nutzen. Das Netz sollte einen benutzerorientierten Ansatz verfolgen und für eine regelmäßige Verbreitung von und den Zugang zu relevanten Informationen und Ausbildungsmaßnahmen für die europäischen Forscher sorgen.

Die Koordinierung mit den Mitgliedstaaten erfordert einen aktiven Beitrag seitens der zuständigen Programmausschüsse.

5.2 Spezifische Ausschreibung

Es sind folgende Forschungsgebiete definiert worden:

5.2.1 Klinische, epidemiologische und sozialwissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet spongiformer Enzephalopathien beim Menschen (Tabelle 1, Punkt 1)

Fortgesetzte Analysen der Inzidenz, der klinischen Eigenschaften und Risikofaktoren von Erkrankungen vom Typ Creutzfeldt-Jakob in den europäischen Ländern werden von entscheidender Bedeutung sein, wenn man Veränderungen der Inzidenz dieser Erkrankung/en beurteilen will.

Die epidemiologische Überwachung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und verwandter Erkrankungen sollte daher verstärkt und weiterentwickelt werden, um

1.1 die von Patienten mit CJD-Variante gewonnenen Erregerstämme mit den Stämmen von BSE bzw. "normaler" CJD, GSSS und FFI vergleichen zu können;
1.2 die Inzidenz (einschließlich Nachbewertung bereits früher diagnostizierter CJD-Fälle), geographische Verteilung und die Rolle spezifischer Risikofaktoren (Genotyp, Ernährung, Exposition und Umwelt) beurteilen zu können;
1.3 das Risikobewußtsein der Bevölkerung in bezug auf Prionenerkrankungen zu untersuchen.

5.2.2 Der infektiöse Erreger und seine Übertragungsmechanismen (Tabelle 1, Punkt 2)

Die genaue Struktur des Erregers ist bisher nicht bekannt. Dasselbe gilt für die Übertragungsmechanismen.

Es sollen Forschungsbemühungen zur Charakterisierung des Erregers und der am pathologischen Prozeß beteiligten Mechanismen unternommen werden, um

2.1 den Erreger charakterisieren zu können;
2.2 die Mechanismen der Verbreitung, des Transports und der Pathogenese beurteilen zu können und um Aufschluß zu erhalten über mögliche gemeinsame Verbindungen zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen;
2.3 die verschiedenen Stämme einstufen und den Scrapie-Erreger mit dem BSE-Erreger vergleichen zu können;

2.4 die Struktur von PrP^{c} und PrP^{sc}, die normale Funktion des PrP^{c} und die Mechanismen der Umwandlung von PrP^{c} in PrP^{sc} zu untersuchen;

2.5 die Grundlage der Artenbarrieren, die eine artenüberschreitende Übertragung bzw. die Übertragung innerhalb einer Art begrenzen, zu erforschen;

2.6 die Anfälligkeitsfaktoren bei der Entwicklung von Prionenerkrankungen bei Mensch und Tier zu untersuchen.

5.2.3 Diagnose spongiformer Enzephalopathien (Tabelle 1, Punkt 3)

Trotz des dringenden Bedarfs gibt es zur Zeit keine Verfahren zur Frühdiagnose. Die Forschungsbemühungen zur Entwicklung von Diagnostika sollten daher verstärkt werden, wobei folgende Ziele anzustreben sind:

3.1 die Weiterentwicklung von Zellkulturen sowie Gewebe- und Zellbanken;

3.2 die Entwicklung schneller, empfindlicher Frühdiagnosetests, einschließlich Ersatzmarker, insbesondere bei lebenden Tieren und Menschen;

3.3 die Entwicklung empfindlicher Tests bei transgenen Mäusen, die Träger von Rindertransgenen oder schimärischen Rinder-/Mäuse-PrP-Genen sind.

5.2.4 Risikobeurteilung in bezug auf spongiforme Enzephalopathien (Tabelle 1, Punkt 4)

Epidemiologische Erkenntnisse haben Befürchtungen geweckt, daß die sogenannte Creutzfeldt-Jakob-Variante (vCJD) mit dem Verzehr von Produkten zusammenhängt, für die Teile von BSE-infizierten Rindern verarbeitet wurden. Außerdem ist der BSE-Erreger oral auf eine Reihe von Arten übertragbar, so z.B. auf Mäuse, Nerze, Katzen, Rinder, Schafe, Ziegen und verschiedene andere Wiederkäuer. Um das mit dieser Krankheit verbundene Übertragungsrisiko einschätzen zu können, sollten folgende Maßnahmen ergriffen werden:

4.1 eine Evaluierung der Übertragungsmodalitäten spongiformer Enzephalopathien (einschließlich der oralen Übertragung) vom Rind auf den Menschen sowie auf als Nahrung dienende Tiere; Umweltvektoren wie z.B. Milben;

4.2 der Ausbau des Überwachungsprogramms für BSE und verwandte Erkrankungen;

4.3 die Identifizierung der latenten Erkrankung bei Rindern;

4.4 die Bestimmung der Infektiositätstiter im Rindergewebe und in Rindererzeugnissen, die entweder in die menschliche Nahrungskette eingehen oder für pharmazeutische und kosmetische Produkte verwendet werden;

4.5 die potentielle Exposition der menschlichen Bevölkerung;

4.6 die Bestimmung des Grads der Verseuchung von Fleisch mit Gehirn/Rückenmark nach Durchführung der üblichen Schlachtverfahren;

4.7 Bestimmung der intrazerebralen Dosis-Wirkungsbeziehung nach oraler Verabreichung des BSE-Erregers bei Primaten und Klärung der Frage, ob Mehrfachverabreichungen eine kumulativen Effekt haben;

4.8 Untersuchung der möglichen biologischen Mechanismen der Übertragung von BSE durch das Muttertier.

5.2.5 Behandlung und Prävention spongiformer Enzephalopathien (Tabelle 1, Punkt 5)

Zur Zeit gibt es keine Behandlung. Eine Verstärkung der Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet ist notwendig, um folgendes zu ermöglichen:

5.1 die Beurteilung und Entwicklung von Inaktivierungsverfahren, die derzeit in der Industrie angewandt werden (Nahrung, pharmazeutische Produkte, Kosmetika);

5.2 die Entwicklung therapeutischer Ansätze;

5.3 Die Entwicklung von Verfahren zur Erzeugung von Rindern und Schafen, die über kein PrP verfügen, und die Beurteilung des praktischen Nutzens dieser Tiere.

6. Festlegung von Prioritäten und finanzielle Regelungen

Die Europäische Union engagiert sich seit 1990 auf dem Gebiet der Erforschung spongiformer

Enzephalopathien. Diese Initiative hat zur Förderung von 11 Forschungsvorhaben im Rahmen mehrerer Forschungsprogramme der Gemeinschaft (CAMAR, BIOMED 1 und 2, BIOTECH 1 und AIR) geführt, und zwar mit einem Haushaltsvolumen von insgesamt 3,545 MECU (2,120 MECU während des Zweiten und Dritten Rahmenprogramms und 1,425 MECU für das Vierte Rahmenprogramm).

Tabelle 1 zeigt die veranschlagten Gesamtkosten sowie die zusätzlich für die Forschungsprioritäten auf dem Gebiet BSE und prionen-assoziierte Krankheiten für den Zeitraum 1997-1998 benötigten Mittel.

Die unter Punkt 5 erläuterte spezifische Ausschreibung stellt fünf vorrangige Bereiche auf dem Gebiet der spongiformen Enzephalopathien fest, für die weitere Gelder bewilligt werden sollten.

Die für jeden Bereich gelieferte Aufschlüsselung basiert darauf, daß zumindest ein Forschungsvorhaben - - und manchmal mehr als eines - gefördert werden sollten, um die dargestellten Forschungsprioritäten vollständig umsetzen zu können.

Der Rahmen eines normalen Forschungsvorhabens der Gemeinschaft umfaßt bis zu fünf Forschungslabore mit einem durchschnittlichen Jahresbeitrag pro Labor von 100.000 ECU. Diese Summe hat bisher ausgereicht, um das Gehalt eines Wissenschaftlers (66.000 ECU/Jahr), das halbe Gehalt eines Technikers (20.000 ECU/Jahr) und die Kosten für Verbrauchsgüter und Ausrüstungen zu bestreiten, die benötigt werden, damit das Labor seine Forschungsaufgaben wahrnehmen kann.

Für die Durchführung einer konzertierten Aktion, bei der das Hauptziel darin besteht, Informationen auszutauschen und verschiedenste Fachkenntnisse und Verfahren zu bündeln, beträgt der für die Arbeit als notwendig erachtete Betrag 10.000 ECU pro Labor und Jahr. Diese Summe deckt für jedes Labor die Reisekosten im Zusammenhang mit Veranstaltungen, die Kosten für einen kurzfristigen Personalaustausch sowie für einen Austausch von Material.

Beim Aufbau einer zentralisierten Einrichtung können die Kosten im Zusammenhang mit den Dienstleistungen dieser zentralisierten Einrichtung für das Forschungszentrum, für Universitäten, Unternehmungen und Betriebe, die sich an Projekten auf Kostenteilungsbasis und an konzertierten Aktionen beteiligen, u.U. zu 100% durch Gemeinschaftsmittel abgedeckt werden.

Dabei handelt es sich laut Definition um eine einzige allgemeine Dienstleistungseinrichtung für andere Vorhaben, die durch den spezifischen Aktionsplan gefördert werden, um eine Standardisierung, die gemeinsame Durchführung von Versuchen, gemeinsame Datenbeschaffung und Analyse zu ermöglichen, und zwar mit Zugang zu speziellen Produkten, Versuchsmaterialien, spezialisierten Diensten (z.B. Kenntnisse auf dem Gebiet der Primatenforschung).

6.1 Veranschlagte Gesamtkosten und zusätzliche für die spezifische Ausschreibung benötigte Mittel

Zu den in der spezifischen Ausschreibung ermittelten und in Tabelle 1 dargestellten Bereichen gehören:

6.1.1 Klinische und epidemiologische Forschung über spongiforme Enzephalopathien beim Menschen

Die Einführung dieses Forschungsgebiets würde eine Zusage von Finanzmitteln in Höhe von 6 MECU erfordern. Dieses Forschungsgebiet wird im Rahmen des BIOMED 2 - Programms realisiert, dem spezifischen Schlüsselprogramm im Hinblick auf die Erforschung spongiformer Enzephalopathien beim Menschen.

Gegenwärtig ist das BIOMED 2 - Programm abgeschlossen, da alle Ausschreibungen inzwischen bereits erfolgt sind. Strategien zur Neuvergabe von Finanzmitteln konnten daher nicht ins Auge gefaßt werden. Es wird dennoch angenommen, daß als Ergebnis der letzten Ausschreibung im Rahmen von BIOMED 2 ein Vorhaben gefördert werden könnte.

Aus diesem Grund und zwecks vollständiger Realisierung dieser Forschungsgebiete sind zusätzliche Mittel erforderlich.

6.1.2 Der infektiöse Erreger und seine Übertragungsmechanismen

Die Realisierung könnte innerhalb dreier spezifischer Programme (BIOMED 2, BIOTECH 2 und FAIR) erfolgen, je nach den zu behandelnden spezifischen Themen.

Zur Zeit beschäftigen sich die in diesem Bereich innerhalb des BIOMED 2 - Programms laufenden Aktivitäten u.a. teilweise mit folgenden Fragen: pathogene Mechanismen von Prionenerkrankungen, die Struktur des normalen und des anormalen Prionenproteins, die Grundlage für Artenbarrieren und die Anfälligkeitsfaktoren bei der Entwicklung von Prionenerkrankungen beim Menschen; der Beitrag der Gemeinschaft beläuft sich insgesamt auf 1.425 MECU. Darüber hinaus und als Ergebnis der 2. Ausschreibung des BIOMED 2 - Programms (die Frist lief am 17. Juni 1996 ab) sind weitere Haushaltsmittel zu erwarten.

Innerhalb der Programme BIOMED 2 und FAIR könnten begrenzte Mittel umverteilt werden, um die Behandlung spezifischer Fragen, wie Verbreitungs- und Transportmechanismen und die Pathogenese des Prionenerregers, zu ermöglichen.

Aus diesem Grund und zwecks vollständiger Durchführung der Forschungsvorhaben auf diesem Gebiet sind zusätzliche Mittel erforderlich.

6.1.3 Diagnose spongiformer Enzephalopathien

Zur Zeit widmen sich keine Forschungsaktivitäten der Gemeinschaft den dargestellten vorrangigen Bereichen.

Laufende Ausschreibungen im Rahmen der Programme BIOMED 2 und FAIR könnten unter Umständen Mittel zur Entwicklung schneller, empfindlicher Frühdiagnosetests mobilisieren. Es könnte auch ein veranschlagter Gesamtetat aus den Programmen BIOMED 2 und FAIR auf dieses Forschungsgebiet umverteilt werden.

Aus diesem Grund und um eine ordnungsgemäße Umsetzung zu ermöglichen, sind zusätzliche Mittel erforderlich.

6.1.4 Risikobeurteilung im Hinblick auf spongiforme Enzephalopathien

Die berücksichtigten Forschungsgebiete fallen unter die Programme BIOMED 2, BIOTECH und FAIR.

Zur Zeit widmen sich keine laufenden Forschungsaktivitäten im Rahmen der Forschungsprogramme der Gemeinschaft diesem Thema.

Die Möglichkeit einer Umverteilung von Finanzmitteln innerhalb des FAIR-Programms zugunsten dieses Bereichs könnte ins Auge gefaßt werden. Diese Initiative wird eine finanzielle Förderung jener Vorhaben ermöglichen, die sich z.B. folgenden Bereichen widmen: Evaluierung der BSE-Übertragungsmodalitäten, Bestimmung der Infektiositätstiter in Rindergewebe oder die Evaluierung des Risikos einer Übertragung von BSE durch das Muttertier.

Aus diesem Grund und zwecks vollständiger Umsetzung dieses wichtigen Aspekts der BSE-Übertragungsmodalitäten (einschließlich der oralen Übertragung), wo sich Studien über Primaten als notwendig herausstellen könnten (BIOMED 2), werden zusätzliche Mittel benötigt.

6.1.5 Behandlung und Prävention spongiformer Enzephalopathien

Dieses Gebiet umfaßt Forschungsansätze zur Entwicklung von Inaktivierungsverfahren, therapeutischen Präparaten und Präventionsstrategien und könnte im Rahmen der drei spezifischen Programme (BIOMED 2, BIOTECH und FAIR), je nach den zu behandelnden spezifischen Themen, realisiert werden.

Zur Zeit widmen sich keine laufenden Forschungsaktivitäten der Gemeinschaft diesen Themen.

Möglichkeiten für eine Umverteilung von Mitteln zugunsten des FAIR-Programms werden ins Auge gefaßt, was eine Förderung von Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet erlauben würde.

Aus diesem Grund und zwecks vollständiger Durchführung der notwendigen Aufgaben werden zusätzliche Mittel als nötig erachtet.

6.2 Veranschlagte Gesamtkosten und zusätzlich für die Koordinierung von Maßnahmen zwischen den Mitgliedstaaten benötigte Mittel

Diese Summe basiert auf der Annahme, daß sich pro Mitgliedstaat und assoziiertes Land ein Labor an der Maßnahme beteiligt. Die Gesamtkosten pro Labor für eine solche Teilnahme werden auf zwischen 20.000 und 50.000 ECU veranschlagt, je nach der Anzahl der Aufgaben, an deren Durchführung das einzelne Labor beteiligt ist. Eine detaillierte Aufschlüsselung der Kosten ist in Tabelle 2 enthalten.

VERANSCHLAGTE GESAMTKOSTEN UND ZUSÄTZLICHE FÜR DIE FORSCHUNGSPRIORITÄTEN AUF DEM GEBIET BSE UND SUBAKUTER SPONGIFORMER ENZEPHALOPATHIEN BENÖTIGTE MITTEL (1997-1998)

TABELLE 1

Forschungsbereich	Priorität	Veranschlagte Gesamtkosten in MECU**	Derzeitiger EU-Beitrag in MECU***	Voraussichtliche EU-Mittel in MECU	Mögliche EU-Mittel in MECU bei Umverteilung	Zusätzlich benötigte Mittel in MECU**
1. *Klinische, epidemiologische und sozialwissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet spongiformer Enzephalopathien beim Menschen*	A	1,5				1,5 BIOMED
1.1 Vergleich von Erregerstämmen, die von vCJD-Patienten stammen, mit den Stämmen von BSE, "normaler" CJD, GSSS und FFI°*	A	2,0		0,5 BIOMED		1,5 BIOMED
1.2 Inzidenz (einschließlich Nachbewertung bereits früher diagnostizierter CJD-Fälle), geographische Verteilung und Rolle spezifischer Risikofaktoren (Genotyp, Ernährung, Exposition, Umwelt)°*	A	0,5				0,5 BIOMED
1.3 Identifizierung von Verdachtsfällen und Sensibilität des Überwachungssystems	A	0,5				0,5 BIOMED
1.4 Erforschung des Risikobewußtseins der Bevölkerung in bezug auf Prionenerkrankungen°		INSGESAMT: 4,5		INSGESAMT: 0,5		INSGESAMT: 4,0
2. *Der infektiöse Erreger u. seine Übertragungsmechanismen*						
2.1 Charakterisierung des Erregers°*	A	2,5				2,5 BIOTECH/FAIR
2.2 Mechanismen der Verbreitung, des Transports und der Pathogenese (unter besonderer Berücksichtigung der Möglichkeit oraler Übertragung) und Aufschluß über mögliche gemeinsame Verbindungen zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen°*	A	4,8	0,4 BIOMED	0,4 BIOMED	0,5 BIOTECH	3,5 BIOTECH/BIOMED/ FAIR
2.3 Charakterisierung der verschiedenen Stämme, Vergleich von Scrapie-Stämmen mit BSE°*	A	0,8			0,3 FAIR	0,5 BIOMED/BIOTECH
2.4 Struktur von PrP^{C} und PrP^{SC}, normale Funktion des PrP^{C}, die Mechanismen der In-vitro-Umwandlung von PrP^{C} in PrP^{SC} °*	A	1,5	0,5 BIOMED	0,5 BIOMED		0,5 BIOMED/ BIOTECH
2.5 Grundlage der Artenbarriere, die eine artenüberschreitende Übertragung bzw. die Übertragung innerhalb einer Art begrenzt°*	A	1,4	0,5 BIOMED	0,4 BIOMED		0,5 BIOMED/ BIOTECH
2.6 Anfälligkeitsfaktoren bei der Entwicklung von Prionenerkrankungen bei Mensch und Tier°*	A	1,1	0,1 BIOMED		0,5 FAIR	0,5 BIOMED
		INSGESAMT: 12,1	INSGESAMT: 1,5	INSGESAMT: 1,3	INSGESAMT: 1,3	INSGESAMT: 8,0

3. *Diagnose spongiformer Enzephalopathien*						
3.1 Weiterentwicklung von Zellkulturen sowie Gewebe- und Zellbanken°*	A	1,0			0,5 BIOTECH	0,5 BIOTECH
3.2 Entwicklung schneller, empfindlicher Frühdiagnosetests, einschließlich Ersatzmarker,insbesondere bei lebenden Tieren und Menschen°*	A	7,6		2,0 FAIR	1,5 FAIR	3,5 FAIR/BIOMED/ BIOTECH
3.3 Entwicklung empfindlicher Tests bei transgenen Mäusen°*	A	1,3		0,6 BIOMED	0,5 FAIR	0,8 BIOTECH/FAIR
		INSGESAMT: 9,9		INSGESAMT: 2,6	INSGESAMT: 2,5	INSGESAMT: 4,8
4. *Risikobeurteilung betreffend spongiforme Enzephalopathien*						
4.1 Evaluierung der Übertragungsmodalitäten spongiformer Enzephalopathien (einschl. oraler Übertragung vom Rind auf den Menschen und auf als Nahrung dienende Tiere)°*	A	4,5				4,5 BIOMED
4.2 Ausbau des Überwachungsprogramms für BSE und verwandte Erkrankungen°*	A	2,0				2,0 FAIR****
4.3 Identifizierung der latenten Erkrankung bei Rindern*	A	2,0			2,0 FAIR	
4.4 Bestimmung der Infektiositätstiter in Rindergewebe und Rindererzeugnissen, die in die menschliche Nahrungskette eingehen oder für pharmazeutische und kosmetische Produkte verwendet werden°*	A	3,5			1,5 FAIR	2,0 FAIR/BIOTECH
4.5 Potentielle Exposition der menschlichen Bevölkerung°*	A	0,5				0,5 BIOMED
4.6 Bestimmung des Grads der Verseuchung von Fleisch mit Gehirn/Rückenmark nach Durchführung der üblichen Schlachtverfahren*	A	0,5			0,5 FAIR	
4.7 Bestimmung der intrazerebralen Dosis-Wirkungsbeziehung nach oraler Verabreichung des BSE-Erregers bei Primaten und Klärung der Frage, ob Mehrfachverabreichungen einen kumulativen Effekt haben*	A	1,0			0,5 FAIR	0,5 FAIR
4.8 Untersuchung möglicher biologischer Mechanismen der Übertragung von BSE durch das Muttertier*	A	1,0			0,5 FAIR	0,5 FAIR
		INSGESAMT: 15			INSGESAMT: 6,0	INSGESAMT: 10
5. *Behandlung u. Prävention spongiformer Enzephalopathien*						
5.1 Beurteilung und Entwicklung derzeit in der Industrie angewandter Inaktivierungsverfahren* (Nahrungsmittel, pharmazeutische und kosmetische Produkte)	A	1,7			1,0 FAIR	0,7 FAIR/BIOTECH
5.2 Entwicklung therapeutischer Konzepte°*	A	2,0				2,0 BIOMED/BIOTECH
5.3 Erzeugung von Rindern und Schafen ohne PrP°*	C	0,5				0,5 FAIR
		INSGESAMT: 4,2			INSGESAMT: 1,0	INSGESAMT:3,2
INSGESAMT		45,7	1,6	4,4	9,8	30,0

Die Prioritäten sind wie folgt: A>B>C

• Weissmann-Bericht

° Hintergrund des Vorschlags für eine europäische Initiative auf der Ratstagung der Forschungsminister am 7. Oktober 1996

•• Es wird von folgender Voraussetzung ausgegangen: 100.000 ECU pro Labor pro Jahr (einschließlich 1 Wissenschaftler für 12 Monate = 66.000 ECU, 1/2 Techniker für 12 Monate = 20.000 ECU, Verbrauchsgüter und Ausrüstung)

••• EU-Beitrag gemäß Viertem Rahmenprogramm

•••• In Zusammenarbeit mit den einzelstaatlichen Behörden

VERANSCHLAGTE GESAMTKOSTEN UND ZUSÄTZLICHE FÜR DIE KOORDINIERUNG DER ZUSAMMENARBEIT ZWISCHEN DEN MITGLIEDSTAATEN AUF DEM GEBIET BSE UND SUBAKUTER SPONGIFORMER ENZEPHALOPATHIEN BENÖTIGTE MITTEL (1997-1998)

TABELLE 2

Forschungsbereich	Priorität	Veranschlagte Gesamtkosten in MECU**	Derzeitiger EU-Beitrag in MECU	Voraussichtliche EU-Mittel in MECU	Mögliche EU-Mittel in MECU bei Umverteilung	Zusätzlich benötigte Mittel in MECU**
A. Harmonisierte Verfahren zur Beschaffung von Daten, insbesondere zur Überwachung, Früherkennung und Diagnose°	A	1,50				1,50
B. Ständige Aktualisierung und Verbreitung wissenschaftlicher Kenntnisse auf diesem Gebiet°	A	0,35				0,35
C. Fließende und schnelle Verbreitung dieser Daten°	A	0,35				0,35
D. Aktivierung eines Frühwarnsystems im Fall entscheidender Entwicklungen°	A	0,35				0,35
E. Austausch und mobilitätsfördernde Maßnahmen, einschließlich Ausbildung von Forschungspersonal°	A	0,60				0,60
F. Kontinuierliche Bestandsaufnahme von Fortschritten bei den nationalen Forschungsprogrammen°	A	0,35				0,35
G. Harmonisierung u. Kontrolle der Diagnoseverfahren spongiformer Enzephalopathien bei Mensch u. Tier°	A	1,50				1,50
INSGESAMT		5,00				5,00

° Hintergrund des Vorschlags für eine europäische Initiative auf der Ratstagung der Forschungsminister am 7. Oktober 1996

** Für die Bereiche A und G wird von folgender Voraussetzung ausgegangen: +/- 75.000 ECU pro Labor in jedem Mitgliedstaat bzw. den assoziierten Ländern für 2 Jahre (einschließlich 1/2 Wissenschaftler, Verbrauchsgütern, Reisen und Ausrüstung) und zusätzliche 10.000 ECU für das für die Gesamtkoordination zuständige Labor

Für die Bereiche B, C, D und F wird von folgender Voraussetzung ausgegangen: +/- 20.000 ECU pro Labor in jedem Mitgliedstaat bzw. den assoziierten Ländern für 2 Jahre (einschließlich 1/4 Wissenschaftler, Techniker, Verbrauchsgütern, Reisespesen und Ausrüstung)

Für den Bereich E wird von folgender Voraussetzung ausgegangen: +/- 35.000 ECU pro Labor in jedem Mitgliedstaat bzw. den assoziierten Ländern für 2 Jahre

ÜBERBLICK ÜBER NATIONALE FORSCHUNGSAKTIVITÄTEN AUF DEM GEBIET BSE / CREUTZFELDT-JAKOB-KRANKHEIT (CJD)

ANHANG 1

MITGLIEDSTAATEN

1. Österreich

Der Fachbereich für Neuropathologie und Neurochemie am Institut für Neurologie der Universität Wien ist die zentrale Forschungseinrichtung auf dem Gebiet spongiformer Enzephalopathien in Österreich.

Zu den Forschungsschwerpunkten gehören hier die Epidemiologie (die Abteilung hat eine epidemiologische Untersuchung über die Inzidenz der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in Österreich durchgeführt) sowie die Neuropathologie spongiformer Enzephalopathien beim Menschen (CJD und Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom GSSS)).

Darüber hinaus koordiniert diese Abteilung ein Forschungsprogramm der Gemeinschaft, an dem 100 europäische Laboratorien für Neuropathologie und Grundlagenforschung teilnehmen, die sich mit der neuropathologischen Diagnose und gewebebezogener Forschung auf dem Gebiet spongiformer Enzephalopathien beim Menschen beschäftigen.

Im Rahmen dieses Netzes wurden Kriterien für die neuropathologische Diagnose und den Umgang mit Gewebe bei spongiformer Enzephalopathie beim Menschen aufgestellt.

2. Belgien

Belgien beteiligt sich in folgenden Bereichen an der Erforschung spongiformer Enzephalopathien:

Epidemiologische Überwachung von BSE/Scrapie, die vom Landwirtschaftsministerium finanziert wird. Gegenwärtig gibt es noch kein spezifisches Programm im Bereich spongiformer Enzephalopathien.

3. Dänemark

Zur Zeit gibt es noch kein spezifisches Programm im Bereich spongiformer Enzephalopathien. Es wurde ein neues nationales CJD-Register eingerichtet, und ein Programm zur Untersuchung von PrP-Mutationen ist derzeit in Entwicklung.

4. Finnland

Die Forschung auf diesem Gebiet konzentriert sich auf folgende Bereiche:

Neuropathologie spongiformer Enzephalopathien beim Menschen
Überwachung spongiformer Enzephalopathien beim Menschen (erbliche Form der CJD)
Molekularpathologie spongiformer Enzephalopathien

Die Forschungsarbeiten werden an der Universität Helsinki durchgeführt. Bisher sind keine spezifischen Programme zu diesem Thema eingerichtet worden.

5. Frankreich

Ein nationales Referenzzentrum für spongiforme Enzephalopathien bei Tieren (CNEVA) wurde 1990 in Lyon gegründet. 1996 ist ein nationaler Experten-Beratungsausschuß ins Leben gerufen worden.

Sechzehn Laboratorien sind auf dem Gebiet der Prionenerkrankungen tätig, die u.a. folgende Forschungsschwerpunkte bearbeiten:

Charakterisierung der französischen BSE-Stämme (CNEVA, Lyon)
Charakterisierung des Polymorphismus des PrP-Gens im Zusammenhang mit Scrapie-Resistenz (INRA, Toulouse)
Bestimmung der Anzahl infizierter Rinder innerhalb einer Herde, in der ein einziger Fall festgestellt werden konnte (CNEVA, Lyon)
Erforschung neuer Diagnoseverfahren
Erforschung der Kriterien für die Inaktivierung von Tiermehl bei verschiedenen Tierkörperverwertungssystemen (CNEVA, INRA, CEMAGREF, in Vorbereitung)
Übertragungsstudien (unter Verwendung transgener Tiere) sowie Untersuchungen über die Struktur des Erregers und die Funktion des PrP. Dazu gehören:

- Studien über die Rolle des Immunsystems bei der Entwicklung des Prionenerregers im Frühstadium der Infektion
- die Rolle des PrP bei der Entstehung dieser Krankheit
- In-vitro-Studien über normale und pathologische PrP unter Verwendung eines Zellmodells
- Bestätigungsuntersuchungen über die PrP-Struktur
- zellulare Lokalisation normaler und pathologischer PrP sowie die Struktur von Amyloid-Plaques
- Erforschung der Möglichkeiten, die Anhäufung von PrP unter Verwendung zweier Versuchsmodelle in verschiedenen Krankheitsstadien zu blockieren
- Analyse der Übertragungsmechanismen dieser Krankheit

Epidemiologische Forschung, einschließlich der Erforschung der Risikofaktoren bei der Entstehung spongiformer Enzephalopathien (genetische, ernährungs- und umweltbedingte Faktoren):

- Überwachung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und verwandter Erkrankungen
- Erforschung der genetischen Faktoren, die die Entstehung spongiformer Enzephalopathien fördern, und Vergleich mit der Alzheimer Krankheit und verwandten Erkrankungen
- genetische und klinische Verlaufskontrolle und Nachuntersuchungen bei einer Gruppe von 1000 Personen, die anscheinend mit dem infektiösen Erreger verseuchte Wachstumshormone erhielten (1984-1985) und bei denen 35 CJD-Fälle diagnostiziert wurden

Die obengenannten Arbeiten werden an folgenden Einrichtungen durchgeführt: CNRS, Einheiten 9026 (Bordeaux), 2420 und 2431 (Gif sur Yvette) und 9045 (Villejuif), INSERM, Einheiten 415 (Lille), 153 und 360 (Paris), 180 und 431 (Montpellier), INRA (Jouy-en-Josas, Tours, Toulouse), CEA-DSV (Fontenay-aux-Roses).

6. Deutschland

Die Forschung auf dem Gebiet übertragbarer Enzephalopathien wird in Deutschland von den Ministerien für Forschung, Gesundheit und Landwirtschaft unterstützt. Die Forschungsschwerpunkte betreffen spongiforme Enzephalopathien bei Mensch und Tier und umfassen folgende Bereiche:

Struktur und Funktion von PrP, einschließlich der Struktur und der Strukturumwandlung des infektiösen Prionenproteins sowie der Strukturerfassung

Pathogenese, Funktion und Therapie, einschließlich Untersuchungen über pathogene Mechanismen spongiformer Enzephalopathien in Zellkulturen von PrP%-Mäusen, der Verwendung von PrP%-Mäusen als Versuchssystem zur Untersuchung der Infektiosität und der Zellbiologie der Prionenproteine, der Charakterisierung der für die Erkrankung verantwortlichen Prionenprotein-Bereiche, der Chemoprophylaxe und Chemotherapie bei Prioneninfektionen

Diagnose und Übertragung, einschließlich der Entwicklung von Titrationsverfahren für Zellkulturen zum Nachweis des Scrapie-Erregers, der oralen Infektion von Hamstern mit dem Scrapie-Erreger

und der Herstellung von Antikörpern gegen menschliche und tierische Prionenproteine.

Diese Arbeiten werden von folgenden Einrichtungen durchgeführt: Deutsches Primatenzentrum und Institut für Neuropathologie (Göttingen), DKFZ (Heidelberg), Robert-Koch-Institut (Berlin), Institut für Molekularbiologie (München), Bundesforschungsinstitut für Viruserkrankungen bei Tieren (Tübingen), Institut für physiologische Chemie (Mainz), Institut für physikalische Biologie (Düsseldorf) und GBF, Strukturforschung (Braunschweig).

7. Griechenland

Forschungsvorhaben auf dem Gebiet spongiformer Enzephalopathien gibt es in folgenden Bereichen:

Komparative Studien über Kohlenhydrate in den Gehirnen BSE-infizierter und normaler Rinder
Verbesserung der Scrapie-Diagnose und Untersuchung des infektiösen Scrapie-Erregers
Charakterisierung des infektiösen BSE-Erregers. Die Universität von Thessaloniki (Fachbereich Pharmakologie) koordiniert ein Forschungsvorhaben der Gemeinschaft zu diesem Thema. Außerdem ist das Labor an drei weiteren gemeinschaftlichen Forschungsvorhaben beteiligt.

Finanzmittel werden bereitgestellt von der griechischen nationalen Forschungsstiftung, dem griechischen Entwicklungsministerium und dem nationalen Programm-Büro auf Zypern.

Bisher wurden keine spezifischen Programme zum Thema spongiformer Enzephalopathien aufgestellt.

8. Irland

Forschungsvorhaben auf diesem Gebiet werden im wesentlichen vom Veterinärforschungslabor Abbottown (Dublin) und vom Fachbereich für Zoologie des University College of Dublin entwickelt.

Forschungsschwerpunkt ist u.a. die Entwicklung polykloner Antiseren in Versuchen mit Kaninchen für eine Reihe synthetischer PrP-Peptide, die auf ihre Fähigkeit, BSE- und Scrapie-infizierte Gewebe von Geweben mit negativem Befund zu unterscheiden, immunohistochemisch untersucht wurden.
Vor kurzem wurde ein Wissenschaftsausschuß eingerichtet, der Prioritäten auf diesem Gebiet festlegen soll.

9. Italien

In Italien werden Forschungsvorhaben auf diesem Gebiet zur Zeit in zwei Hauptbereichen durchgeführt:

Überwachung

- Epidemiologie der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und anderer prionenverwandter Enzephalopathien bei Mensch und Tier
- Ermittlung von Patienten, die Mutationen und/oder Polymorphismen des PrPN-Gens aufweisen
- Sammlung von Informationen über CJD-Patienten in ausgewählten Institutionen und Studien über familienspezifische Häufungen bei gleichzeitiger Identifizierung von Genotypen und möglichen punktuellen Mutationen

Neuropathologie und Grundlagenforschung

- Identifizierung neuer Phänotypen dieser Krankheit
- Untersuchung synthetischer PrP-Peptide; biologische Wirkungsweisen, biologisch relevante physikalisch-chemische Eigenschaften, Wechselwirkung mit Plasmamembranen
- Untersuchung von Zellen, die mutierte PrPN-Fragmente aufweisen
- Medikament-Amyloid-Wechselwirkung in vitro und in vivo

Der Nationale Forschungsrat (CNP) hat vor kurzem ein strategisches BSE-Forschungsvorhaben für folgende Bereiche in die Wege geleitet:

Physiopathologie spongiformer Enzephalopathien
Erforschung der Übertragungsmechanismen zwischen italienischen Zuchtlinien.

Das Gesundheitsministerium fördert durch das Institut für Zooprophylaxe und Tierkrankheiten ein Programm zum Thema "Integrative Maßnahmen zur permanenten Überwachung von BSE".

Das Istituto Superiore di Sanità unterstützt das nationale Register zur Überwachung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (Koordinator: Prof. M. Pocchiari).

Die zwei wichtigsten Forschungsinstitutionen auf diesem Gebiet in Italien sind das Istituto Superiore di Sanità (Rom) und das Istituto Neurologico Carlo Besta (Mailand).

10. Die Niederlande

Die wichtigsten Bereiche auf dem Forschungsgebiet spongiformer Enzephalopathien umfassen:

Entwicklung von Diagnoseverfahren für Scrapie und BSE
Antigen-Untersuchungen des Prionenproteins bei Rindern
Immunohistochemischer Nachweis von PrP im Gehirn zur Scrapie-Diagnose
Immunohistochemischer Nachweis des Prionenproteins im Lymphgewebe infizierter und bereits erkrankter Schafe
Genetische Resistenz gegen Scrapie

Die oben dargestellten Arbeiten werden am Institut für Veterinärwissenschaft und Tiergesundheit (ID-DLO) Lelystad durchgeführt. Darüber hinaus koordiniert dieses Institut ein Forschungsprogramm der Gemeinschaft zur Beurteilung der Rolle von PrP^{SC} bei der Aktivierung von Gliazellen.

Durch die in der Abteilung für Epidemiologie und Biostatistik (des Fachbereichs für Medizin der Erasmus Universität) geleistete Arbeit haben die Niederlande außerdem einen erheblichen Beitrag zur epidemiologischen Überwachung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit im Rahmen eines Forschungsprojekts der Gemeinschaft zur Überwachung dieser Krankheit geleistet.

Der niederländische Gesundheitsrat erarbeitet zur Zeit eine Forschungsstrategie auf dem Gebiet spongiformer Enzephalopathien, die in Kürze zur Verfügung stehen wird.

11. Portugal

Vor kurzem wurde ein nationales Programm zur Überwachung von Scrapie aufgestellt. Außerdem werden derzeit die Grundlagen für den Aufbau eines nationalen CJD-Registers geschaffen.

12. Spanien

Zur Zeit gibt es kein spezifisches Programm zur Erforschung spongiformer Enzephalopathien. Spanien hat sich bisher als Beobachter am europäischen CJD-Überwachungsnetz beteiligt und baut gegenwärtig ein Register für diese Krankheit auf.

13. Schweden

Es gibt kein spezifisches Programm für spongiforme Enzephalopathien, keine BSE-Fälle und wenige Fälle von Scrapie.

14. Vereinigtes Königreich

Die Prioritäten staatlicher Forschung auf dem Gebiet spongiformer Enzephalopathien bei Tieren richten sich nach dem jeweils ermittelten aktuellen Bedarf sowie nach den Empfehlungen des Beratungsausschusses für spongiforme Enzephalopathien (SEAC).

Das Programm des Ministeriums für Landwirtschaft, Fischerei und Nahrung (MAFF) wird ergänzt durch die Forschungsprogramme des Wissenschaftlichen Forschungsrates für Biotechnologie und Biologie (Biotechnological and Biological Science Research Council, BBSRC), des Medizinischen Forschungsrats (Medical Research Council, MRC), des Gesundheitsministeriums (DH) und des Wellcome Trust.

Eine Koordinierung dieser Gruppen wurde in jüngster Zeit auf verschiedenen Ebenen durch die vom Gesundheitsministerium geleitete Koordinierungseinrichtung Transmissible Spongiform Encephalopathy Research and Development Funders Coordination Group erreicht.

Die Forschung konzentriert sich auf fünf Schwerpunkte, die 1995 im SEAC-Bericht festgelegt wurden und Prionenerkrankungen bei Mensch und Tier umfassen:

a) Die Art des Erregers

Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet werden vom MAFF, dem BSEP, dem BBSRC, dem MRC, dem BBSRC/MRC Core sowie dem Wellcome Trust gefördert. Zu den beteiligten Institutionen gehören die Universitäten von Edinburgh und Reading, das Imperial College of Science, Technology and Medicine London, der Animal Health Trust und das Institut für Tiergesundheit.

b) Pathologische Veränderungen

Forschung auf diesem Gebiet wird von den Universitäten Edinburgh, Birmingham, Nottingham, dem Imperial College London, dem Institut für Zoologie und dem Zentralen Veterinärlabor (CVL) betrieben und u.a. von folgenden Stellen finanziert: MAFF, BBSRC/MRC, MRC, BSEP, Wellcome Trust.

c) Übertragungsstudien, einschließlich transgener Tiere

Wesentliche Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet werden von der Neuropathogenetischen Einheit des Instituts für Tiergesundheit (NPU, Edinburgh), der Universität Cambridge und dem Imperial College London, dem CVL, dem Schottischen Landwirtschaftskolleg und dem Beratungsausschuß für landwirtschaftliche Entwicklung durchgeführt. Finanziert werden die Vorhaben u.a. vom MAFF, BSEP, dem BBSRC/MRC Core und dem Wellcome Trust.

d) Kontrolle der BSE-Seuche

Diese Forschungsvorhaben werden im wesentlichen vom MAFF finanziert und von der NPU, dem CVL, dem Beratungsausschuß für landwirtschaftliche Entwicklung und der Universität von Edinburgh durchgeführt.

e) Praktische Themen, einschließlich der Überwachung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wird auf nationaler Ebene seit 1990 überwacht, und zwar von folgenden Stellen: der National CJD Surveillance Unit (Edinburgh), der NPU, dem CVL, dem Imperial College London und dem St. Mary's Hospital. Finanziert werden diese Maßnahmen hauptsächlich vom MAFF, dem Gesundheitsministerium, dem schottischen Innen- und Gesundheitsministerium (SHHD), der Europäischen Kommission und dem MRC.

Vor kurzem wurde im Vereinigten Königreich ein spezifisches Koordinierungsprogramm zu gesundheitlichen Aspekten übertragbarer spongiformer Enzephalopathien eingerichtet, das in erheblichem Umfang vom Landwirtschaftsministerium, dem medizinischen Forschungsrat und dem Wellcome Trust finanziert wird.

Der MRC hat gemeinsam mit dem Gesundheitsministerium eine auf 10 Jahre angelegte Initiative vorgeschlagen, die im Rahmen zweier 5-Jahres-Phasen umgesetzt werden soll. Damit ist beabsichtigt, die Forschungskapazitäten (Fähigkeiten und Infrastruktur) auszubauen, die Zusammenarbeit zwischen den bestehenden Expertenzentren zu verstärken und zu einem besseren Verständnis der Öffentlichkeit und der im Gesundheitsbereich Tätigen für Prionenerkrankungen und verwandte Risiken beizutragen.

Eine Ausschreibung für die ermittelten Bereiche wurde vor kurzem begonnen. Das Programm ist stark humanmedizinisch ausgerichtet und verfolgt einen breiten biologischen Ansatz.

Es werden vorrangig folgende wissenschaftliche Themen behandelt:

Molekulare, zellulare, genetische und funktionelle Ansätze, um über folgende Mechanismen Aufschluß zu erhalten: Übertragung spongiformer Enzephalopathien, PrP-Replikation, Pathogenese und klinische Progression
Integrierte molekulare, epidemiologische und klinische Ansätze für ein Verständnis der Ursache/n sporadischer CJD
Biologische und epidemiologische Beziehungen zwischen BSE und CJD sowie atypischen Demenzen
Entwicklung der Krankheit im Frühstadium und Diagnose bei lebenden Menschen und Tieren
Analyse, Wahrnehmung und Mitteilung des mit CJD verbundenen Risikos
Die biologische Funktion des normalen PrP
Die Molekularstruktur von Prionenproteinen
Zweckmäßige Ansätze der Therapieentwicklung

ASSOZIIERTE LÄNDER UND DRITTLÄNDER

1. Norwegen

Vor kurzem wurde ein Forschungsprogramm auf dem Gebiet spongiformer Enzephalopathien bei Mensch und Tier vorgeschlagen, an dem sich folgende Einrichtungen zu den nachstehend aufgeführten Themen beteiligen werden:

Norwegisches veterinärmedizinisches Kolleg

- Prävalenzstudien über Veränderungen der Scrapie bei Scrapie-infizierten Herden
- Genetische Disposition für Scrapie bei norwegischen Herden

- Komparative Studien über Absorption und Persistenz des Scrapie-Erregers im Darm- und Lymphgewebe von Schafen sowie des CJD-Erregers beim Menschen
- Komparative Studien postmortaler Veränderungen bei Scrapie-infizierten Schafen und CJD-infizierten Menschen
- Untersuchung der genetischen Disposition bei Schafherden in bezug auf die für die normale Funktion von Prionenproteinen und die Entwicklung der Krankheit wichtigen Faktoren

Zentrale Veterinärlaboratorien

- Entwicklung empfindlicher Methoden zum Nachweis von Prionenproteinen in vivo
- Epidemiologische Untersuchungen der Risikofaktoren beim Ausbruch von Scrapie in Schafherden

Nationalinstitut für öffentliche Gesundheit

- Epidemiologische Untersuchungen der an der Entstehung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beim Menschen beteiligten Risikofaktoren
- Verbesserte Überwachung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und anderer spongiformer Enzephalopathien in Norwegen durch Aufstellen von Diagnosekriterien
- Entwicklung von Modellen für eine Kooperation zwischen Humanmedizin und Veterinärmedizin auf dem Gebiet der Prionenerkrankungen

Die drei genannten Institutionen sind für die Umsetzung des vorgeschlagenen Planes verantwortlich.

2. Island

In Island hat man spezifische pathologische und epidemiologische Kenntnisse über Scrapie gewonnen, da Scrapie eine endemische Krankheit bestimmter Landesteile ist. Die am Institut für experimentelle Pathologie in Keldur durchgeführten Arbeiten bilden die Grundlage für das Programm zur Ausrottung von Scrapie in Island.

Außerdem werden gegenwärtig zwei neue Forschungsbereiche eingeführt:

Erforschung der Auswirkungen von Prionen-Gen-Genotypen auf eine Anfälligkeit isländischer Schafe für Scrapie
Untersuchung der Mutationen und des DNA-Polymorphismus bei drei CJD-Patienten in Island

3. Schweiz

Zwei Referenzzentren für spongiforme Enzephalopathien bei Mensch und Tier
In-situ-Hybridisierung und Immunchemie in bezug auf PrP in BSE (Institut für Tier-Neuropathologie, Bern)
Fallkontrollstudien / Beurteilung des BSE-Risikos in der Schweiz (Institut für Virologie und Immunprophylaxe, Mittelhäusern)

25.10.96

[redacted]

FICHE FINANCIERE

1. INTITULE DE L'ACTION

Communication de la Commission au Conseil relative à la recherche sur l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et les encéphalopathies spongiformes subaigües.

2. LIGNE BUDGETAIRE

IVème P.C. : - Biotechnologie - B6 7141
- Biomédecine - B6 7142
- Agriculture et pêche - B6 7143

3. BASE LEGALE

Décision du Conseil n° 94/912/CE du 15/12/94 adoptant un programme spécifique dans le domaine de la Biotechnologie. Décision du Conseil n° 94 913/CE du 15/12/94 adoptant un programme spécifique dans le domaine de la Biomédecine et de la Santé. Décision du Conseil n° 94/805/CE du 23/11/94 adoptant un programme spécifique dans le domaine de l'Agriculture et de la Pêche.

Décision n° 616/96/CE du Conseil et du Parlement européen du 25 mars 1996

4. OBJECTIFS ET DESCRIPTION

Malgré les efforts actuellement déployés dans la recherche fondamentale et clinique en matière d'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) et d'Encéphalopathies Spongiformes subaigües, il n'a pas été possible à ce jour d'identifier la nature des agents infectieux de ces maladies, de même que de nombreux facteurs épidémiologiques des encéphalopathies spongiformes humaines.

Ces facteurs doivent pourtant être identifiés pour que la lutte contre ces maladies puisse s'avérer efficace. Il est par conséquent essentiel de mobiliser la communauté scientifique et de stimuler les efforts de recherche à un niveau communautaire. Ces efforts nécessiteront la mobilisation de nouvelles équipes de recherche afin de créer une masse critique.

Dans cette optique, l'objectif fondamental de la présente communication est de renforcer les activités de recherche sur l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) et les Encéphalopathies Spongiformes subaigües.

Cet objectif comporte deux volets d'actions , à savoir :

la coordination des activitiés nationales ;

- les travaux à lancer sur base d'un appel à propositions supplémentaire, spécifique aux domaines de la recherche clinique et épidémiologique, de l'agent infectieux et des mécanismes de transmission, du diagnostic, de l'évaluation du risque, du traitement et de la prévention.

5. TYPE DE CREDITS

Dépenses non obligatoires/Crédits dissociés

6. TYPE DE DEPENSES

- Les actions à frais partagés qui consistent en projets de RDT et des projets de démonstration font l'objet d'une participation ne dépassant pas 50 %.

- Les universités et autres centres de recherche qui participent à des projets de RDT et des projets de démonstration, et qui ne peuvent justifier leurs coûts totaux avec suffisamment de précision, selon la Commission, sur la base d'un système de comptabilité analytique, seront financés à 100 % des coûts additionnels.

- Les actions concertées peuvent faire l'objet d'une participation allant jusqu'à 100 % des coûts additionnels.

7. INCIDENCE FINANCIERE

7.1 Mode de calcul du coût total de l'action (en MECU)

Les crédits nécessaires à la réalisation des objectifs visés au point 4 font partie de l'augmentation prévue dans la proposition intitulée "Proposition de décision du Parlement Européen et du Conseil portant deuxième adaptation de la décision 1110/94/CE, telle qu'adaptée par la décision 616/96/CE, relative au quatrième programme cadre pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration (1994-1998)", qui est soumise à l'approbation en codécision du Parlement et du Conseil et à l'allocation préalable des fonds par l'autorité budgétaire.

Du point de vue financier, la présente fiche financière ne concerne que la ventilation des crédits en engagement et en paiement entre l'année 1997 et 1999+ des montants suivants:

	Coordination des activités	Recherches prioritaires	Total
Biotechnologie		7,5	7,5
Biomédecine et Santé	3,5	12,5	16
Agriculture et Pêche	1,5	10	11,5

Cette estimation globale peut être détaillée, à titre purement indicatif, suivant les données reprises dans les tableaux 1 et 2 ci-après.

TOTAL ESTIMATED COSTS AND ADDITIONAL RESOURCES NEEDED TO ADDRESS THE RESEARCH PRIORITIES IN THE FIELD OF BSE AND SUBACUTE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES (1997-1998)

TABLE 1

	Research area	Priority	Total Estimated cost in ** MECU's	Existing EU contribution *** MECU's	Prospects for EU funding MECU's	Possible EU funding with redeployment MECU's	Additional resources needed ** MECU's
1.	*Clinical and epidemiological and social research on human SE's*						
1.1	compare agent strains recovered from vCJD patients with BSE and "normal" CJD, GSSS and FFI strains; □ *	A	1.5				1.5 Biomed
1.2	the incidence (including reevaluation of previously diagnosed CJD cases), geographical distribution and role of specific risk factors (genotype, diet exposure, environment);□ *	A	2.0		0.5 Biomed		1.5 Biomed
1.3	the process of identification of suspected cases and the sensitivity of the surveillance system	A	0.5				0.5 Biomed
1.4	the research on risk perception of the population in relation to prion diseases;□	A	0.5				0.5 Biomed
			Total: 4.5		**Total: 0.5**		**Total: 4.0**
2.	*The infectious agent and its mechanisms of transmission*						
2.1	the characterization of the agent;□ *	A	2.5				2.5 Biotech/Fair
2.2	the mechanisms of propagation, transport and pathogenesis (special attention will be given to the possibility of oral transmission) including elucidation of possible common links with other neurodegenerative diseases;□ *	A	4.8	0.4 Biomed	0.4 Biomed	0.5 Biotech	3.5 Biotech Biomed/Fair
2.3	characterization of the different strains, compare scrapie strains with BSE;□*	A	0.8			0.3 Fair	0.5 Biomed/Biotech
2.4	the structure of both PrP^{c} and PrP^{sc}, the normal function of PrP^{c} and the mechanisms of conversion of PrP^{c} into PrP^{sc} in vitro;□ *	A	1.5	0.5 Biomed	0.5 Biomed		0.5 Biomed / Biotech
2.5	the basis of species barrier limiting inter- and intra-species transmission;□ *	A	1.4	0.5 Biomed	0.4 Biomed		0.5 Biomed/Biotech
2.6	the susceptibility factors for the development of animal and human prion diseases□ *	A	1.1	0.1 Biomed		0.5 Fair	0.5 Biomed
			Total: 12.1	**Total: 1.5**	**Total: 1.3**	**Total: 1.3**	**Total: 8.0**
3.	Diagnosis OF SE's						
3.1	further development of cell cultures, and banks for tissues and cells;□ *	A	1.0			0.5 Biotech	0.5 Biotech
3.2	development of rapid and sensitive early diagnostic tests including surrogate markers, specially in living animals and humans;□ *	A	7.6		2.0 Fair 0.6 Biomed	1.5 Fair	3.5 Fair/Biom/Biotech
3.3	development of sensitive assay in transgenic mice □ *	A	1.3			0.5 Fair	0.8 Biotech/Fair
			Total: 9.9		**Total: 2.6**	**Total: 2.5**	**Total: 4.8**

E 5/14-96

LM\vv\tabcost

4.	*Risk assessment of SE's*						
4.1	an evaluation of SE's transmission modalities (including oral transmission) from cattle to man and other food animals, environmental vectors□ *	A	4.5				4.5 Biomed/Fair
4.2	extended surveillance programme on BSE and related diseases□ *	A	2.0				2.0 Fair ****
4.3	identification of covert disease in cattle *	A	2.0			2.0 Fair	
4.4	determination of the infectivity titres in cattle tissues and cattle derived products entering the human food chain or used in pharmaceutical and cosmetics products□ *	A	3.5			1.5 Fair	2.0 Fair/Biotech
4.5	the potential exposure of the human population □ *	A	0.5				0.5 Biomed
4.6	determination of the level of meat contamination by brain/spinal cord after standard butchering procedures *	A	0.5			0.5 Fair	
4.7	determination of oral feeding and intracerebral dose responses to BSE agent and whether multiple doses is cumulative *	A	1.0			0.5 Fair	0.5 Fair
4.8	investigation of possible biological mechanisms of maternel transmission of BSE *	A	1.0			0.5 Fair	0.5 Fair
			Total: 15			**Total: 5.0**	**Total: 10**
5.	*Treatment and prevention of SE's*						
5.1	Assessment and development of inactivation procedures currently used in industry; * (food, pharmaceuticals, cosmetics)	A	1.7			1.0 Fair	0.7 Fair/Biotech
5.2	development of therapeutic approaches□ *	A	2.0				2.0 Biomed/Biotech
5.3	generation of cattle and sheep devoid of PrP□ *	C	0.5				0.5 Fair
			Total: 4.2			**Total: 1.0**	**Total: 3.2**
TOTAL			45.7	1.5	4.4	9.8	30.0

Priorities are: A>B>C

* Weissmann report

□ Background for the proposal of an European Initiative at the Research Council of October 7, 1996

** The following assumption is made: 100.000 ECU's per laboratory per year (including 1 scientist for 12 months = 66.000 ECU, 1/2 technician for 12 months = 20.000 ECU, consumables and equipment)

*** EU-contribution under IV FP

**** in collaboration with national authorities

5.11.96

LM\vv\tabcost

TOTAL ESTIMATED COSTS AND ADDITIONAL RESOURCES NEEDED TO ADDRESS THE COORDINATION OF ACTIVITIES BETWEEN MEMBER STATES IN THE FIELD OF BSE AND SUBACUTE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES (1997-1998)

TABLE 2

	Research area	Priority	Total Estimated cost in ** MECU's	Existing EU contribution MECU's	Prospects for EU funding MECU's	Possible EU funding with redeployment MECU's	Additional resources needed** MECU's
A.	Standardization of case definitions for collection of data, of data analysis and of dissemination of information in order to ensure a proper surveillance	A	1.00				1.00
B.	Harmonised procedures for early detection and diagnosis of the disease(s)□	A	0.50				0.50
C.	Continuous updating and dissemination of scientific knowledge in this field □	A	0.35				0.35
D.	Fluent and rapid dissemination of these data □	A	0.35				0.35
E.	Activation of an early warning system in case of crucial developments □	A	0.35				0.35
F.	Exchange and mobility activities including training of research staff □	A	0.60				0.60
G.	A continuous inventory of the progress of national research programmes □	A	0.35				0.35
H.	Harmonisation and control of diagnostic methods for human and animal SE's □	A	1.50				1.50
TOTAL			5.0				5.0

□ Background for the proposal of an European Initiative at the Research Council of October 7, 1996

** For area A and H the following assuption is made: +/- 75,000 ECU per laboratory in each Member State and associated countries for 2 years (including 1/2 scientist, consumables, travel and equipment) and additional 10,000 ECU to the laboratory responsible for the overall coordination.

For areas B, C, D, F, E the following assuption is made: +/- 20,000 ECU per laboratory in each Member State and associated countries for 2 years (including 1/4 scientist, technician, equipment, consumables and travel costs)

For area F, the following assumption is made: +/- 35,000 ECU per laboratory in each Member State and associated countries for 2 years.

28.10.96

31

LM\vv\tabcost2

-KZ 5.10.96

7.2 Echéancier indicatif [1]

Pour le programme spécifique " Biotechnologie" - ligne budgétaire : B6 - 7141

En MECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAL
Crédits d'engagement [1]	70,037	230,000	132,000	155,963	PM	588,000
Crédits d'engagement additionnels			2,250	5,250		7,500
Crédits de paiement[1]	19,789	115,666	124,200	163,000	165,345	588,000
Crédits de paiement additionnels				4,500	3,000	7,500

Pour le programme spécifique "biomédecine" - ligne budgétaire : B6 - 7142

En MECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAL
Crédits d'engagement[1]	37,833	126,000	90,000	104,167	PM	358,000
Crédits d'engagement additionnels			4,800	11,200		16,000
Crédits de paiement[1]	10,831	49,000	85,800	95,000	117,369	358,000
Crédits de paiement additionnels				9,600	6,400	16,000

Pour le programme spécifique "Agriculture et Pêche" - ligne budgétaire : B6-7143

En MECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAL
Crédits d'engagement[1]	120,737	181,000	162,000	182,763	PM	646,500
Crédits d'engagement additionnels			3,450	8,050		11,500
Crédits de paiement[1]	19,768	70,000	114,700	230,000	212,032	646,500
Crédits de paiement additionnels				6,900	4,600	11,500

Les montants annuels définitifs seront déterminés par l'Autorité Budgétaire.

(1) Crédits du PC IV, tels que repris dans l'APB 1997

7.3 Dépenses administratives et de personnel

En ce qui concerne les dépenses administratives, les programmes veilleront à ce que le montant global du complément financier alloué soit prioritairement utilisé pour financer les actions de recherche (tel que prévu dans la proposition visée au point 4).

8. MESURES ANTI-FRAUDES

De nombreux contrôles administratifs et financiers existent à tous les stades de la passation et de l'exécution des contrats de recherche. Parmi ces contrôles, on peut citer:

Au stade antérieur de la conclusion :

- Sélection initiale des propositions sur base de la valeur scientifique du projet et du réalisme du coût de la recherche par rapport à sa nature, sa durée et ses impacts potentiels.

- Analyse des informations financières transmises par les proposants dans le formulaire de négociation.

Après la signature du contrat :

- Examen des relevés de dépenses avant paiement, à plusieurs niveaux (gestionnaire financier, responsable scientifique).

- Audit interne réalisé par le Contrôleur financier

- Contrôle sur place permettant, par l'examen des documents justificatifs, de détecter les erreurs ou autres irrégularités. Afin de renforcer l'efficacité de ces contrôles, les services de la Commission ont créé une cellule audit qui centralise l'ensemble des contrôles effectués. Ces contrôles sont effectués soit par les membres de la cellule audit, soit confiés à des firmes d'audit avec lesquelles la Commission a conclu des contrats-cadre, sous la supervision du personnel de la cellule d'audit.

- Inspections sur place réalisées par le Contrôleur financier et par la Cour des Comptes de l'Union européenne.

9. ELEMENTS D'ANALYSE COUT-EFFICACITE

9.1 Objectifs spécifiques et quantifiables

L'objectif général, tel que décrit dans le point 4, se traduit dans 6 objectifs spécifiques. Ces objectifs peuvent être groupés comme suit :

a. Les priorités de la recherche en matière d'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) et les Encéphalopathies Spongiformes subaigües :

- recherche clinique et épidémiologique des encéphalopathies spongiformes humaines ;

- les agents infectieux et leurs mécanismes de transmission ;

- le diagnostic des encéphalopathies spongiformes humaines ;

- l'évaluation du risque des encéphalopathies spongiformes humaines ;

- le traitement et la prévention des encéphalopathies spongiformes humaines.

b. La coordination des activités de recherche, en matière d'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) et les Encéphalopathies Spongiformes subaigües, entre les Etats membres .

Les ressources nécessaires à la réalisation de ces objectifs ont été calculées en fonction des critères suivants :

- Une proposition comportera en moyenne 5 laboratoires.

- La contribution de la Communauté européenne à chaque laboratoire devra varier entre 10.000 Ecus et 100.000 Ecus par an.

Ces objectifs seront réalisés par les modalités suivantes : actions à frais partagés, ainsi que des actions concertées. Ces actions seront renforcées par des outils à vocation générale au service des chercheurs et par une formation ciblée de ces chercheurs ("workshops", conférences interdisciplinaires, études, etc.).

9.2 Population visée

Destinataires immédiats : les chercheurs de l'industrie et du monde académique ainsi que les cliniciens des hôpitaux et les ingénieurs.

Destinataires finaux : les citoyens européens ayant accès aux résultats de la recherche ; les consommateurs ; les secteurs alimentaires ; les agriculteurs.

9.3 Justification de l'action

Les encéphalopathies spongiformes (ES) sont un groupe de maladies transmissibles neurodégénératives létales humaines (kuru, maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker (MGSS), et animales (Scrapie, encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

Ces maladies sont l'objet de recherches de plus en plus importantes en raison d'une part de leur biologie particulière, et d'autre part des inquiétudes concernant la possible transmission à l'homme de l'agent infectieux. Il est donc essentiel que ce groupe de maladies devienne une priorité scientifique. Cela nécessite une stimulation des efforts de recherche au niveau communautaire et la construction de nouveaux équilibres scientifiques, afin de créer une masse critique.

9.4 Suivi et évaluation de l'action

Le suivi de l'action sera effectué par les services des DG responsables de son exécution, aidés par les Comités de programme.

Afin de contribuer à l'évaluation globale des activités communautaires prévues à l'article 4.2 de la décision arrêtant le quatrième programme-cadre de la Communauté européenne pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration, la Commission fait procéder, en temps utile, par des experts indépendants, à une évaluation des activités menées dans le domaine directement couvert par les présents programmes et de leur gestion durant les cinq années qui précèdent l'évaluation. Cette action sera par ailleurs évaluée dans le cadre de l'évaluation globale des activités communautaires faisant partie du quatrième programme-cadre. En effet, la Commission fait procéder, en temps utile, par des experts indépendants, à une évaluation des activités et de leur gestion durant les cinq années qui précèdent cette évaluation.

Les contrats qui seront signés dans le cadre de l'action décrite au point 4 et 9.1 feront l'objet d'un rapport intermédiaire, ainsi que d'un rapport final.

Il sera tenu compte des rapports suivants lors de la préparation du cinquième programme-cadre :

- Rapport annuel de la Commission relatif aux activités de recherche et de développement technologique de l'Union européenne basé sur l'article 130P du Traité CE.
- Un rapport annuel de contrôle continu de chaque programme spécifique ainsi que du programme-cadre. Celui-ci sera élaboré par des experts indépendants.
- Un rapport d'évaluation quinquennal de chaque programme spécifique ainsi que du programme-cadre. Celui-ci sera également élaboré par des experts indépendants et publié en 1996.

ISSN 0254-1467

KOM(96) 582 endg.

DOKUMENTE

DE 03 15

Katalognummer : CB-CO-96-589-DE-C

ISBN 92-78-11625-4

Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften

L-2985 Luxemburg