

1 EINLEITUNG

1.1 *Toxoplasma gondii*: Lebenszyklus, Epidemiologie und medizinische Bedeutung

Toxoplasma gondii, ein Protozoon aus dem Unterstamm Apicomplexa, ist ein obligat intrazellulärer Parasit, der alle kernhaltigen Zellen warmblütiger Tiere infizieren kann (Groß, 1994). Er wurde bereits 1908 von Nicolle und Manceaux in einem Wüstennagetier, dem Gundi (*Ctenodactylus gundi*) entdeckt, jedoch gelang die vollständige Aufklärung des Lebenszyklus erst in den späten 60er Jahren (Hutchinson 1965; Frenkel et al., 1970; Sheffield und Melton, 1970; Piekarski et al., 1970).

Die Entwicklung von *T. gondii* ist durch einen Generationswechsel mit drei Abschnitten gekennzeichnet: Gamogonie, Sporogonie und Schizogonie. Die geschlechtliche Vermehrung findet im Dünndarmepithel der Hauskatze und anderer Katzenartigen (Felidae) statt. Unsporulierte Oozysten werden mit den Faeces ausgeschieden und sporulieren innerhalb von zwei bis vier Tagen zu den hochinfektösen Sporozoiten. Werden diese durch einen Zwischenwirt oral aufgenommen, differenzieren sie im Dünndarmepithel zu den schnell replizierenden Tachyzoiten, welche eine generalisierte Gewebsinfektion und damit die akute Phase der Toxoplasmose einleiten. Als Zwischenwirt sind offensichtlich alle warmblütigen Vertebraten geeignet, wobei Mäusen und anderen Kleinnagern für den natürlichen Infektionszyklus die größte Bedeutung zukommt. Für die Übertragung auf den Menschen spielen dagegen verschiedene Nutztiere, u.a. Schafe und Schweine als Zwischenwirte eine wichtige Rolle. Die Tachyzoiten replizieren intrazellulär in einer membranbegrenzten parasitophoren Vakuole und rupturieren ihre Wirtszelle nach sieben bis acht Teilungen (Joiner und Dubremetz, 1993). Die freigesetzten Parasiten können nun neue Zellen infizieren, in die sie aktiv eindringen (Dobrowolski und Sibley, 1996). Leber, Lymphknoten und Lunge sind die Hauptorte dieser schnellen Vermehrung (Frenkel, 1988). Im Zuge der sich im Verlauf einer akuten Infektion entwickelnden Immunantwort differenzieren sich die

Parasiten zu den sogenannten Bradyzoiten, die sich im Vergleich zu den Tachyzoiten durch einen verlangsamten Stoffwechsel und eine stark verminderte Replikationsrate auszeichnen (Bohne et al, 1999). In diesem Stadium kann der Parasit nach Ausbildung einer rigiden Zystenwand offensichtlich lebenslang in seinem Zwischenwirt persistieren. Bradyzoitenhaltige Zysten scheinen dabei hauptsächlich in Neuronen des Zentralen Nervensystems (ZNS) und im Muskelgewebe, aber auch in anderen Organen zu überdauern (Ferguson und Hutchinson, 1987; Dubey und Peattie, 1988; Israelski und Remington, 1993a). Wird ein Zysten-tragender Zwischenwirt, z.B. eine Maus, von einer Katze gefressen, schließt sich der Lebenszyklus des Parasiten wieder. Allerdings kann nach oraler Aufnahme Zysten-haltigen Gewebes auch die Übertragung auf einen neuen Zwischenwirt erfolgen, in dem es wiederum zu akuter und chronischer Infektionsphase kommt.

T. gondii ist weltweit verbreitet, die Infektionsrate in der Bevölkerung schwankt jedoch je nach Region. Die Seroprävalenz in der Weltbevölkerung ist direkt proportional zum Alter der Menschen (Holliman, 1996), kann jedoch lokal 70-80% betragen (Ockert, 1994). In der Bundesrepublik Deutschland korreliert sie ebenfalls in etwa mit dem Lebensalter: So sind hier von den 20jährigen ca. 20% infiziert, von den 30jährigen 30% usw. (Groß, 1994). Die Hauptinfektionsquellen für den Menschen sind die orale Aufnahme von (i) Zysten-haltigem Fleisch, welches nicht ausreichend erhitzt wurde oder von (ii) Oozysten aus der Umgebung, z.B. durch kontaminiertes Erdreich oder kontaminierte Nahrungsmittel (Ockert, 1994). Eine wichtige klinische Bedeutung kommt der diaplazentaren Übertragung von *Toxoplasma* während der Schwangerschaft zu. Darüber hinaus ist aber auch eine Infektion über Transplantate, die z.B. Gewebszysten enthalten, möglich (Britt et al., 1981).

Die Erkrankung selbst verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch oder mit leichten Grippeerscheinungen. Nur bei 1% bis 5% der Infizierten kommt es zu schwereren Krankheitsbildern wie Lymphadenitis oder Enzephalitis (Groß, 1994). Große klinische Bedeutung hat die akute Toxoplasmose jedoch während einer bestehenden Schwangerschaft (koninatale Toxoplasmose). Der Fötus kann bei einer Primärinfektion der Mutter während der Schwangerschaft schwer geschädigt werden, wobei die

Schädigungen von geistiger Retardierung über Hydrozephalus bis hin zum Abort reichen. Die schwersten Verläufe treten bei einer Infektion im ersten Trimenon auf, wohingegen die Übertragungsrate von der Mutter auf das Ungeborene in späteren Abschnitten am höchsten ist (Desmonts und Couvreur, 1974; Thalhammer, 1981). Aber auch bei ca. 80-90% der bei der Geburt klinisch unauffälligen Neugeborenen entwickeln bis zum 20sten Lebensjahr Spätschäden, meist in Form einer Chorioretinitis mit drohender Erblindung (Koppe et al., 1986).

Darüber hinaus besitzt *T. gondii* eine klinische Bedeutung als opportunistischer Krankheitserreger bei immunsupprimierten Patienten. So kann es während einer AIDS-Erkrankung (McCabe und Remington, 1988; Luft und Remington, 1992), oder bei therapeutisch Immunsupprimierten, z. B. nach einer Organtransplantation oder Steroidtherapie bei Tumorpatienten (Israelski und Remington, 1993b), zu einer reaktivierten, häufig letalen Toxoplasmose kommen.

1.2 Interaktion von *T. gondii* mit seiner Wirtszelle

Der Eintritt des Parasiten in die Wirtszelle ist, anders als bei vielen intrazellulären Erregern, kein phagozytose-vermittelter, sondern ein aktiv vom Parasiten ausgehender Prozess (Dubremetz, 1998). Dabei wird eine parasitophore Vakuole (PV) gebildet, deren Inhalt durch eine Fusionsinkompetenz vor dem Verdau durch lysosomale Enzyme geschützt ist (Sibley, 1995). Die Membran der PV fungiert durch integrierte Poren als ein molekulares Sieb, welches für Moleküle bis zu 1900 Da permeabel ist (Schwab et al., 1994). Bei der Bildung der PV sind Proteine aus zwei sekretorischen Organellen des Parasiten, den Rhoptrien und den Dichten Granula, beteiligt, die wahrscheinlich auch zur Porenbildung beitragen (Schwab et al., 1994). Durch die Poren können also sowohl Stoffwechselprodukte des Parasiten in die Wirtszelle gelangen, als auch Nährstoffe aus der Wirtszelle vom Parasiten aufgenommen werden. Alle 8-12 Stunden repliziert der Parasit in der PV, was schließlich nach 48-72 Stunden zur Lyse der Wirtszelle führt. Da *T. gondii* ein obligat intrazellulärer Parasit ist, stellt die ungestörte Replikation in der PV wahrscheinlich eine wichtige Voraussetzung für sein

Überleben dar. Die Integrität der Wirtszelle dürfte also ein entscheidender Faktor für die intrazelluläre Persistenz des Parasiten sein.

1.3 Der Zelltod

In mehrzelligen Organismen gibt es zwei Arten des Zelltodes: Nekrose und Apoptose (Simon, 1997; Cohen, 1993). In Abb. 1 sind die morphologischen Unterschiede zwischen den beiden Arten des Zelltodes zusammengefasst. Die Nekrose, auch pathologischer Zelltod genannt, wird z.B. durch mechanische Beschädigung oder durch toxische Chemikalien ausgelöst, unter physiologischen Bedingungen auch nach Beschädigung der Zytoplasmamembran durch Komplement und lytische Viren. Die Zelle verliert dabei die Fähigkeit, die zelluläre Homöostase aufrecht zu erhalten, was zu

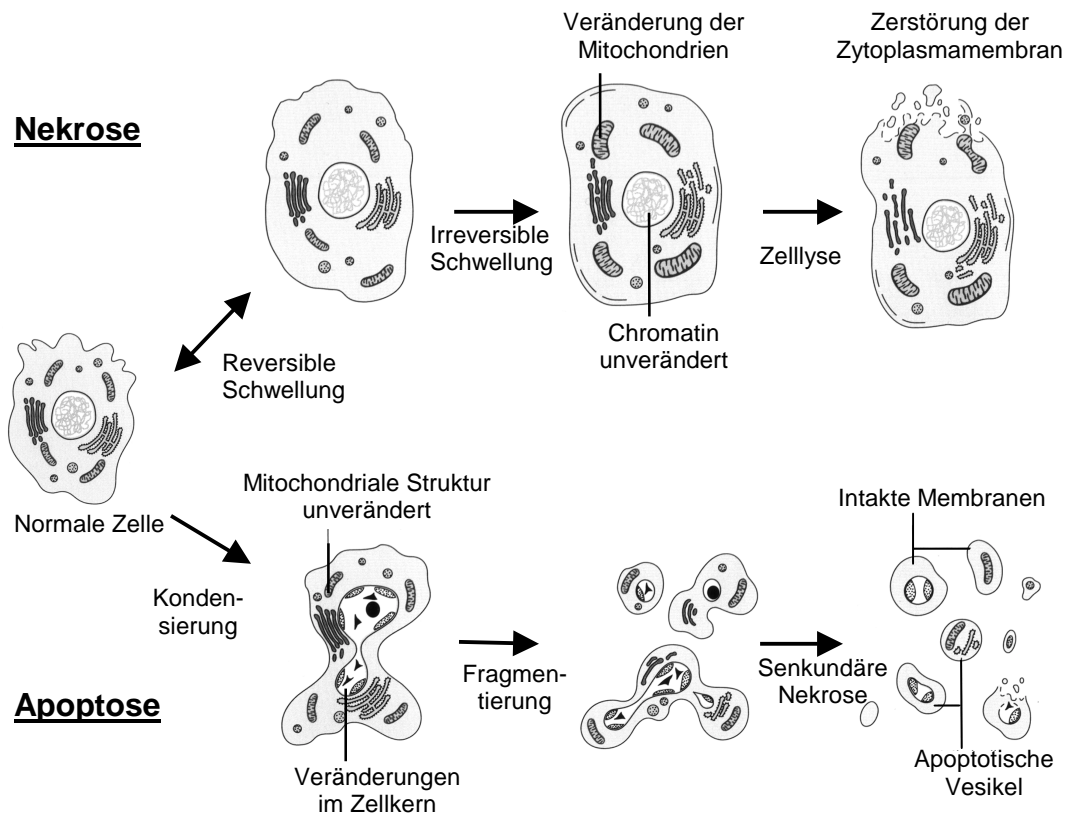


Abb. 1. Morphologische Veränderungen in der Zelle während der Nekrose und Apoptose. Verändert nach Boehringer, Mannheim.

einem Einstrom von Wasser und Ionen führt. Die Zelle und ihre Organellen, besonders die Mitochondrien, schwellen an, wohingegen das Chromatin unverändert bleibt. Schließlich platzt die Zelle, wodurch der zytoplasmatische Inhalt austreten und entzündliche Reaktionen auslösen kann (Wyllie et al., 1980; Cohen, 1993).

Die Apoptose (Kerr et al. 1972), auch programmierter Zelltod genannt, ist im Gegensatz zur Nekrose ein genetisch vorprogrammierter, von der Zelle aktiv über Signalkaskaden gesteuerter und daher energieverbrauchender Prozess. Sie kann einerseits durch innere Schädigungen der Zelle, wie z.B. durch Inhibierung der Proteinsynthese (Martin et al., 1990) oder durch DNS-Zerstörung (Danno und Horio, 1982) ausgelöst werden, andererseits durch spezifische Signale ihrer Umgebung oder anderer Zellen. Dies kann das Ausbleiben eines zum Überleben wichtigen Faktors (Mesner et al. 1992) sein oder die direkte Induktion durch Ligand-Rezeptor-Interaktionen (Depraetere und Golstein, 1997; Owen-Schaub et al., 1992). Morphologisch unterscheidet sich die Apoptose von der Nekrose durch eine Beibehaltung der Organellenstruktur und der Integrität der Zytoplasmamembran, sowie durch eine Kondensierung des Chromatins. Zusätzlich wird die DNS zwischen den Nukleosomen gespalten, wodurch Bruchstücke von ca. 180 Basenpaaren und Vielfachen davon entstehen (Wyllie, 1980). In der Spätphase der Apoptose wird der Zellinhalt in membranumschlossene, sogenannte apoptotische Vesikel abgeschnürt, die einen Austritt von Zytoplasma in den extrazellulären Raum verhindern. Durch die Fragmentierung der DNS und die Verpackung der Zellreste in Vesikel kann die apoptotische Zelle ohne Auslösen entzündlicher Reaktionen von phagozytierenden Makrophagen beseitigt werden (Savill et al., 1993).

Die Apoptose ist ein wichtiger Bestandteil des natürlichen Zellumsatzes in mehrzelligen Organismen, die eine schonende Entfernung funktionsloser oder für den Organismus sogar schädlicher Zellen ermöglicht (Huppertz et al., 1999). Desweiteren spielt die Apoptose während der Embryonalentwicklung, z.B. im Zentralen Nervensystem (ZNS) (Naruse und Keino, 1995), bei der Eliminierung autoreaktiver T-Zellen (Janeway und Travers, 1995a), bei der Abtötung zytotoxischer T-Zellen nach einer Immunantwort (Green und Scott, 1994) oder bei der Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase eine wichtige Rolle (Wyllie et al., 1980; Thompson, 1995). Außerdem stellt die

Apoptoseinduktion durch zytotoxische T-Zellen einen wichtigen Mechanismus dar, infizierte oder entartete Zielzellen abzutöten (Janeway und Travers, 1995b). Eine Fehlregulation der Apoptose kann einen wichtigen Faktor bei der Entstehung einiger Krankheiten darstellen. So ist eine zu niedrige Apoptoserate Ursache von vielen Krebserkrankungen (Blank et al., 1997), eine zu hohe Apoptoserate wird als Ursache für Krankheiten wie Alzheimer (Barinaga, 1998a), Multipler Sklerose und Diabetes mellitus (Ohsako und Elkon; 1999) angesehen. Auch bei AIDS spielt eine Fehlregulation, in diesem Fall eine zu hohe Apoptoserate der CD4⁺ T-Zellen, eine wichtige Rolle (Famularo et al., 1997; Ameisen, 1992; Ameisen et al., 1995).

Aufgrund der Bedeutung für Entwicklung und Homöostase eines multizellulären Organismus' wird die Apoptose durch ein komplexes Regulationsnetzwerk kontrolliert, das erst in den letzten Jahren genauer charakterisiert wurde. Abb.2 zeigt ein stark

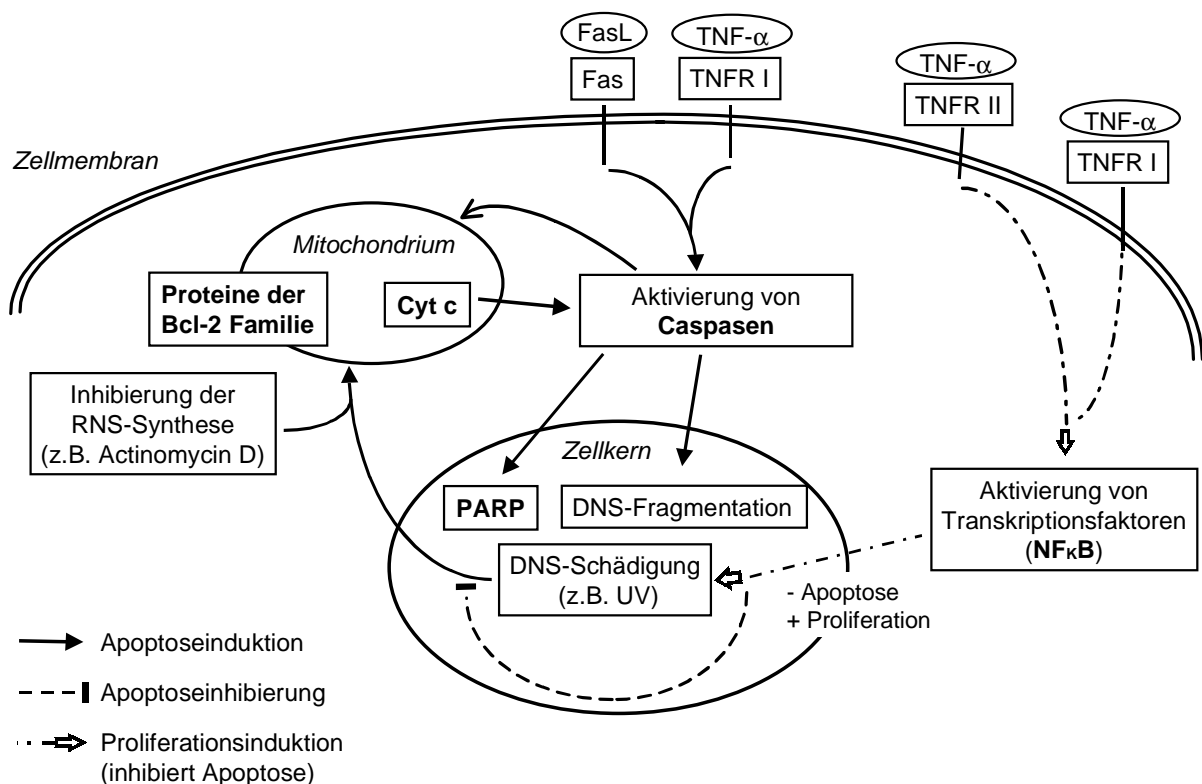


Abb. 2. Vereinfachtes Schema der Apoptose-Signalkaskade. Die wichtigsten im Text beschriebenen Komponenten sind hervorgehoben. FasL: Fas-Ligand; Fas: Fas-Rezeptor; TNF: Tumor Nekrose Faktor; TNFR I: TNF-Rezeptor 1; TNFR II: TNF-Rzeptor 2. Cyt c: Cytochrom c; PARP: Poly-(ADP-Ribose) Polymerase

vereinfachtes Schema der wichtigsten Regulationsmechanismen. Eine zentrale Rolle bei der Apoptose-Signaltransduktion kommt den Cystein-Proteasen mit einer Aspartat Spezifität, den sogenannten Caspasen, zu (Martins und Earnshaw, 1997; Alnemri et al., 1996). Im nicht aktivierten Zustand liegen sie als Procaspasen vor. Durch proteolytische Spaltung spezifischer Proteinsequenzen in den Procaspasen entstehen die aktiven Caspasen, die wiederum andere Substrate spalten können. Dabei handelt es sich entweder um weitere Caspasen oder um verschiedene zytosolische und nukleäre Struktur- oder Regulationsproteine, deren Spaltung die Effektorphase der Apoptose bewirken. Je nach dem initialen Apoptose-induzierenden Faktor wird die Signalkaskade durch unterschiedliche Caspasen vermittelt. So wird bei der rezeptorvermittelten Apoptose durch Bindung des spezifischen Liganden an den Fas-Rezeptor oder an den Tumor Nekrose Faktor- (TNF-) Rezeptor I zunächst Caspase 8 aktiviert (Yuan, 1997; Hirata et al., 1998). Die durch zellinterne Signale, wie z.B. DNS-Schädigung oder Inhibierung der Proteinsynthese, ausgelöste Apoptose wird dagegen besonders durch Caspase 9 initiiert. Das Substrat ist in beiden Fällen die für die Apoptoseinduktion zentrale Effektorcaspase 3, die direkt oder indirekt Zielsubstrate wie z.B. die Poly-(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) (Duriencz und Shah, 1997) spaltet. In Zellen mit geringen DNS-Schädigungen ist PARP an der DNS-Reparatur beteiligt, bei starken DNS-Schäden wie z.B. in apoptotischen Zellen scheint eine Überaktivierung von PARP dagegen die Apoptose zu fördern (Jacobson und Jacobson, 1999).

Vor allem während der Apoptoseinduktion durch zellinterne, aber auch durch rezeptorvermittelte Signale spielen Mitochondrien eine wichtige regulatorische Funktion (Green und Reed, 1998). Über einen nur unvollständig verstandenen Mechanismus führen verschiedene Stimuli, z.B. proapoptotisch wirkende Proteine der Bcl-2-Familie wie Bax, (Brady und Gil-Gomez, 1998), Bid (Luo et al., 1998) u.a, aktivierte Caspasen (Li et al., 1998), Oxidantien (Green und Reed, 1998) sowie die Inhibierung der RNS- oder Protein-Synthese (Martin et al., 1990) zur Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien ins Zytoplasma. Zytoplasmatisches Cytochrom c aktiviert dann zusammen mit verschiedenen Kofaktoren über die Spaltung der Procaspase 9 die Caspase-Kaskade (Li et al., 1997, Pan et al., 1998). In der äußeren Mitochondrienmembran lokalisierte antiapoptotisch wirkende Proteine der Bcl-2-Familie

wie Bcl-2 (Pegoraro et al., 1994), Bcl-X_L oder Mcl-1 (Adams und Cory, 1998; Wang und Studzinski, 1997) wirken der mitochondrial vermittelten Apoptoseinduktion entgegen.

Als weiteres wichtiges antiapoptotisch wirkendes Protein wurde der “Nuclear Factor κ B” (NF κ B) identifiziert (Van Antwerp et al., 1998). Dabei scheint aktiviertes NF κ B als Transkriptionsfaktor für weitere Proteine (z.B. TRAF1 und 2, c-IAP1 und 2) zu fungieren (Wang et al., 1998), die letztendlich Apoptose verhindern und die Zellproliferation fördern können. Interessanterweise erfolgt eine Aktivierung von NF κ B u.a. durch Bindung von TNF- α an die TNF-Rezeptoren 1 und 2, so dass dieser Rezeptor-Familie in Abhängigkeit vom Zelltyp und der aktuellen Zellphysiologie neben einer Apoptose-induzierenden (siehe oben) auch eine Apoptose-inhibierende Wirkung zukommen kann.

1.4 Veränderung der Wirtszellapoptose durch Infektionserreger

Für die Interaktionen zwischen Mikroorganismen und ihrem Wirt stellt die Apoptose von Wirtszellen ein wichtiges Ereignis dar. So spielt die Apoptose eine bedeutende Rolle in der Regulation der Immunantwort des Wirtes, und tatsächlich wurden in den letzten Jahren vermehrt Hinweise für eine Modulation der Apoptose spezifischer Zellpopulationen während Infektion und Entzündung beschrieben (Liles, 1997, Everett und McFadden, 1999). Verschiedene Mikroorganismen wie Viren, Bakterien und eukaryontische Parasiten sind in der Lage, den programmierten Zelltod von Wirtszellen zu beeinflussen (Liles, 1997; Zychlinski, 1993; Barry und McFadden, 1998), wobei je nach Krankheitserreger Apoptose-induzierende oder –inhibierende Effekte beschrieben wurden. Obwohl solche Veränderungen auch für extrazelluläre Erreger bzw. deren Produkte beschrieben wurden (Khelef und Guiso, 1995), dürften Interaktionen mit der Wirtszellapoptose für intrazelluläre Pathogene von besonderer Bedeutung sein, da sie zumindest während bestimmter Phasen der intrazellulären Entwicklung in hohem Maße von der Integrität ihrer Wirtszellen abhängig sind.

Induktion von Apoptose durch intrazelluläre Erreger

Die Induktion von Apoptose stellt für den Erreger eine Möglichkeit dar, die Immunantwort des Wirtes zu supprimieren. Dies gilt besonders dann, wenn Zellen des Immunsystems, wie z.B. Makrophagen oder T-Zellen, vom programmierten Zelltod betroffen sind (Liles, 1997). Außerdem kann durch Apoptose-Induktion der Wirtszelle die Disseminierung des Pathogens gefördert werden (Everett und McFadden, 1999). Solche Effekte sind für mehrere Bakterien und Viren beschrieben worden. Zychlinsky et al. (1992) fanden heraus, daß *Shigella flexneri* Apoptose in einer murinen Makrophagen-Zelllinie induziert und konnten somit zum ersten Mal zeigen, daß ein invasives bakterielles Pathogen Wirtszellapoptose auszulösen vermag. Inzwischen wurde eine Apoptoseinduktion durch intrazelluläre Bakterien z.B. auch für *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Kato et al., 1995) *Legionella pneumophila* (Müller et al., 1996), *Leptospira interrogans* (Merien et al., 1996), *Escherichia coli* (Watson et al., 1996) und *Mycobacterium tuberculosis* (Keane et al., 1997) beschrieben. Aber auch Viren wie das Influenza-Virus (Takizawa et al., 1993), das HI-Virus (Famularo et al., 1997) oder das Epstein-Barr Virus (Uehara et al., 1992) können diesen Effekt auslösen. Für eukaryontische Krankheitserreger konnten Toure-Balde et al. (1995) bei Infektionen von humanen mononukleären Zellen mit *Plasmodium falciparum* eine Induktion der Wirtszellapoptose feststellen. DosReis et al. (1995) zeigten eine Apoptoseinduktion von CD4⁺ T-Zellen während einer Infektion von Mäusen mit *Trypanosoma cruzi*; Khan et al. (1996) konnten einen ähnlichen Effekt nach Infektion mit *T. gondii* nachweisen.

Inhibierung von Apoptose durch intrazelluläre Erreger

Auf der anderen Seite kann die Induktion von Apoptose auch eine Abwehrreaktion des Wirtes auf den Befall von Zellen mit intrazellulären Erregern sein (Williams, 1994). In diesem Fall werden die Erreger zusammen mit den apoptotischen Vesikeln von Makrophagen aufgenommen und so eliminiert. Für Erreger, die sich nicht der intrazellulären Abtötung in Makrophagen entziehen können, stellt somit die Inhibierung der durch den Wirt ausgelösten Apoptose eine wichtige Überlebensstrategie dar. Die Inhibierung der Wirtszellapoptose ist, wie deren Induktion, für verschiedene intrazelluläre Erreger beschrieben worden. So ist *M. tuberculosis* in der Lage, die

spontan auftretende Apoptose humaner Monozyten in infizierten Zellen zu reduzieren (Dürrbaum-Landmann et al., 1996) und *Chlamydia trachomatis* inhibiert die Wirtszellapoptose in verschiedenen Zelllinien (Fan et al., 1998). Auch für viele Viren wie z.B. das Epstein-Barr Virus (Henderson et al., 1991) oder das African Swine Fever Virus (Revilla et al., 1997) ist ein apoptoseinhibierender Effekt bekannt. Wenig weiß man hingegen über das Verhalten von eukaryontischen Erregern. Moore und Matlashewski (1994) konnten zeigen, dass *Leishmania donovani* die Apoptose von Makrophagen, die durch Entzug von Wachstumsfaktoren induziert wurde, herunterregulieren kann.

1.5 Zielsetzung

Abgesehen von diesen Studien ist über die Wechselwirkungen zwischen eukaryontischen Krankheitserregern und der Wirtszellapoptose nur wenig bekannt. *T. gondii* ist ein obligat intrazellulärer Parasit, der außerhalb der Wirtszelle schnell mit Antikörpern opsoniert und dann phagozytiert und abgetötet wird. Der Erreger dürfte somit auf die Integrität seiner Wirtszellen besonders angewiesen sein. Dies gilt auch deshalb, weil das langsam replizierende Bradyzoitenstadium von *T. gondii* über lange Zeit in ein und derselben Wirtszelle verweilt und damit zu lebenslang persistierenden Infektionen führt. Dabei scheint *T. gondii* vor allem in Neuronen zu persistieren (Ferguson und Hutchinson, 1997), einer Zellpopulation, die im ausdifferenzierten Zustand und unter physiologischen Bedingungen keine Apoptose aufweist. Allerdings werden Neurone unter pathologischen Bedingungen, wie Sauerstoffmangel nach einem Schlaganfall oder bei einer Alzheimer-Erkrankung, durchaus mittels Apoptose gewebeschonend beseitigt (Barinaga, 1998b), so dass eine Interferenz von *T. gondii* mit der Wirtszellapoptose auch für persistierende Erreger in Neuronen bedeutsam sein könnte. Darüberhinaus kann *T. gondii* aber offensichtlich auch in anderen Zelltypen und außerhalb des ZNS überdauern (Dubey und Peattie, 1988), in denen Apoptose zur Gewebemöostase beiträgt und dadurch mit der Persistenz des Erregers interferieren könnte. Auf immunologischer Seite spielen $CD8^+$ zytotoxische T-Zellen als

Effektorzellen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle einer Toxoplasma-Infektion (Denkers et al., 1997). Neben der Produktion von IFN γ könnte dabei eine CD8⁺-vermittelte Induktion von Apoptose in infizierten Zielzellen (Janeway und Travers, 1995b) zur Immunabwehr gegen *T. gondii* beitragen (Hakim et al., 1991).

Für *T. gondii* als obligat intrazellulären Parasiten könnte daher die Wirtszellapoptose einen wichtigen Faktor der Parasit-Wirt-Interaktion darstellen. Ziel dieser Arbeit war deshalb

- festzustellen, ob *T. gondii* die Apoptose seiner Wirtszellen beeinflusst und ob es sich dabei um eine Induktion oder Inhibierung handelt,
- die physiologischen Voraussetzungen auf Parasitenseite für eine Regulation der Wirtszellapoptose zu charakterisieren, um dadurch erste Hinweise auf mögliche Mechanismen der Interferenz bzw. auf mögliche Faktoren des Parasiten zu erhalten, die für den beobachteten Effekt verantwortlich sind,
- die Mechanismen auf Wirtszellseite zu untersuchen, d.h. welche Komponenten der Apoptose-Signalkaskade durch den Parasiten verändert werden.