

Vorbemerkung: Für die Klassenarbeiten und Abschlussprüfung sind die klein gedruckten Inhalte weniger relevant!

1. Mein Name ist nicht Hase! Ich bin ein Hauskaninchen!

Viele denken an *echte Hasen*, wenn sie auf einem Antikörper-Präparat beispielsweise „*rabbit anti-actin IgG*“ lesen. Dabei sind die umgangssprachlichen Worte „*Hase*“, „*Kaninchen*“ und „*rabbit*“ nicht scharf definiert und stehen allgemein für irgendwelche *Hoppeltiere mit längeren Ohren*. Sind die Ohren sehr lang, sagen Laien zur Tierart häufig „*Hase*“, bei kleineren Tierarten oder nicht ganz so langen Ohren meist „*Kaninchen*“. Wir sind jedenfalls keine *Echten Hasen* (*Lepus spec.*), sondern leiten uns von Hauskaninchen ab, der domestizierten Form des **Wildkaninchen** (*Oryctolagus cuniculus*). Häufig nutzt man die Hauskaninchenrasse *Neuseeländer* und dabei solche Zuchtlinien mit weißem Fell.



Ein Foto von mir aus besseren Tagen. Q: wikicommons. A: Otwarte Klatki



Zum Vergleich: *Europäischer Feldhase*. Q: wikicommons. A: AlyonaKapyonkina

2. Die Manipulation meiner Immunantwort

Damit ich ihre gewünschten Antikörper bilde, spritzen sie mir in regelmäßigen Abständen Antigene. Meistens handelt es sich um Proteine und Peptide, aber auch körperfremde Polysaccharide, Fremd-DNA (*nicht jedoch fremd-RNA!*) und Lipide zählen zu den immunreaktiven Molekülen. Besonders starke Immunantworten ergeben sich bei toten oder lebender körperfremden Zellen oder Zellfragmenten.

Damit eine Immunantwort ausgelöst wird, müssen die mir gespritzten Substanzen eine Mindestgröße besitzen. Substanzen unter 5 kDa (5000 g/mol) sind selten antigen. Es gibt aber auch **Haptene (= partielle Antigene)**: Das sind Molekülararten die für sich alleine keine vollwertigen Antigene darstellen, weil sie zu klein sind. Binden solche Haptene jedoch an größere Strukturen, den **Carrier-Molekülen**, so werden sie dadurch zu vollwertigen Antigenen. Das Immunsystem bildet dann auch spezifische Antikörper gegen die Hapten-Regionen. Bei den Carriern kann es sich um körperfremde oder körpereigene Strukturen handeln, beispielsweise Albumine oder andere Proteine, die für sich alleine auch nicht unbedingt immunogen sind.

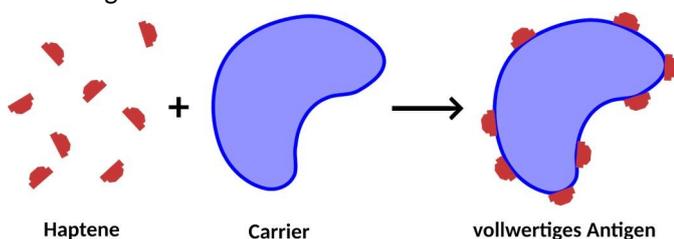


Abb. 2.1: Hapten-Carrier-Prinzip. Q: ew

Mithilfe des *Hapten-Carrier-Prinzips* tricksen die Menschen mein Immunsystem aus, um auch gegen relativ kleine Moleküle spezifische Antikörper produzieren zu können. Ich bilde sowohl gegen das Hapten als auch gegen das Trägermolekül, wenn es körperfremde Strukturen oder Bereiche beinhaltet, Antikörper. Um den Anteil der Antikörper gegen das Trägermolekül möglichst gering zu halten, ist es ratsam *viele* Hapten-Moleküle pro Trägermolekül anzuhängen.

Einige Stoffe binden spontan bei der Aufnahme an körpereigene Strukturen, beispielsweise an Proteine, oder ganze Zellrezeptoren. Davon geht eine natürliche Gefahren aus, da sie als Haptene so unerwünschte Immunreaktion auslösen können. Die Bindung von Haptenen kann zusätzlich in einigen Fällen die Tertiärstruktur der als Carrier dienenden *körpereigenen* Proteine verändern und dadurch zur Ausbildung immunrelevanter Epitope führen. Unser Organismus erkennt die so veränderten Proteinen dadurch nicht mehr als körpereigen und leitet eine Immunreaktion ein. Es kommt zur Bildung von **Autoantikörpern**, das sind AK, die sich gegen körpereigene Strukturen (Antigene) richten. Binden Haptene an körpereigene Zellen, kann die daraufhin eintretende Immunantwort zur Zerstörung einer bestimmten Zellpopulation führen, da das Immunsystem die Zellen als körperfremd einstuft. Haptene können also **Autoimmunkrankheiten** in Gang setzen. Beispiele für solche Haptene sind Nickel-Ionen (⇒ Nickel-Kontaktallergie!), Steroidhormon-Derivate oder Antibiotika.

Um die Immunogenität der Antigene und die Antikörperproduktion zu erhöhen, verabreicht man mir häufig gleichzeitig **Adjuvantien**. Allgemein werden so Hilfsstoffe genannt, die die Wirkung eines Wirkstoffs verstärken. *Immunologische Adjuvantien* binden das Antigen und sorgen dafür, dass dieses den Immunzellen erst nach und

nach zugänglich wird. Dies kann beispielsweise durch eine Depotwirkung in unpolare Komponenten erfolgen, aus denen es nur langsam freigesetzt wird oder durch Adsorption an gelartige Substanzen oder an Salze. Das Antigen ist durch die zeitverzögerte Freisetzung über einen längeren Zeitraum den Immunzellen ausgesetzt, was zu einer höheren Antikörperproduktion und längeren Stimulierung von Immunzellen führt. Adjuvanzien werden auch häufig bei der **aktiven Schutzimpfungen** eingesetzt.

Beispiele:

- *FREUNDS-Adjuvans*: Mineralöl-Wasser-Emulsion + immunaktivierenden Bakterien-Fragmente. Verwendung zur AK-Produktion bei uns Tieren. Starke Gewebereizungen!
- *Aluminiumsalzhaltige Adjuvanzien*: z.B. auf Basis von $Al(OH)_3$ oder $Al_2(PO_4)_3$. Verwendung bei verschiedenen Impfstoffen wie z. B. Tetanus-, oder Hepatitis-A-Impfstoff.

Immunisiert man mit ganzen abgetöteten Zellen oder Zellfragmenten, sind diese für sich schon so immunogen, dass auf Adjuvanzien häufig verzichtet werden kann.

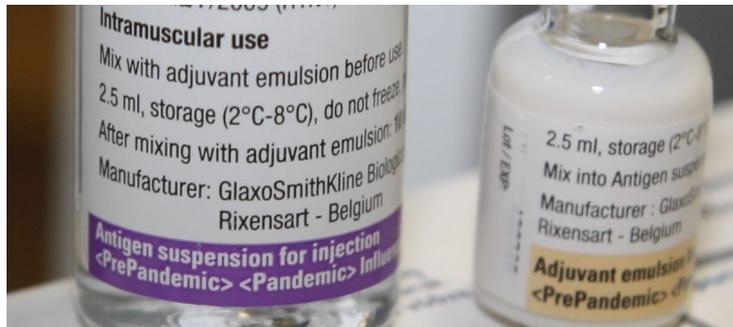


Abb 2.1 Der Impfstoff *Pandemrix* gegen die Vogelgrippe-Viren wird in 2 (!) Fläschchen geliefert. Q: wikicommons. A: ?

2.1 Könnt ihr das Kleingedruckte lesen? Was ist in den Gefäßen jeweils enthalten?

3. Antikörper und Auswahl geeigneter Tierarten

Je nach gewünschter Antikörperart und Menge werden verschiedene Tiere eingesetzt. Polyklonale IgG-Antikörper werden meist aus Kaninchen gewonnen.

Die Immunzellen der Mäuse und Ratten von nebenan, werden nach ihrer Schlachtung genutzt, um monoklonaler Antikörper herzustellen. Das funktioniert mit zellkulturtechnischen und gentechnischen Methoden. Zur Gewinnung polyklonaler Seren bzw. Antikörper sind sie wegen ihrer geringen Blutmenge kaum geeignet. Wir Kaninchen, aber auch Meerschweinchen sind hingegen die Standardtiere zur Herstellung polyklonaler Antikörper. Die Schafe, Zwergziegen und Rinder da drüben im Stall werden eingesetzt, um größere Mengen an Antikörpern produzieren zu können. Je größer das Tier, desto höher ist aber auch die zu verabreichende Antigenmenge, um eine bestimmte Antikörperproduktion zu erzielen. Auch Hühner werden als einzige Nicht-Säugetiere, zunehmend für die Antikörperproduktion eingesetzt. In jedem Fall handelt es sich bei der Antikörperherstellung um Tierversuche (§10a ihres Tierschutzgesetz), und sind gegenüber den zuständigen Behörden anzeigepflichtig.

Ich wurde in den ersten 6 Wochen meines Lebens von meiner Mutter gesäugt. Seit dem ich ein halbes Jahr alt bin, entnimmt man mir ohne Unterbrechung 2 mal im Monat jeweils 50 mL Blut. Das ist eine große Menge, wenn man bedenkt, dass ich nur 250 - 300 mL Blut insgesamt besitze. Die Jahresproduktion an gereinigtem IgG beträgt bei mir ca. 3,5 - 4 Gramm. Dabei habe ich noch Glück gehabt. Ich weiß von einem verwandten Kaninchen, das in einem Forschungsinstitut zur Antikörpergewinnung eingesetzt wurde. Der Proteinextrakt gegen den er Antikörper bilden sollte, wurde fünf Mal während eines Zeitraums

von zwei Monaten injiziert. Sieben Tage nach der letzten Immunisierung wurde mein Vetter ausgeblutet, das Antiserum wurde, wie sie es nennen, „aliquotiert“ und für die Entwicklung des ELISA verwendet.

Da haben es Hühner, die auch gerne zur Antikörpergewinnung genutzt werden, einfacher. Bei ihnen werden die Antikörper (**IgY**) aus dem Eidotter (englisch: yolk) der Eier gewonnen. IgY ist die dominierende Immunglobulin-Klasse von Vögeln und Reptilien. Sie sind strukturell und funktionell analog den IgG-AK von Säugetieren. Im Gegensatz zu uns, muss den Vögeln also nicht in einer leid- und schmerzvollen Prozedur regelmäßig Blut abgezapft werden. Schaut man morgens im Stroh des Hühnerstalls, kann man täglich eine schön rund verpackte Portion des Rohmaterials finden, die bis zur Aufreinigung im Kühlschrank gelagert werden kann. Die IgY-Konzentration in den Eiern nimmt im Vergleich zum IgG-Titer im Serum mit einigen Wochen Verzögerung zu. Unter optimalen Bedingungen können pro Legehenne und Jahr bis zu 15 g IgY-Antikörper gebildet werden. Auch die Kreuzreaktivität mit Proteinen von Säugetieren ist bei IgY deutlich geringer als die von IgG-Antikörpern – ein großer Vorteil! Vielleicht heißt es eines Tages wegen der Hennen: *Ei will survive!*

3.1 Was bedeutet Kreuzreaktivität?
.
.
.
.

Während der Immunantwort entstehen Immunglobuline verschiedener Typen, aber nur die Immunglobuline des Typs IgY sind in Hühnereiern zu finden! Auf der anderen Seite ist die Aufarbeitung der Dotters und die Aufreinigung der Antikörperfraktion jedoch aufwendiger

als bei Antiseren. Dies hängt zum Teil damit zusammen, dass IgY nicht durch *Protein A* oder *Protein G* (siehe unten, Abschnitt 6) gebunden werden kann. Das Dotter kann ohne vorherige Aufarbeitung auch nicht tiefgekühlt gelagert werden.

4. Immunisierung

Die Immunisierung gliedert sich in zwei Phasen: Die **Vorimmunisierung** und die **Boostinjektionen**. Bei der Vorimmunisierung wird uns zum ersten mal das Antigen verabreicht, so dass die Immunantwort und die Antikörperproduktion in Gang kommt. Bei den Boostinjektionen handelt es sich um Auffrischungsimpfungen,

um die Antikörperproduktion entweder zu erhöhen oder auf einem hohen Niveau zu halten. Auch bei euch Menschen werden Auffrischungsimpfungen benötigt, beispielsweise wird eine Tetanus-Auffrischungsimpfung jede 10 Jahre empfohlen. Auch hier spricht man von der Booster-Impfdosis.

4.1 Bei uns Tieren erfolgt die Boosterinjektion bald hinter der Vorimmunisierung. Bei Euch Menschen wird darauf geachtet, dass sie nicht zu früh nach der Vorimmunisierung erfolgt. Welche Gefahren gehen bei einer vorzeitigen Verabreichung der Booster-Impfdosis aus?

.....
.....
.....
.....

Für die Applikation der antigenhaltigen Lösung oder Emulsion wählen man bei uns zweckmäßigerweise wenig oder mäßig durchblutete Stellen aus, da dort die Resorption langsamer von sich geht bzw. eine höhere Depotwirkung resultiert. Bei uns Säugetieren hat es sich bewährt, die Injektion entweder subkutan oder intramuskulär im Nackenbereich oder Rückenbereich anzusetzen. Dies hat für den Menschen auch den Vorteil, dass wir Tiere diese Stellen nur schlecht erreichen können, denn wegen des starken Juckreizes neigen wir dazu, die Einspritzstellen aufzubeißen. Bei Hühnern verabreicht man die Antigene meist in den Brustmuskel.

- 6 Monaten nach Beginn der Immunisierung an. Insgesamt sind wir in den ersten 10 Monaten nach Beginn der Immunisierung für die Antikörperproduktion am besten geeignet. Einige von uns Tieren produzieren aber auch jahrelang AK. Langfristig gesehen nimmt aber die Quantität und Qualität der produzierten AK ab. Auch ist die Antikörperqualität von Tier zu Tier unterschiedlich. Von dem Nachbarkaninchen dort drüben sagt man, dass es besonders reine Antikörper mit hohem Bindungsbestreben gegen die Antigene bildet.

Auf keinen Fall werden die Antigene intravenös appliziert, sondern intramuskulär oder subkutan. Je nach Immunogenität steigt der Antikörper-Titer in den ersten 4

5. Einschub: Aktive Schutzimpfung

Die aktive Schutzimpfung bei euch Menschen hat Ähnlichkeiten mit der Immunisierung von uns Tieren. Auch hier wird das Immunsystem aktiviert, diesmal sollen aber nicht Antikörper, sondern langlebige Gedächtniszellen gegen den Erreger gebildet werden. Infiziert sich ein Mensch mit dem Pathogen, so kann er dann in kurzer Zeit viele Antikörper bilden. Der Mensch ist idealerweise somit *immun*. Damit ist gemeint, dass bei einem erneuten Kontakt mit dem Erreger, dieser in einer symptomlose(re)n Immunantwort erfolgreich bekämpft wird. Auch hierbei finden jedoch Immunreaktionen statt und die Immunität gegen den evtl. leicht mutierten, d.h. veränderten Erreger, wird natürlicherweise ausgebaut und angepasst.

Allgemein wird der natürliche Erwerb einer Immunität durch Kontakt mit Krankheitserregern als **Stille Feiung** bezeichnet, wenn er symptomlos erfolgt. **Einteilung der Impfstoffe**

- **Totimpfstoffe** enthalten abgetötete Pathogene oder Bestandteile davon. Es kann sich auch um Gifte handeln, die die Pathogene produzieren. Beispiele sind die Toxoid-Impfstoffe und Impfstoffe gegen Influenza , Cholera, Hepatitis A oder Hepatitis B.
- **Lebendimpfstoffe** enthalten abgeschwächte (= attenuierte) Bakterien, die sich meistens noch vermehren können und eine Immunantwort auslösen, in der Regel jedoch keine Erkrankung auslösen. Auch ein attenuiertes Virus, das von einer Zelle noch vermehrt wird, nennt man „Lebendimpfstoff“, obwohl Viren keine Lebewesen sind. Ein attenuierter Lebendimpfstoff ist in der Regel deutlich wirksamer als ein **Totimpfstoff**. In sehr seltenen Fällen kann es bei der Anwendung zu einer Mutation in Richtung der nicht-abgeschwächten Ausgangsform kommen, durch die dann doch die Erkrankung eintreten kann. Beispiel für attenuierten Impfstoffe: orale Polio-Schluckimpfung

Die *Attenuierung* erfolgt meistens durch wiederholte Infektionen von artfremden Zellkulturen, embryonierten Hühnereiern oder Versuchstieren, bei dem sich der jeweilige Erreger an die neue Wirtsspezies anpasst und dabei oftmals gleichzeitig Anpassungen an die Art des Geimpften verliert, was sich in einer Verringerung der Pathogenität äußert.

- **Impfstoffe auf Basis von Erbsubstanz (DNA oder RNA).** Die Vertreter dieser relativ neue Impfstoffgruppe befinden sich häufig noch in (prä-)klinischen Studien – häufig an uns Tieren. Die Erbsubstanz enthält die Information zur Produktion der Antigene. Das müssen hier zwangsläufig Proteine oder Peptide sein. In jedem Fall muss man die Körperzellen, das können irgendwelche mit Kompetenz zur Proteinbiosynthese sein, also fast alle, erst dazu bringen, die Erbsubstanz aufzunehmen. Dieser Vorgang heißt bei Eukaryoten **Transfektion**.

Es werden also **Transfektionsreagenzien** benötigt. Hierbei werden häufig Liposomen oder zellpenetrierende Peptide/Proteine verwendet. Die Aufnahme in die Zelle erfolgt bei der Transfektion durch *rezeptorvermittelte Endozytose*. Nach seiner Bildung wird das Antigen über MHC-1-Komplexe (besitzen nahezu alle Körperzellen) an den Zelloberflächen dem Immunsystem präsentiert und evtl. auch als freies Antigen in das lymphatische System entlassen. Es kommt zu einer zellulären und zu einer humoralen Immunantwort und zur Bildung spezifischer Gedächtniszellen. Das Immunsystem lernt, selektiv Pathogene zu bekämpfen, die solche Antigene auf ihrer Zelloberfläche tragen. Das können auch Tumorzellen sein, die auf ihrer Oberfläche charakteristische Tumorantigene tragen. Die Menschen erhoffen sich, dass sie sich in Zukunft gegen die Entstehung einiger Krebsarten impfen lassen können - nicht nur gegen krebsauslösende Viren. Auch entfällt bei dieser Impfstoffgruppe nach bisherigem Stand der Forschungen die Nebenwirkungen der üblichen Impfmethode.

- DNA-Impfstoffe** Nach *Transfektion* gelangt die DNA in den Zellkern und wird dort transkribiert. Im Cytoplasma erfolgt dann die Translation und die Bildung der Antigene, die dann freigesetzt und/oder an den Zelloberflächen präsentiert werden.
- RNA-Impfstoff:** Ähnlich der DNA-Impfung wird genetischer Code verwendet, aber in Form von *stabilisierter mRNA* des jeweiligen Antigens. Dem Patienten wird die RNA verabreicht, die den genetischen Code für ein Protein enthält. Gelangt dieser nach *Transfektion* in die Zellflüssigkeit einer Zelle des Patienten, kommt es zur Translation, welche das gewünschte Protein erzeugt und an MHC-1-Komplexe auf der Zelloberfläche präsentiert.

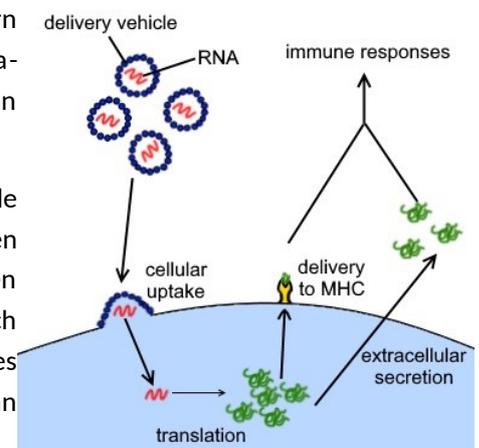


Abb. 5.1: Wirkungsweise RNA-Impfstoff
(Q: wikipedia A: kuon_haku)

5.1 Von DNA-Impfstoffen können theoretisch langanhaltende Gefahren ausgehen, die bei RNA-Impfstoffen nicht gegeben sind. Begründen Sie!

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

6. Aufreinigung des antikörperhaltigen Serums

Ist die Antikörperkonzentration im Serum hoch genug, so kann das gesamte Serum oft direkt als Nachweisreagenz eingesetzt werden, also ohne irgendwelche Aufreinigungsschritte! Das Serum wird einfach aus dem geronnenen Vollblut durch Zentrifugation gewonnen. Blutseren mit hohem Antikörperanteil werden allgemein auch **Antiseren** (zur passiven Immunisierung: Impfseren) genannt. Der Antikörper des Antiserums gegen das Antigen ist stets polyklonal. Häufig ist jedoch die Herstellung eines aufgereinigten Antikörperkonzentrats gewünscht, das aufgereinigte Produkt wird **polyklonaler Antikörper** genannt.

Die einfachste Art der Aufkonzentration bzw. Aufreinigung des Antiserums, ist die Ammoniumsulfatfällung. Dazu wird das Antiserum so lange mit Ammoniumsulfat(konzentrat) versetzt, bis $\beta(\text{NH}_4(\text{SO}_4)_2) \approx 313$ g/L beträgt. Das entspricht einer Ammoniumsulfat-Sättigung der Lösung von ca. 50%. Das ausgefallene Präzipitat enthält neben den gewünschten Antikörpern und anderen Proteinen noch Ammoniumsulfat, was aber die Lagerfähigkeit der AK günstig beeinflusst. Zur Entfernung von Ammoniumsulfat kann man sich der Dialyse oder der Gelchromatographie bedienen.

Viel häufiger als die Präzipitation ist jedoch das Reinigen von Antiseren über eine **Affinitätschromatographie**. Das sind allgemein chromatographische Verfahren, bei denen die aufzureinigende Flüssigkeit an einem Reagenz vorbei-

fließt, dass eine Affinität, also ein Bindungsbestreben, zu den Zielmolekülen besitzt. Die Zielmoleküle werden spezifisch gebunden, während der Rest der Flüssigkeit vorbeifließt.

Will man einen polyklonalen Antikörper von fremden Antikörpern separieren, so fixiert man Antigene an eine wasserunlösliche **Matrix**, meist *Sepharose*. Da die spezifische und reversible Antikörper-Antigen-Bindung genutzt wird, spricht man hier auch von einer **Immunchromatographie**. Zur Isolierung aller Antikörper eines bestimmten Subtyps kann man sich bei Immunchromatographie auch passender Sekundärantikörper bedienen.

Eine Verbindung, die einige Antikörperarten binden kann, ist das **Protein A**. Es stammt ursprünglich aus der Zellwand des Bakteriums *Staphylococcus aureus*. Es bindet die Antikörper im Bereich der konstanten Regionen. Besonders gut werden die meisten Säugetier-IgG-Antikörper gebunden, humanes IgM oder IgE mäßig gut. Das Bakterium schützt sich so im Wirtsorganismus vor den Abwehrmechanismen des Immunsystems: Indem die Antikörper „falsch herum“ mit den konstanten Regionen an die Zellwand gebunden werden, ist es vor *Opsonisierung* und *Phagozytose* geschützt. Ein Protein mit ähnlichen Eigenschaften ist das aus Streptokokken stammende **Protein G**, es **bindet**

allerdings nur IgG-AK. Mittlerweile werden beide Proteine rekombinant hergestellt. Funktionell wirken Protein A oder G also wie Sekundärantikörper!

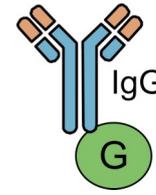


Abb .6.1: IgG-AK mit Protein G an den Fc-Regionen. *Q: ew*

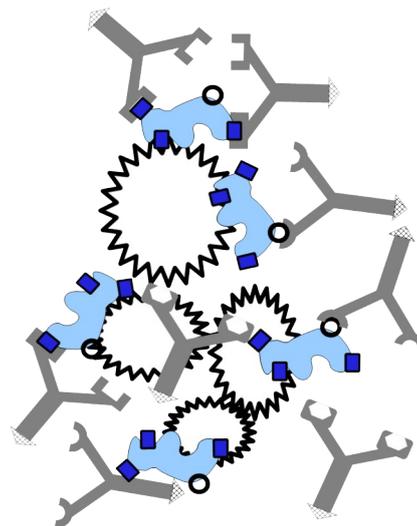
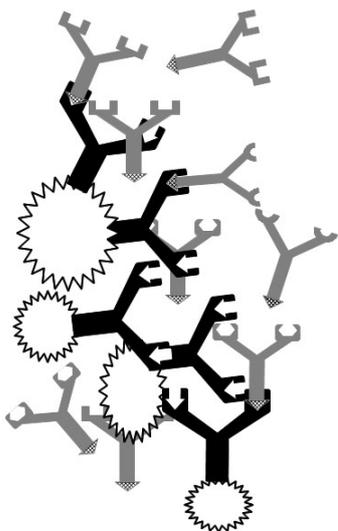
Belegt man feste Phasen oder Träger, beispielsweise Böden von Mikrotiterplatten, Perlen (beads) oder Agarose, mit Protein A/G, so kann man erreichen, dass bei der anschließenden Inkubation die Antikörper mit ihren konstanten Regionen dort reversibel anbinden.

IgY kann durch Protein G bzw. A nicht gebunden werden, so dass diese Aufreinigungsmethode hier nicht angewendet werden kann.

Zumeist füllt der Biolaborant da drüben die Matrix in eine Trennsäule und tropft dann von oben das Antiserum hinzu. Ich kann das von meinem Stall ganz genau beobachten. Nach Auswaschung der nicht gebundenen Bestandteile gibt er eine farblose Flüssigkeit dazu, auf der steht "Saurer Puffer (pH = 2)". Den Sinn habe ich noch nicht verstanden.

6.1 Vielleicht kannst Du mir helfen?

6.2 Beschriften Sie die beiden Abbildungen und finden Sie geeignete Beschreibungen. Leiten Sie aus den Abbildungen ab, wozu die Affinitätschromatographie benutzt werden kann.



.
.
.
.
.

7. Das Ende

Jetzt kommen sie mich holen. Wenn nur diese Schmerzen bei den Injektionen nicht wären! Ich weiß, ich werde dieses Gefängnis, in das sie mich einsperren, nicht lebend verlassen. Sie reden davon, dass die Würde unantastbar ist, und meinen doch nur die *Menschenwürde*. Uns Tiere lassen sie jeden Tag millionenfach leiden. Sie pferchen uns in Ställen und halten uns in Massen. Sie wollen aber nicht an unser Leid erinnert werden und blenden die Tierhaltung, die ökologischen Probleme und die Tiertransporte systematisch aus.

Wir Säugetiere stehen in Leid und Schmerzempfinden einem gesunden Menschen in nichts nach. JEREMY

BENTHAM, einer ihrer Philosophen, hat es im Jahr der französischen Revolution, also schon 1789, auf den Punkt gebracht: *„Der Tag mag kommen, an dem der Rest der belebten Schöpfung jene Rechte erwerben wird, die ihm nur von der Hand der Tyrannei vorenthalten werden konnten. Die Franzosen haben bereits entdeckt, dass die Schwärze der Haut kein Grund ist, ein menschliches Wesen hilflos der Laune eines Peinigers auszuliefern. Vielleicht wird eines Tages erkannt werden, dass die Anzahl der Beine, die Behaarung der Haut oder die Endung des Kreuzbeins ebenso wenig Gründe dafür sind, ein empfindendes Wesen diesem Schicksal zu überlassen.“*

Einfache Fragen zur Reproduktion wichtiger Begriffe und Schlagworte

1. Definieren, erläutern, beschreiben oder erklären Sie folgende Begriffe und Schlagworte: Haptene, Adjuvanz, Boosterinjektionen, Aufreinigung von Antikörpern, Impfstofftypen, Protein G/A, stille Feiung