



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
23. Februar 2021

3 Ni 8/18 (EP)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 1 524 321

(DE 603 28 193)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts aufgrund der mündlichen Verhandlung vom 23. Februar 2021 durch den Vorsitzenden Richter Schramm, den Richter Schwarz, die Richterinnen Dipl.-Chem. Dr. Münzberg und Dipl.-Chem. Dr. Wagner sowie den Richter Dipl.-Chem. Dr. Freudenreich

für Recht erkannt:

1. Die Klage wird abgewiesen.
2. Die Klägerin trägt die Kosten des Rechtsstreits.
3. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des europäischen Patents 1 524 321 (Streitpatent), das vom Europäischen Patentamt aufgrund der Anmeldung vom 16. Oktober 2003 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in englischer Verfahrenssprache erteilt und im Einspruchsverfahren in geänderter Fassung aufrechterhalten worden ist.

Das beim Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen DE 603 28 193 geführte Streitpatent trägt die Bezeichnung „Non-invasive detection of fetal genetic traits“ (auf Deutsch: „Nicht invasiver Nachweis fötaler genetischer Merkmale“) und umfasst 22 Patentansprüche, wobei die Patentansprüche 1, 6 und

15 nebengeordnet und die übrigen Patentansprüche jeweils unmittelbar oder mittelbar auf einen der nebengeordneten Patentansprüche zurückbezogen sind.

Die nebengeordneten Patentansprüche 1, 6 und 15 lauten in der Verfahrenssprache wie folgt:

1. A fraction of a sample of the blood plasma or serum of a pregnant woman in which, as the result of said sample having been submitted to a DNA extraction, followed by a size separation, of the extracellular DNA, the extracellular DNA present therein substantially consists of DNA consisting of 500 base pairs or less.
6. The use of a sample-fraction according to any one of claims 1 to 5 for the non-invasive detection of fetal genetic traits.
15. A process for performing non-invasive detection of fetal genetic traits which comprises subjecting a sample of the blood plasma or serum of a pregnant woman to a DNA extraction, followed by a size separation, of the extracellular DNA so as to obtain a fraction of said sample in which the extracellular DNA present therein substantially consists of DNA consisting of 500 base pairs or less, and determining the fetal genetic trait(s) to be detected by submitting such fraction to PCR (polymerase chain reaction) technology, ligase chain reaction or probe hybridisation techniques, or to nucleic acid arrays.

In deutscher Sprache haben sie folgenden Wortlaut:

1. Fraktion einer Probe von Blutplasma oder von Blutserum einer schwangeren Frau in welcher, als Resultat einer mit besagter Probe durchgeführten DNA Extraktion, gefolgt von einer Grössentrennung, der extrazellulären DNA, die darin anwesende extrazelluläre DNA im Wesentlichen aus DNA besteht, welche aus 500 Basispaaren oder weniger besteht.
6. Verwendung einer Fraktion einer Probe nach einem der Ansprüche 1 bis 5 für den nicht invasiven Nachweis fötaler genetischer Merkmale.
15. Verfahren zum Ausführen des nicht invasiven Nachweises fötaler genetischer Merkmale, welches beinhaltet, eine Probe von Blutplasma oder Blutserum einer schwangeren Frau einer DNA Extraktion, gefolgt von einer Grössentrennung, der extrazellulären DNA zu unterziehen, um eine Fraktion der besagten Probe zu erhalten, in welcher die darin anwesende extrazelluläre DNA im Wesentlichen aus DNA besteht, welche aus 500 Basispaaren oder weniger besteht, und das (die) nachzuweisende(n) fötale(n) genetische(n) Merkmal(e) zu bestimmen, indem eine solche Fraktion der PCR Methode (Polymerase-Kettenreaktion), dem Ligase-Kettenreaktionsverfahren oder dem Sondenhybridisierungsverfahren oder Nukleinsäurearrays unterzogen wird.

Mit ihrer am 28. März 2018 eingereichten Nichtigkeitsklage begehrt die Klägerin die vollständige Nichtigklärung des Streitpatents, weil dessen Gegenstand mangels erfinderischer Tätigkeit nicht patentfähig sei. Hierzu hat sie u.a. folgende Druckschriften eingereicht:

- MW1** EP 1 524 321 B2 (Streitpatent)
- MW5** Y-M. D. LO et al., The Lancet, 1990, Vol. 335, S. 1463 und 1464
- MW6** J. L. SIMPSON und S. ELIAS, Prenatal Diagnosis, 1994, Vol. 14, S. 1229 bis 1242
- MW7** Y-M. D. LO, Journal of Clinical Pathology, 1994, Vol. 47, S. 1060 bis 1065
- MW8** H. E. MULCAHY et al., The Lancet, 1996, Vol. 348, S. 628
- MW9** X. Q. CHEN et al., Nature Medicine, 1996, Vol. 2, S. 1033 und 1034
- MW10** H. NAWROZ et al., Nature Medicine, 1996, Vol. 2, S. 1035 bis 1037
- MW11** Y. M. D. LO et al., The Lancet, 1997, Vol. 350, S. 485 bis 487
- MW12** Y. M. D. LO et al., American Journal of Human Genetics, 1998, Vol. 62, S. 768 bis 775
- MW13** Y. M. D. LO, Annals New York Academy of Sciences, S. 141 bis 147 (o. D.)
- MW14** Y. M. D. LO, Clinical Chemistry, 2000, Vol. 46, S. 1903 bis 1906
- MW15** S. C. SMITH et al., American Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1997, S. 57 bis 65
- MW16** I. J. VAN WIJK et al., Clinical Chemistry, 2000, Vol 46, S. 729 bis 731

- MW17** A. SEKIZAWA et al., Prenatal Diagnosis, 2000, Vol. 20, S. 886 bis 889
- MW18** A. KOLIALEXI et al., Fetal Diagnosis and Therapy, 2001, Vol. 16, S. 32 bis 37
- MW19** S. HRISTOSKOVA et al., Clinical Chemistry, 2001, Vol. 47, S. 1870 bis 1875
- MW20** X. Y. ZHONG et al., Molecular Human Reproduction, 2002, Vol. 8, S. 864 bis 870
- MW21** F. Z. BISCHOFF et al., Human Reproduction Update, 2002, Vol. 8, S. 493 bis 500
- MW22** D. W. BIANCHI, Placenta, 2004, 25, Supplement A, Trophoblast Research, Vol. 18, S. S93 bis S101 (nachveröffentlicht)
- MW23** J. M. Berg et al., Biochemie, 5. Aufl., 2003, Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg - Berlin, S. 963, 964
- MW24** C. HAANEN und I. VERMES, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1996, Vol. 64, S. 129 bis 133
- MW25** L. D. TOMEI und F. O. COPE, Current Communications 3 in Cell & Molecular Biology - Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death, 1991, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 15 Seiten Einleitung sowie S. 7 bis 60
- MW26** S. HOLDENRIEDER et al., Anticancer Research 1999, Vol. 19, S. 2721 bis 2724
- MW27** M. B. GIACONA et al., Pancreas, 1998, Vol. 17, S. 89 bis 97
- MW28** A. ZIEGLER et al., Cancer Treatment Reviews, 2002, Vol. 28, S. 255 bis 271
- MW29** F. Z. BISCHOFF et al., ASHG Annual Meeting, 2003, Program Nr. 137

- MW30** Y. Y. N. LUI und Y. M. D. LO, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2002, Vol. 40, S. 962 bis 968
- MW31** Schematische Darstellung der Schritte bei der Herstellung von Serum- und Plasmaproben, ohne Datum, 1 Seite
- MW32** R. W. K. CHIU et al., Clinical Chemistry, 2001, Vol. 47, S. 1607 bis 1613
- MW33** R. M. ANGERT et al., Clinical Chemistry, 2003, Vol. 49, S. 195 bis 198
- MW34** WO 03/074723 A2
- MW35** QIAGEN Handbuch zu QIAamp® DNA Mini Kit und QIAamp DNA Blood Mini Kit, September 2001, S. 1 bis 66
- MW36** M. STROUN et al., European Journal of Cancer and Clinical Oncology, 1987, Vol. 23, S. 707 bis 712
- MW37** J. Stenman und A. Orpana, nature biotechnology, 2001, Vol. 19, S. 1011 und 1012
- MW38** T. IKEDA et al., Frequency at which foetal DNA is present in maternal plasma: Difference by fragment length, P-910, Kagoshima University, ohne Datum

Die Klägerin trägt vor, dass zu dem für das Streitpatent relevanten Zeitrang sowohl das Vorliegen von fötalen Zellen als auch von fötaler zellfreier DNA in maternalen Serum- und Plasmaproben bekannt gewesen sei und diese bereits für nicht-invasive pränatale Nachweisverfahren in Betracht gezogen worden seien. Die Fachwelt habe daraufhin sehr schnell erkannt, dass für die Bestimmung von komplexeren chromosomalen Aberrationen, wie Aneuploidien, eine Anreicherung der zellfreien fötalen DNA erfolgen müsse. Die Klägerin hat hierzu auf die Dokumente MW5 bis MW7 und MW14 verwiesen. Dabei habe der Fachmann stets zwischen zirkulierender zellfreier DNA fötalen oder maternalen Ursprungs und zellfreier

genomischer DNA maternalen Ursprungs unterschieden, wobei er die Freisetzung genomischer DNA aus Zellen auf Präparationsartefakte bei der Herstellung von Serum- und Plasmaproben zurückgeführt habe.

Aufgrund dessen habe sich in wissenschaftlichen Untersuchungen auch der Gehalt von genomischer DNA in Plasmaproben in Abhängigkeit von der Art der Probenaufarbeitung stets verändert, während der Gehalt an zirkulierender, zellfreier fötaler DNA unabhängig davon konstant geblieben sei, was die Entgegenhaltungen MW30 bis MW35 belegten. Dieser Umstand habe den Fachmann dazu veranlasst, aus maternalen Serum- und Plasmaproben den Hintergrund an langkettiger, genomischer DNA maternalen Ursprungs zu reduzieren bzw. zu entfernen. Dies hätte quasi als Bonuseffekt automatisch zu einer Isolierung von DNA kürzerer Länge geführt.

Zugleich sei der Fachmann der Frage nachgegangen, durch welche biologischen Vorgänge die zellfreie fötale DNA in maternale Serum- und Plasmaproben gelange und welche Eigenschaften sie habe. Dabei hätten sich der initialen Vermutung der Arbeitsgruppe Lo et al., dass die Apoptose für die Entstehung der fötalen zellfreien DNA verantwortlich sein könne, im Laufe der Zeit eine ganze Reihe weiterer Arbeitsgruppen angeschlossen. Zudem sei bekannt gewesen, dass durch die Apoptose nukleare DNA-Fragmente vorrangig in Form von Mononukleosomen mit ca. 185 Basenpaaren entstünden. Dies sei in den Entgegenhaltungen MW11 bis MW13, MW15 bis MW21 und MW24 bis MW25 dokumentiert.

Der Fachmann habe somit angenommen, dass zellfreie fötale DNA aufgrund apoptotischer Vorgänge mit einer Länge von ca. 185 Basenpaaren im Plasma oder Serum von schwangeren Frauen vorliege. Insoweit habe auch eine Parallele zur nicht-invasiven Tumordiagnostik an Serum- und Plasmaproben von Tumorpatienten bestanden, da auch in diesen Fällen das Auftreten von Tumor-spezifischer DNA mit einer Größe von 185 bis 200 Basenpaaren im Serum oder Plasma auf die Apoptose von Tumorzellen zurückgeführt worden sei, wie aus den Publikationen MW8 bis

MW10, MW26 bis MW28 und MW36 hervorgehe.

Aus MW29 sei überdies bekannt gewesen, dass durch die Isolierung apoptotischer Körper eine relative Anreicherung der zellfreien fötalen DNA in maternalen Serum- und Plasmaproben erreicht werden könne. Eine Verbindung zwischen zellfreier fötaler DNA und kurzen DNA-Fragmenten in maternalen Plasmaproben zeige auch der Artikel von Ikeda et al. auf, der vorliegend als MW38 bezeichnet werde.

Infolgedessen habe es für den Fachmann nahegelegen, bei der Aufarbeitung von Serum- oder Plasmaproben schwangerer Frauen Größentrennungsverfahren in Betracht zu ziehen, die die Isolierung von kurzen DNA-Fragmenten erlaubten. Die im Patentanspruch 1 vorgesehenen Schritte der DNA-Extraktion sowie der Größentrennung beruhten daher auf Routineüberlegungen. Dass das Streitpatent hierfür eine Fragmentgröße von weniger als 500 Basenpaaren festlege, sei arbiträr, denn ebenso gut hätte die Grenze auch bei größeren (z.B. 600 oder 700 Basenpaaren), oder bei kleineren DNA-Fragmenten (z.B. 300 oder 400 Basenpaaren) gezogen werden können.

Der Bereitstellung einer DNA-Fraktion, wie im geltenden Patentanspruch 1 des Streitpatents beschrieben, fehle es daher an der erforderlichen erfinderischen Tätigkeit. Gleiches gelte für die untergeordneten und nebengeordneten Patentansprüche.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 1 524 321 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen.

Zur Stützung ihres Vorbringens hat die Beklagte folgende Druckschriften eingereicht:

- rop1** Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamtes vom 02. Oktober 2013

- rop 2** Synopse der Druckschriften, die Gegenstand im Einspruchsverfahren vor dem EPA waren und die Gegenstand im vorliegenden Nichtigkeitsverfahren sind

- rop 3** Urteil des englischen High Court vom 17. Juni 2019 zum britischen Teil des Streitpatents.

Nach Ansicht der Beklagten ist der Gegenstand des Streitpatents schutzfähig. Im Prinzip wiederhole die Klägerin dieselben Argumente wie im Einspruchsverfahren vor dem Europäischen Patentamt, welches – abgesehen von einer geringfügigen Änderung in der Beschreibung des Streitpatents – zur Aufrechterhaltung des Streitpatents mit den erteilten Patentansprüchen 1 bis 22 geführt habe. Es sei jedoch fraglich, ob die Argumentation der Klägerin, die darauf basiere, dass sich das streitpatentgemäße Verfahren schon aus dem allgemeinen Fachwissen ergebe, vor dem Hintergrund der BGH-Entscheidungen „Spinfrequenz“ und „Kinderbett“ juristisch zulässig sei.

Ungeachtet dessen habe der von der Nichtigkeitsklägerin zitierte Stand der Technik dem Fachmann die Erfindung am Anmeldetag nicht nahegelegt. Denn entgegen dem klägerischen Vorbringen habe es am Anmeldetag gerade nicht zum allgemeinen Fachwissen gehört, dass fötale zellfreie DNA in maternalen Serum- oder Plasmaproben als Folge von Apoptose hauptsächlich in Form von Mononukleosomen von ca. 185 Basenpaaren zirkuliere. Ein solches Wissen ergebe sich keineswegs aus den von der Nichtigkeitsklägerin vorgelegten Dokumenten, insbesondere nicht aus MW29, MW30 bis MW34 oder MW38. Vielmehr habe der Fachmann diesen Dokumenten als Schlußfolgerung allenfalls entnehmen können, dass entweder das Zeitfenster für die genetische Untersuchung verkleinert werden müsse, das entnommene Blutserum einzufrieren sei, oder dass das vom Streitpatent abweichende Verfahren nach MW34 zu wählen sei. Die Durchführung einer Größentrennung zur Isolierung und Anreicherung kleiner DNA-Fragmente werde darin jedoch nicht angeregt.

Aber selbst wenn unterstellt würde, dass es zum Fachwissen gehört habe, dass zellfreie fötale DNA durch Apoptose entstehe, hätte der Fachmann den genannten Dokumenten allenfalls Fragmentgrößen im Blut der schwangeren Mutter von 185 bis 200 Basenpaaren oder einem Mehrfachen hiervon entnehmen können, nicht aber die streitpatentgemäße Größe von weniger als 500 Basenpaaren. Den cut-off hier vorzunehmen, beruhe entgegen der Auffassung der Klägerin daher nicht auf einer arbiträren Entscheidung der Erfindung, sondern sei Folge von Untersuchungen, welche es im Stand der Technik zum Anmeldetag des Streitpatents noch nicht gegeben habe. Schließlich habe für den Fachmann zum Anmeldetag auch keine Veranlassung bestanden, die von der Nichtigkeitsklägerin vorgelegten Studien auf dem Gebiet der Krebsforschung zur Lösung der patentgemäßen Aufgabe heranzuziehen.

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage ist unbegründet, da der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG iVm Art. 138 Abs. 1 lit. a) EPÜ und Art. 56 EPÜ) nicht besteht.

I.

1. Die Erfindung betrifft nicht invasive pränatale Nachweisverfahren. Das Streitpatent geht dabei von einem Stand der Technik aus, den es einleitend wie folgt zusammenfasst: Das Vorkommen von zirkulierender, zellfreier DNA im peripheren Blut ist ein bekanntes Phänomen. In diesem Zusammenhang ist im Stand der Technik bisher gezeigt worden, dass im Blutkreislauf schwangerer Frauen neben fötalen Zellen auch zellfreie fötale DNA enthalten ist und diese im mütterlichen Plasma oder Serum nachgewiesen werden kann. Studien haben ferner gezeigt, dass anhand dieses fötalen genetischen Materials, z.B. mittels der PCR-Technologie, fötale genetische Orte sehr zuverlässig bestimmt werden können, die im mütterlichen Genom nicht vorkommen. Beispiele für solche fötalen genetischen Orte sind das Gen für den Rhesusfaktor D (RhD), welches das Risiko für die Erkrankung an Morbus Haemolyticus Neomatorum (hämolytische Krankheit des Fötus und des Neugeborenen) trägt oder fötale Sequenzen auf dem Y-Chromosom, welche während der Schwangerschaft in Verbindung mit dem X-Chromosom zu Erkrankungen wie der Bluterkrankheit oder dem Fragilen X-Syndrom führen.

Die genetische Untersuchung von anderen, komplexeren genetischen Orten fötalen Ursprungs, wie Aneuploidien (numerische Chromosomenaberrationen), chromosomale Fehlentwicklungen in Verbindung mit dem Down Syndrom, genetische Mendelsche Störungen oder die Bestimmung von Erkrankungen, wie zystische Fibrose oder Hämoglobinopathie (Störungen betreffend den roten Blutfarbstoff), die auf ein einziges Gen zurückgehen, haben sich den Angaben im

Streitpatent zufolge dagegen als sehr viel schwieriger erwiesen. Der Grund für diese Problematik besteht darin, dass der Hauptanteil (mehr als 90%) der im mütterlichen Blutkreislauf vorhandenen zellfreien DNA von der Mutter selbst stammt.

Zuletzt weist das Streitpatent in seiner einleitenden Beschreibung auf Publikationen in Zeitschriften wie „Clinical Chemistry“ und „The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics“ hin, sowie die darin enthaltene Aussage, dass in der Blutplasmaprobe einer schwangeren Frau zellfreie fötale DNA von weniger als 500 Basenpaaren mittels PCR angereichert und durch Gelelektrophorese abgetrennt wurde und, dass darüber fötale männliche DNA nachgewiesen werden konnte (vgl. MW1, Abs. [0001, 0002 und 0006]).

2. Die im Streitpatent nicht ausdrücklich formulierte Aufgabenstellung besteht ausgehend von dem in der Einleitung des Streitpatents dargelegten Stand der Technik darin, die Bereitstellung von zellfreier fötaler DNA aus Serum- oder Plasmaproben schwangerer Frauen für pränatale genetische Analysen weiter zu optimieren.

3. Mit einer solchen Aufgabenstellung ist ein Team befasst, dem sowohl ein Biochemiker mit mehrjähriger Berufserfahrung in der Entwicklung von Assays für die Nukleinsäurediagnostik angehört, als auch ein promovierter Genetiker, der über eine mehrjährige Berufserfahrung im Bereich der nicht-invasiven Pränataldiagnostik verfügt.

4. Die Aufgabe wird streitpatentgemäß gelöst

- durch die Bereitstellung der im Patentanspruch 1 beschriebenen „Fraktion einer Probe von Blutplasma oder von Blutserum einer schwangeren Frau“,
- durch die Verwendung dieser Fraktion für den nicht-invasiven Nachweis fötaler genetischer Merkmale entsprechend Patentanspruch 6 sowie

- durch das Verfahren des Patentanspruchs 15, welches den nicht-invasiven Nachweis fötaler genetischer Merkmale unter Einsatz einer Fraktion, wie im Patentanspruch 1 beschrieben, vorsieht.

II.

Entgegen der Ansicht der Klägerin sind die Gegenstände der nebengeordneten Patentansprüche 1, 6 und 15 des Streitpatents durch den Stand der Technik nicht nahelegt.

1. Anders als die Beklagte meint, ist eine Prüfung auf erfinderische Tätigkeit vorliegend allerdings nicht schon deshalb ausgeschlossen, weil die Klägerin hierzu nur auf allgemeines Fachwissen Bezug nimmt. Denn nach der Rechtsprechung des BGH kann eine Prüfung auf erfinderische Tätigkeit auch nur anhand allgemeinen Fachwissens erfolgen (BGH GRUR 2001, 232, 234 – Brieflocher), insbesondere wenn sich die Nutzung der Funktionalität einer zum allgemeinen Fachwissen gehörenden technischen Lösung als ein generelles, für eine Vielzahl von Anwendungsfällen in Betracht zu ziehendes Mittel ihrer Art nach in dem betreffenden Zusammenhang als objektiv zweckmäßig darstellt und keine besonderen Umstände festzustellen sind, die eine Anwendung als nicht möglich, mit Schwierigkeiten verbunden oder sonst untunlich erscheinen lassen (BGH, GRUR 2014, 647 – Farbversorgungssystem). Die von der Beklagten genannten Entscheidungen BGH GRUR 2018, 509 – Spinfrequenz (dort Rn. 113) und BGH GRUR 2018, 716 – Kinderbett (dort Rn. 29) bestätigen lediglich diese Rechtsprechung.

2. Wie in der einleitenden Beschreibung des Streitpatents ausgeführt, geht der Fachmann bei der Lösung der patentgemäßen Aufgabe zum einen von der Kenntnis aus, dass im maternalen Serum oder Plasma neben niedermolekularer, zellfreier fötaler und maternaler DNA ein großer Anteil an hochmolekularer, zellfreier genomischer DNA maternalen Ursprungs vorhanden ist, der sich beim Nachweis von Veränderungen im Genom des Fötus als problematisch erweist bzw. einen solchen Nachweis sogar unmöglich macht (vgl. MW1, Abs. [0002]). Zum anderen ist dem Fachmann bewusst, dass die im Plasma oder Serum vorhandene DNA durch technische Faktoren bei der Aufarbeitung der Blutproben beeinflusst werden kann (vgl. MW30, S. 964, re Sp., zweiter Abs.).

2.1 Der Klägerin ist folglich dahingehend zuzustimmen, dass der Fachmann als Erstes eine Verbesserung der Techniken zur DNA-Isolierung aus maternalen Serum- oder Plasmaproben in Betracht zieht. Druckschriften wie MW30 oder MW32, aber auch MW33 und MW34, in denen die Isolierung von DNA aus Plasma- oder Serumproben unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet wird, stellen daher geeignete Ausgangspunkte dar.

Eine zentrale Botschaft des Übersichtsartikels MW30 besteht aus fachlicher Sicht darin, dass die Art der Aufarbeitung einer Blutprobe auf die Konzentration der darin enthaltenen zellfreien DNA Einfluss nehmen kann (vgl. MW30, S. 965, li. Sp., zweiter Abs.). Mit Blick auf die technischen Faktoren bei der Aufarbeitung der Blutproben stellen die Autoren der MW30 fest, dass das Plasma nach der üblichen Zentrifugation in der Regel nicht zellfrei ist und damit einhergehend eine erhöhte Konzentration an genomischer zellfreier DNA aufweist (vgl. MW30, S. 965, li. Sp., dritter Abs.). Um dies zu verhindern, wird in der MW30 empfohlen, nach der Zentrifugation der Blutproben eine weitere Filtration oder Mikrozentrifugation durchzuführen, um so ein möglichst zellfreies Plasma zu erhalten (vgl. MW30, S. 965, li. Sp., vierter Abs., erster Satz). Hierbei haben die Autoren der MW30 auch die zellfreie fötale DNA im Blick. Auf deren Konzentration im Plasma zeigt die

Anwendung dieser zusätzlichen Verfahrensschritte keine signifikante Auswirkung, was die Autoren damit erklären, dass die im maternalen Plasma zirkulierende fötale DNA nicht zellulären Ursprungs ist (vgl. MW30, S. 965, li. Sp., dritter Abs., letzter Satz). Die in MW30 getroffenen Feststellungen finden sich gleichlautend auch in der darin mehrfach zitierten Literaturstelle (25), die vorliegend als MW32 bezeichnet wird und bereits ein Jahr vor der MW30 veröffentlicht worden ist (vgl. MW32, Fig. 1 und 2 iVm S. 1612, li. Sp., erster vollständiger Abs.).

In Kenntnis dessen lag für den mit der patentgemäßen Aufgabe betrauten Fachmann somit bestenfalls der Schluss nahe, dass der Anteil an zellfreier fötaler DNA im Plasma oder Serum gegenüber dem Hintergrund an maternaler DNA dadurch erhöht werden kann, dass der Verbleib von Zellen im Plasma vermieden und damit gleichzeitig die Freisetzung von genomischer DNA maternalen Ursprungs durch die Lyse der maternalen Zellen während der Probenaufbereitung unterbunden wird. Einen Hinweis in Richtung der patentgemäßen Lösung, die eine Größentrennung der in einer maternalen Serum- oder Plasmaprobe enthaltenen extrazellulären DNA sowie eine daran anschließende Isolierung von DNA-Fragmenten mit maximal 500 Basenpaaren vorsieht, hat der Fachmann durch die genannten Druckschriften jedenfalls nicht erhalten.

Nachdem die Entfernung von Zellen eine Grundvoraussetzung bei der Herstellung von Plasma ist, von der im Übrigen auch das Streitpatent ausgeht (vgl. MW1, Abs. [0007], Z. 42 und 50 „*which preferably is substantially cell-free*“ und Abs. [0011], „*centrifugation at 1600 g ... and ... centrifugation ... at 16000 g^a*“), kann der Klägerin ferner dahingehend gefolgt werden, dass der Fachmann in den Lehren von MW30/MW32 noch keine Lösung für die patentgemäße Aufgabe erkannt und daher weitere Dokumente zu Rate gezogen hat.

Bei der Druckschrift MW33 handelt es sich um einen wissenschaftlichen Artikel, der ebenfalls auf die MW32 Bezug nimmt und damit an deren Lehre anknüpft (vgl. MW33, S. 196, re. Sp., letzter vollständiger Abs., Referenz Nr. (12)). Die

wissenschaftliche Veröffentlichung MW33 bringt im Zusammenhang mit der Konzentration an zellfreier fötaler DNA in maternalen Plasmaproben die Lagerzeit der Vollblutproben vor der Zentrifugation ins Spiel (vgl. MW33, S. 195, Titel und S. 195, re. Sp., dritter Abs., erster Satz). Die Untersuchungen von Angert et al. haben diesbezüglich ergeben, dass der Anteil an genomischer zellfreier DNA maternalen Ursprungs innerhalb einer Lagerung von 24 Stunden sowohl bei einer Blutabnahme im ersten Trimester als auch im dritten Trimester der Schwangerschaft stark zunimmt, während die Konzentration an zellfreier fötaler DNA in allen gelagerten Blutproben über 24 Stunden hinweg nahezu gleichbleibt (vgl. MW33, S. 196, re. Sp., letzter vollständiger Abs. iVm S. 197, Fig. 1 sowie S. 198, li. Sp., zweiter Abs.). Die Autoren der MW33 ziehen daraus den Schluss, dass zur Vermeidung von genomischer zellfreier DNA maternalen Ursprungs die Vollblutproben vor der Zentrifugation nur kurz gelagert werden sollten, um Ereignisse, wie Apoptose, Zelltod und Zellyse, die an der Freisetzung genomischer DNA beteiligt sein können, zu reduzieren (vgl. MW33, S. 196, re. Sp., vorletzter Abs., letzter Satz). Damit liefert aber auch die MW33 keine Veranlassung dafür, bei der Trennung von genomischer extrazellulärer DNA maternalen Ursprungs und extrazellulärer DNA fötalen bzw. maternalen Ursprungs eine Größentrennung der im Plasma oder Serum enthaltenen DNA im Sinne der patentgemäßen Lehre durchzuführen.

Einen weiteren Vorschlag dafür, wie die Genotypisierung des Fötus anhand von maternalen Plasmaproben verbessert werden kann, unterbreitet die MW34. Deren Ansatz sieht die Zugabe von Zellyseinhibitoren zu maternalen Blutproben vor. Dadurch soll die Lyse der maternalen Zellen, die in den Blutproben den weitaus größten Anteil der Zellen ausmachen, reduziert werden (vgl. MW34, S. 30, Z. 7 bis 18). Damit basiert allerdings auch dieser Ansatz, wie schon derjenige in MW30/MW32 und MW33, letztendlich auf dem Prinzip der Reduzierung des Hintergrunds an hochmolekularer genomischer DNA maternalen Ursprungs. Eine andere Möglichkeit ziehen die Autoren der MW34 nicht in Betracht, so dass auch

die MW34 keine Angaben enthält, die die Bereitstellung der im geltenden Patentanspruch 1 beschriebenen Serum- oder Plasma-Fraktion nahelegt.

Etwas Anderes ergibt sich auch nicht aus dem Vorbringen der Klägerin. Diese ist der Auffassung, die in den Druckschriften MW30/MW32, MW33 und MW34 gelehrt Abreicherung von genomischer DNA in maternalen Serum- und Plasmaproben reiche aus, um die Bereitstellung der patentgemäßen Fraktion als naheliegend zu erachten. Hierfür spreche einerseits, dass der patentgemäße cut-off bei 500 Basenpaaren zufällig gewählt sei. Andererseits wisse der Fachmann um die Verunreinigung von Plasma oder Serum durch die darin verbliebenen Zellen und die damit assoziierte, in Fachkreisen unerwünschte, Freisetzung genomischer DNA, die sich bekanntermaßen über einen Größenbereich von mehreren Kilobasen erstrecke. Ergänzend zu den im zuvor genannten Stand der Technik aufgezeigten Maßnahmen ziehe der Fachmann für eine weitere Abreicherung genomischer zellfreier DNA daher allein unter Einsatz seines allgemeinen Könnens und Wissens zusätzlich eine ihm bekannte Größentrennung der im maternalen Serum oder Plasma enthaltenen extrazellulären DNA in Betracht, um so den störenden Hintergrund an genomischer DNA zu entfernen.

Diese Auffassung teilt der Senat nicht. Gegen das Naheliegen der patentgemäßen Lehre in Kenntnis von MW30/MW32, MW33 und MW34 spricht zum einen die Tatsache, dass der genannte Stand der Technik eine Größentrennung von im Plasma oder Serum enthaltener extrazellulärer DNA weder anspricht, noch in Betracht zieht. Zum anderen kann unter Berücksichtigung von Beispiel 2 des Streitpatents nicht davon ausgegangen werden, dass die Grenze bei 500 Basenpaaren auf eine willkürliche Entscheidung der Patentinhaberin zurückzuführen ist, da darin experimentell gezeigt wurde, dass sowohl paternal als auch maternal vererbte Mikrosatelliten Marker des Chromosoms 21 nur in denjenigen DNA-Fractionen nachgewiesen werden konnten, in denen die Größe der darin enthaltenen extrazellulären DNA-Fragmente bei maximal 300

Basenpaaren bzw. zwischen 300 und 500 Basenpaaren lag (vgl. MW1, Abs. [0027] und [0030]).

Auch das weitere Vorbringen des Klägers vermag nicht zu überzeugen. Sie sieht einen weiteren Hinweis in Richtung der patentgemäßen Lehre darin, dass in der MW33 die Apoptose als Ursache für die im Plasma enthaltene zellfreie fötale DNA genannt werde. Um weitere Informationen zum Einfluss der Apoptose auf die Anwesenheit von zellfreier fötaler DNA in maternalen Serum- oder Plasmaproben zu erhalten, habe der Fachmann daher zwangsläufig die Druckschrift MW21 in Betracht gezogen.

Bischoff et al. berichten in MW21 zwar über ihre Ergebnisse zu dem von ihnen untersuchten Zusammenhang zwischen der Anwesenheit von intakten fötalen Zellen im maternalen Blut und der im Blut vorhandenen zellfreien fötalen DNA unter der Annahme, dass die Apoptose für die Anwesenheit der zellfreien fötalen DNA verantwortlich sein könnte (vgl. MW21, S. 493, Titel und S. 496, re. Sp., erster und zweiter Abs.). Die Autoren konnten allerdings keine wechselseitige Beziehung zwischen der Häufigkeit von intakten fötalen Zellen und der Menge an zellfreier fötaler DNA im maternalen Blut nachweisen (vgl. MW21, S. 497, re. Sp., erster Abs., erster Satz und S. 498, re. Sp., erster Abs., zweiter und dritter Satz). Sie nehmen vielmehr an, dass die im maternalen Plasma vorhandene zellfreie fötale DNA ein Produkt von Zellwachstum und zellulärer Fluktuation während der Embryogenese oder der Entwicklung des Fötus ist (vgl. MW21, S. 493, Abstract, letzter Satz und S. 497, re. Sp., erster Abs.). Aber selbst wenn der Fachmann aufgrund der in MW21 genannten „zellulären Fluktuation“ die Entstehung der zellfreien fötalen DNA mit dem Phänomen der Apoptose in Verbindung gebracht hätte, ist es in MW21 dennoch nicht angedacht, die gesamte extrazelluläre DNA einer Größentrennung zu unterwerfen und danach die fötale Genotypisierung anhand von DNA-Fragmenten mit einer Größe von maximal 500 Basenpaaren durchzuführen. Infolgedessen legt auch die MW21 entgegen der Ansicht der Klägerin die patentgemäße Lehre nicht nahe.

Daran ändert sich auch dann nichts, wenn mit der Klägerin angenommen wird, dass sich der Fachmann ergänzend zu MW21 mit weiterer Literatur zur Apoptose beschäftigt. Zwar wird in den von der Klägerin zitierten Druckschriften MW11 bis MW18 immer wieder die Apoptose als eine mögliche Ursache für die Entstehung der im maternalen Blut zirkulierenden zellfreien fötalen DNA diskutiert (vgl. MW11, S. 487, re. Sp., erster Abs.; MW12, S. 774, li. Sp., letzter Abs.; MW13, S. 144, dritter Abs.; MW14, S. 1905, li. Sp., vierter Abs.; MW15, S. 64, re. Sp., erster vollständiger Abs.; MW16, S. 730, re. Sp., seitenübergreifender Abs.; MW17, S. 888, spaltenübergreifender Abs. und MW18, S. 32, Abstract, Conclusion). Keines der genannten Dokumente kommt jedoch zu der Feststellung, dass zellfreie fötale DNA ein eindeutiges Ergebnis apoptotischer Vorgänge ist. Die Fachwelt hat bis zu dem für das Streitpatent relevanten Zeitrang im Zusammenhang mit der Freisetzung von DNA aus Zellen vielmehr stets andere bekannte Mechanismen, wie Nekrose oder enzymatische sowie immunologische Abbauprozesse, in ihre Überlegungen mit einbezogen (vgl. MW13, S. 144, dritter Abs., erster und zweiter Satz). Ohne die gesicherte Erkenntnis, dass zellfreie fötale DNA im maternalen Plasma oder Serum auf die biochemischen Ereignisse der Apoptose zurückzuführen ist, nützt dem Fachmann auch sein allgemeines Fachwissen nichts, dass bei der Apoptose grundsätzlich Nukleosomen-Fragmente entstehen, deren Größe bei 180 bis 200 Basenpaaren oder einem Vielfachen davon liegt (vgl. MW23 iVm MW24, S. 129, Abstract, Z. 6 bis 8 und MW25, S. 12, zweiter Abs.). Denn mit ihrer variablen Größe bieten die apoptotischen Nukleosomen-Fragmente keinen Anhaltspunkt dafür, dass mittels Apoptose freigesetzte zellfreie fötale DNA eine Größe von maximal 500 Basenpaaren besitzt. Dem einschlägig tätigen Fachmann war bis zu dem für das Streitpatent relevanten Zeitrang daher auch bei einer zusätzlichen Berücksichtigung von MW11 bis MW18 nach wie vor weder die Herkunft noch die Größe der zellfreien fötalen DNA bekannt (vgl. MW33, S. 197, spaltenübergreifender Abs.).

An dieser Sachlage ändert auch die Berücksichtigung der weiteren Druckschriften MW8 bis MW10, MW26 bis MW28 und MW36 nichts. Sie alle vereint die Suche nach einer wissenschaftlichen Antwort auf die Frage, woher die im Blut von

Tumorpatienten enthaltene und im Vergleich zu gesunden Menschen erhöhte Menge an extrazellulärer DNA stammt (vgl. MW8, S. 628, li. Sp., zweiter Abs.). Um diese Frage beantworten zu können, hat die Fachwelt versucht herauszufinden, ob die DNA tatsächlich aus Tumorzellen stammt und auf welchen Wegen sie daraus freigesetzt wird (vgl. MW9, S. 1033, re. Sp., zweiter Abs., erster und zweiter Satz und MW10, S. 1035, li. Sp., Abstract, letzter und vorletzter Satz). In den Druckschriften MW26 bis MW28 wird die Apoptose als eine mögliche Ursache für die zellfreie DNA im Plasma von Tumorpatienten erachtet (vgl. MW26, S. 2724, li. Sp., zweiter Abs.; MW27, S. 96, re. Sp., zweiter Abs. und MW28, S. 264, re. Sp., zweiter Abs. und dritter Abs., erster und zweiter Satz). Obwohl bekannt ist, dass bei der durch Apoptose freigesetzten DNA Mononukleosomen von 180 bis 200 Basenpaaren den Hauptanteil der zellfreien DNA ausmachen, findet sich jedoch in keinem der genannten Dokumente eine Anregung dafür, DNA dieser Größe für eine genetische Tumordiagnostik heranzuziehen. MW27 lenkt den Blick des Fachmanns sogar weg von den Mononukleosomen hin zu Oligonukleosomen mit bis zu 1078 Basenpaaren (vgl. MW27, S. 92, li. Sp., spaltenübergreifender Abs. iVm Fig. 1).

Demzufolge liefert keines der Dokumente MW26 bis MW28 eine Anregung dafür, dass extrazelluläre DNA-Fragmente, die durch Apoptose aus Tumorzellen freigesetzt werden, im Durchschnitt eine Größe von maximal 500 Basenpaaren aufweisen. Zudem wird in MW28 die Bestimmung der Nukleosomen im Plasma oder Serum von Tumorpatienten unter Einsatz eines ELISA-Verfahrens mit Antikörpern, die gegen den Verbund aus DNA und Histonen gerichtet sind, als einfach und erfolgreich beschrieben (vgl. MW28, S. 264, re. Sp., zweiter Abs., letzter und vorletzter Satz). In Kenntnis dessen stellt eine Größentrennung der extrazellulären DNA in maternalen Plasma- oder Serumproben für den Fachmann zur Isolierung fötaler zellfreier DNA nicht das technische Mittel der Wahl dar, insbesondere dann nicht, wenn er davon ausgeht, dass Apoptose der dominante Mechanismus bei deren Freisetzung ist, da sich für den Nachweis von Nukleosomen die zuvor erwähnten Antikörper bereits als vorteilhaft erwiesen haben. Darüber hinaus findet sich in keinem der zuvor genannten Dokumente eine Anregung dafür, dass die darin

beschriebenen Erkenntnisse über die Freisetzung von DNA aus Tumorzellen und die Konzentration der extrazellulären DNA im Plasma oder Serum von Tumorpatienten, auf die Freisetzung von extrazellulärer fötaler DNA im maternalen Plasma oder Serum übertragbar sind.

Das im Vergleich zu MW26 bis MW28 zeitlich ältere Dokument MW36 bleibt in seinen Aussagen hinter den Aussagen der anderen Dokumente zurück, da darin erstmalig über die Isolierung von zellfreier DNA aus dem Plasma von Krebspatienten berichtet wird, ohne jedoch zu wissen, aus welchen Zellen die DNA stammt und welche Mechanismen für die Freisetzung der DNA verantwortlich sind (vgl. MW36, S. 711, li. Sp., zweiter und dritter Abs. sowie re. Sp., zweiter Abs.).

Auch die klägerseits als weiteren wesentlichen Stand der Technik genannte Druckschrift MW29 führt zu keinem anderen Ergebnis. In MW29 gehen die Wissenschaftler davon aus, dass zellfreie fötale DNA in Form von sog. „apoptotic bodies“ in maternalen Plasmaproben vorkommt (vgl. MW29, Titel iVm „Results“ und „Conclusion“). Sie räumen dabei jedoch ein, dass nur einige der apoptotischen Körper fötale Sequenzen enthalten, was eine gewisse Unsicherheit in ihren Ergebnissen erkennen lässt (vgl. MW29, „Results“, erster und zweiter Satz). Für die Anreicherung solcher apoptotischer Körper verwenden die Autoren der MW29 eine Realtime PCR mit PCR-Primern, die spezifisch für einen Sequenzabschnitt auf dem Y-Chromosom des männlichen Fötus sind (vgl. MW29, „Results“, dritter Satz). Damit basiert dieser Ansatz jedoch auf der bekannten Strategie, dass zellfreie fötale DNA einer bekannten Sequenz mittels Primer in einer Polymerase-Kettenreaktion (kurz PCR) angereichert werden kann (vgl. MW1, Abs. [0001], Z. 5 bis 7 und Abs. [0006]). Mithin stellt auch dieser Ansatz keine sequenzunabhängige Anreicherung fötaler zellfreier DNA mittels Größentrennung in Aussicht, bei der DNA-Fragmente von weniger als 500 Basenpaaren im Fokus stehen, zumal die Größe der in MW29 wiederholt angesprochenen apoptotischen Körper nicht angegeben wird.

2.2 Wie die Klägerin in der mündlichen Verhandlung selbst zutreffend eingeräumt war, ist das Abstract MW38 lediglich für die darin beschriebene Probenaufarbeitung von Interesse, die in diesem Abstract allerdings nur sehr rudimentär angegeben werde, so dass die Lehre der MW38 nicht in der Lage sei, das patentgemäße Problem zu lösen. Denn Ikeda et al. führen ihre in MW38 beschriebenen Untersuchungen auf der Basis der quantitativen PCR-Technik durch, so dass eine Größentrennung von DNA-Fragmenten, wie sie bei der Bereitstellung der im geltenden Patentanspruch 1 nach Streitpatent beschriebenen Fraktion angewendet wird, keine Rolle spielt. Außerdem konzentrieren sich Ikeda et al. bei ihren Tests sowohl in Bezug auf die zellfreie fötale DNA als auch in Bezug auf die übrige zellfreie DNA maternalen Ursprungs auf DNA-Fragmente ähnlicher Größe, nämlich auf Fragmente von 114 bzw. 186 Basenpaaren in Verbindung mit der fötalen SRY-Sequenz und 110 bzw. 196 Basenpaaren in Verbindung mit der beta-Globin Sequenz (vgl. MW38, „Methods“). Demzufolge signalisiert auch die von Ikeda et al. gewählte Größe an DNA-Fragmenten dem Fachmann nicht, dass es bei der Genotypisierung des Fötus auf die Isolierung einer sequenzunabhängigen, extrazellulären DNA in einem Größenbereich von maximal 500 Basenpaaren ankommt. MW38 lehrt letztendlich nur, dass künftig für den nicht-invasiven pränatalen Nachweis PCR-Primer verwendet werden sollten, die möglichst kurze DNA-Fragmente amplifizieren, da sie im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität der PCR Vorteile versprechen (vgl. MW38, „Conclusion“). Das Abstract MW38 liefert in Anbetracht dessen keine Hinweise, die die erfinderische Tätigkeit der patentgemäßen Gegenstände in Frage zu stellen vermögen. Dies hat auch der High Court of Justice in seiner vorliegend als rop3 bezeichneten Entscheidung im parallelen Verfahren betreffend den britischen Teil des Streitpatents so gesehen (vgl. rop3, Rdn 139 bis 190).

3. Die weiteren Entgegenhaltungen MW5 bis MW7, MW19, MW20, MW25, MW31, MW35 und MW37 führen zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage.

Die Druckschriften MW5 bis MW7 geben den Kenntnisstand in der nicht invasiven Pränataldiagnostik in den Jahren 1990 (MW5) und 1994 (MW6 und MW7) wieder. So berichtet MW5 davon, dass es gelungen ist, mittels PCR eine nur in einem einzelnen Gen des Y-Chromosoms vorkommende fötale Sequenz zu amplifizieren, die aus dem Blut einer schwangeren Frau stammte (vgl. MW5, S. 1463, Titel und li. Sp., letzter Abs.). MW6 und MW7 beschäftigen sich dagegen mit der Detektion und Charakterisierung von fötalen Zellen im maternalen Blut (vgl. MW6, S. 1229, Titel iVm Abstract und MW7, S. 1060, Titel iVm S. 1064, re. Sp., „Conclusion“). MW5 bis MW7 offenbaren damit weder eine Größentrennung extrazellulärer DNA im Sinne des Streitpatents, noch geht aus ihnen eine Anregung hervor, die in diese Richtung weist.

Dies gilt auch für die Druckschriften MW19 und MW20. MW19 befasst sich mit der Untersuchung von fötalen Erythroblasten aus dem fötalen Blutkreislauf oder Nabelschnurblut, um herauszufinden, ob die Apoptose bei dem Transfer fötaler Zellen in den Blutkreislauf der Mutter, sowie der Freisetzung fötaler DNA im maternalen Plasma eine Rolle spielt. Die Autoren der MW19 stellen dabei allerdings lediglich fest, dass zwar mehr als 50% der fötalen Erythroblasten Anzeichen einer Apoptose aufweisen, die aber vermutlich nur ein übliches Stadium während der Differenzierung erythroider Zellen widerspiegeln (vgl. MW19, S. 1870, mittlere Sp., zweiter Abs. unter Tabelle 1). Auf fötalen Erythroblasten basieren auch die in MW20 beschriebenen Experimente. Die Ergebnisse dieser Experimente informieren den Fachmann aber nur darüber, dass zellfreie fötale DNA im maternalen Blut nicht aus fötalen Erythroblasten stammt (vgl. MW20, S. 864, Titel und Abstract, Z. 1 bis 7 von unten). Weiterführende Angaben, die in Richtung der patentgemäßen Lehre weisen, enthält somit auch die MW20 nicht.

Bei der MW25 handelt es sich um ein Lehrbuch, welches das allgemein bekannte Fachwissen zur Apoptose im Jahr 1991 zusammenfasst. MW31 zeigt eine schematische Darstellung der üblichen Verfahrensschritte bei der Herstellung von Blutplasma bzw. Blutserum und MW35 ist ein Handbuch zur Aufreinigung von DNA aus unterschiedlichen DNA-Quellen, einschließlich Blutproben, wobei die so isolierte DNA später in PCR-basierten Tests oder in sog. Southern Blots eingesetzt werden soll (vgl. MW35, S. 9, erster Abs.). In MW37 berichten Stenman et al. schließlich davon, dass die relative Erhöhung einer nachzuweisenden Sequenz gegenüber einem unspezifischen Hintergrund automatisch zu verbesserten Ergebnissen in der PCR führt. Infolgedessen nimmt keines der genannten Dokumente auf den Nachweis fötaler genetischer Merkmale Bezug und spricht in diesem Zusammenhang auch keine Isolierung von DNA-Fragmenten mit maximal 500 Basenpaaren an, so dass sich deren Inhalt nur als Beleg für das allgemeine Fachwissen zum Zeitpunkt des Streitpatents eignet.

Nachdem somit keiner der vorstehend erörterten Entgegenhaltungen ein Hinweis auf die patentgemäße Lehre zu entnehmen war und die betreffenden Entgegenhaltungen dem Fachmann auch keine Hinweise auf einen gangbaren Weg gaben, der zu entsprechenden DNA-Fractionen geführt hätte, lässt sich auch einer Kombination mehrerer der vorstehend erörterten Entgegenhaltungen hierfür keine Anregung entnehmen.

4. Da die Angriffe der Klägerin gegen die Rechtsbeständigkeit der nebengeordneten Patentansprüche 6 und 15 inhaltlich nicht über die Angriffe gegen die Rechtsbeständigkeit des Patentanspruchs 1 hinausgehen, gelten die vorstehenden Ausführungen insoweit entsprechend.

III.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG iVm § 91 Abs. 1 ZPO, die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit auf § 99 Abs. 1 PatG iVm § 709 ZPO.

IV.

Rechtsmittelbelehrung

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben.

Die Berufungsschrift, die auch als elektronisches Dokument nach Maßgabe der Verordnung über den elektronischen Rechtsverkehr beim Bundesgerichtshof und Bundespatentgericht (BGH/BPatGERVV) vom 24. August 2007 (BGBl. I S. 2130) eingereicht werden kann, muss von einer in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen **Rechtsanwältin oder Patentanwältin** oder von einem in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen **Rechtsanwalt oder Patentanwalt** unterzeichnet oder im Fall der elektronischen Einreichung mit einer qualifizierten elektronischen Signatur nach dem Signaturgesetz oder mit einer fortgeschrittenen elektronischen Signatur versehen sein, die von einer internationalen Organisation auf dem Gebiet des gewerblichen Rechtsschutzes herausgegeben wird und sich zur Bearbeitung durch das jeweilige Gericht eignet. Die Berufungsschrift muss die Bezeichnung des Urteils, gegen das die Berufung gerichtet wird, sowie die Erklärung enthalten, dass gegen dieses Urteil Berufung eingelegt werde. Mit der Berufungsschrift soll eine Ausfertigung oder beglaubigte Abschrift des angefochtenen Urteils vorgelegt werden.

Die Berufungsschrift muss **innerhalb eines Monats** schriftlich beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45a, 76133 Karlsruhe eingereicht oder als

elektronisches Dokument in die elektronische Poststelle des Bundesgerichtshofes (www.bundesgerichtshof.de/erv.html) übertragen werden. Die Berufungsfrist beginnt mit der Zustellung des in vollständiger Form abgefassten Urteils, spätestens aber mit dem Ablauf von fünf Monaten nach der Verkündung. Die Frist ist nur gewahrt, wenn die Berufung vor Fristablauf beim Bundesgerichtshof eingeht.

Schramm Schwarz Dr. Münzberg Dr. Wagner Dr. Freudenreich

Fi