



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
08. September 2020

...

3 Ni 18/18 (EP)

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 1 990 428
(DE 601 43 723)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts aufgrund der mündlichen Verhandlung vom 08. September 2020 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:

- I. Das Patent 1 990 428 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
- II. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist Inhaberin des Streitpatents EP 1 990 428 B1, bei dem es sich um eine Teilanmeldung zur Stammanmeldung EP 1 259 643 A2 handelt, die international am 07. Februar 2001 angemeldet wurde. Das Streitpatent nimmt die beiden US-amerikanischen Prioritäten 60/180810 vom 07. Februar 2000 und 60/234732 vom 22. September 2000 in Anspruch. Das mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland in der regionalen Phase vom Europäischen Patentamt erteilte Streitpatent, dessen Erteilung am 22. Dezember 2010 veröffentlicht worden ist, wird vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer DE 601 43 723 geführt.

Der angegriffene Patentanspruch 1 lautet in der Verfahrenssprache:

1. A method of determining the identification of a nucleotide at a detection position in a target sequence comprising a first target domain comprising said detection position and a second target domain adjacent to said detection position, wherein the method comprises:
 - a) hybridising a first ligation probe to said first target domain, said first ligation probe comprising a first target-specific sequence;
 - b) hybridising a second ligation probe to said second target domain, said second ligation probe comprising a second target specific sequence; wherein at least one of said first and second probes comprises an adaptor sequence, at least one of said first and second probes comprises a base at an interrogation position, and wherein each of said probes comprises either an upstream or a downstream universal priming site; and wherein if said base at said interrogation position is perfectly complementary to said nucleotide at said detection position a ligation complex is formed;
 - c) removing non-hybridised probes, wherein said target sequence comprises a binding ligand, and the method comprises binding said binding ligand to a binding partner immobilised on a solid support or supports before removing unhybridized probes;
 - d) providing a ligase that ligates said first and second ligation probes to form a ligated probe;
 - e) amplifying said ligated probe to generate a plurality of amplicons;
 - f) contacting said amplicons with an array of capture probes; and
 - g) determining the nucleotide at said detection position.

In deutscher Übersetzung lautet er:

1. Verfahren zur Bestimmung der Identifizierung eines Nucleotids an einer Detektionsposition in einer Zielsequenz, die eine erste Zieldomäne, welche die Detektionsposition umfasst, und eine mit der Detektionsposition benachbarte zweite Zieldomäne umfasst, worin das Verfahren Folgendes umfasst:
 - a) das Hybridisieren einer ersten Ligationssonde an die erste Zieldomäne, wobei die erste Ligationssonde eine erste zielspezifische Sequenz umfasst;
 - b) das Hybridisieren einer zweiten Ligationssonde an die zweite Zieldomäne, wobei die zweite Ligationssonde eine zweite zielspezifische Sequenz umfasst;
worin zumindest eine von der ersten und der zweiten Sonde eine Adaptersequenz umfasst und zumindest eine von der ersten und der zweiten Sonde an einer Abfrageposition eine Base umfasst und worin jede der Sonden eine Universalprimingstelle entweder stromauf oder stromab umfasst; und
worin sich ein Ligationskomplex bildet, wenn die Base an der Abfrageposition zu dem Nucleotid an der Detektionsposition vollkommen komplementär ist;
 - c) das Entfernen nicht hybridisierter Sonden, worin die Zielsequenz einen Bindungsliganden umfasst und das Verfahren vor dem Entfernen der unhybridisierten Sonden das Binden des Bindungsliganden an einen Bindungspartner, der an einen oder mehrere feste Träger immobilisiert ist, umfasst;
 - d) das Bereitstellen einer Ligase, die die erste und die zweite Ligationssonde ligiert, um eine ligierte Sonde zu bilden;
 - e) das Amplifizieren der ligierten Sonde, um eine Vielzahl von Amplicons zu erzeugen;

- f) das Kontaktieren der Amplicons mit einem Array an Fangsonden;
und
- g) das Bestimmen des Nucleotids an der Detektionsposition.

Der auf Patentanspruch 1 zurückbezogene Patentanspruch 6 lautet in der Verfahrenssprache:

- 6. The method of any one of the preceding claims, wherein the first and second target domain are separated by one or more nucleotides and wherein the method comprises adding dNTPs and a polymerase prior to providing the ligase to form the ligated product.

In deutscher Übersetzung lautet er:

- 6. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, worin die erste und die zweite Zieldomäne durch ein oder mehrere Nucleotide getrennt ist und worin das Verfahren vor dem Bereitstellen der Ligase das Zusetzen von dNTP und einer Polymerase umfasst, um das ligierte Produkt zu bilden.

Zum Wortlaut der übrigen zurückbezogenen Patentansprüche wird auf den Inhalt der Akte verwiesen.

Die Klägerin ist der Ansicht, dass das Streitpatent für nichtig zu erklären sei, weil die Erfindung nicht ausführbar, der Gegenstand des Patentanspruchs 6 gegenüber der ursprünglichen Anmeldung unzulässig erweitert und die Erfindung mangels Neuheit, zumindest aber wegen fehlender erfinderischer Tätigkeit gegenüber dem Stand der Technik nicht patentfähig sei. Die Klägerin stützt ihr Vorbringen im Wesentlichen auf folgende Druckschriften:

- MW01** EP 1 990 428 B1 (Streitpatentschrift)
- MW04** WO 01/57269 A2 (internationale Stammanmeldung zum Streitpatent)
- MW09** WO 00/77260 A1
- MW10** WO 96/15271 A1
- MW11** N.P. Gerry et al., Journal of Molecular Biology, 1999, 292, S. 251 bis 262
- MW12** T.C.H. Hsuih et al., Journal of Clinical Microbiology, 1996, S. 501 bis 507
- MW14** PONS Großwörterbuch für Experten und Universität, Englisch – Deutsch, Vollständige Neuentwicklung 2001, Ernst Klett Verlag, Stuttgart, S. 11, Stichwort “adjacent” und S. 161, Stichwort “contiguous”
- MW17** Kumar et al., Analytical Biochemistry, 1988, 169, S. 376 bis 382
- MW18** Y. Kinoshita et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25, S. 3747 bis 3748.

Die Beklagte verteidigt ihr Patent in der erteilten Fassung nach Hauptantrag, sowie in den jeweils als geschlossene Anspruchssätze eingereichten Fassungen der Hilfsanträge 1 bis 3 vom 25. Mai 2020.

Die Hilfsanträge 1 und 3 enthalten lediglich noch einen Patentanspruch, der jeweils wie folgt lautet:

Hilfsantrag 1:

1. A method of determining the identification of a nucleotide at a detection position in a plurality of target sequences, which are cell-free genomic DNA from a sample, each said target sequence comprising a first target domain comprising said detection position and a second target domain adjacent to said detection position and a third intervening target domain, wherein the method comprises:

adding to a terminus of each of the respective target sequences dNTPs labelled with the binding ligand biotin through the use of terminal transferase enzymes;
providing a set of ligation probes comprising for each of the respective target sequences two variants of a first ligation probe (readout probes) and a second ligation probe and a third ligation probe;
a) hybridising each of the two variants of the first ligation probes to said first target domain of each respective target sequence, each of said first ligation probes comprising a first target specific sequence;
b) hybridising each of the second ligation probes to said second target domain of each respective target sequence, each of said second ligation probes comprising a second target specific sequence;
hybridising each of the third ligation probes to said third target domain of each respective target sequence, each of said third ligation probes comprising a third target specific sequence;
wherein at least each of the first probes comprises an artificial adaptor sequence, at least each of said first probes comprises a base at an interrogation position which is different for the two variants, and wherein each of said first and second probes comprises either an upstream or a downstream universal priming site; and
wherein each of the first probes comprises a label sequence substantially complementary to a label probe which is different for the two variants; and
wherein if said base at said interrogation position is perfectly complementary to said nucleotide at said detection position a ligation complex is formed;
c) removing non-hybridised probes, wherein said target sequences comprise biotin as a binding ligand, and the method comprises binding said biotin to a binding partner immobilised on magnetic beads after hybridization and before removing unhybridized probes;
d) providing a ligase that ligates said first and second and third ligation probes to form ligated probes;
e) amplifying said ligated probes to generate a plurality of amplicons;
f) contacting said amplicons with an array of capture probes;
wherein the array comprises at least a first substrate with a surface which comprises the capture probes at discrete sites with a density of 10,000 to 2,000,000,000 per cm²;
wherein each discrete site comprises identical capture probes to form a sensor element;
wherein the array comprises 5 to 20 identical sensor elements specific for each respective adaptor sequence;
hybridising the capture probes to the adaptor sequences;
then hybridizing label probes to said label sequences of each of the first probes; and
g) determining for each of the respective target sequences the nucleotide at said detection position.

Hilfsantrag 3:

1. A method of determining the identification of a nucleotide at a detection position in a plurality of target sequences, which are cell-free genomic DNA from a sample, each said target sequence comprising a first target domain comprising said detection position and a second target domain adjacent to said detection position, wherein the method comprises:

adding to a terminus of each of the respective target sequences dNTPs labelled with the binding ligand biotin through the use of terminal transferase enzymes;
providing a set of ligation probes comprising for each of the respective target sequences two variants of a first ligation probe (readout probes) and a second ligation probe;

a) hybridising each of the two variants of the first ligation probes to said first target domain of each respective target sequence, each of said first ligation probes comprising a first target specific sequence;

b) hybridising each of the second ligation probes to said second target domain of each respective target sequence, each of said second ligation probes comprising a second target specific sequence;

wherein at least each of the first probes comprises an artificial adaptor sequence, at least each of said first probes comprises a base at an interrogation position which is different for the two variants, and wherein each of said first and second probes comprises either an upstream or a downstream universal priming site; and wherein each of the first probes comprises a label sequence substantially complementary to a label probe which is different for the two variants; and wherein if said base at said interrogation position is perfectly complementary to said nucleotide at said detection position a ligation complex is formed;

c) removing non-hybridised probes, wherein said target sequences comprise biotin as a binding ligand, and the method comprises binding said biotin to a binding partner immobilised on magnetic beads after hybridization and before removing unhybridized probes;

d) providing a ligase that ligates said first and second ligation probes to form ligated probes;

e) amplifying said ligated probes to generate a plurality of amplicons;

f) contacting said amplicons with an array of capture probes;

wherein the array comprises at least a first substrate with a surface which comprises the capture probes at discrete sites with a density of 10,000 to 2,000,000,000 per cm²; wherein each discrete site comprises identical capture probes to form a sensor element;

wherein the array comprises 5 to 20 identical sensor elements specific for each respective adaptor sequence;

hybridising the capture probes to the adaptor sequences;

then hybridizing label probes to said label sequences of each of the first probes; and

g) determining for each of the respective target sequences the nucleotide at said detection position.

Hilfsantrag 2

entspricht der erteilten Fassung ohne den erteilten Unteranspruch 6.

Die Klägerin trägt vor:

Das Streitpatent sei schon deshalb für nichtig zu erklären, weil das Verfahren des erteilten Patentanspruchs 1 in Teilbereichen nicht ausführbar sei. So sei darin u.a. eine Hybridisierung der zweiten Ligationssonde an die erste Zieldomäne vorgesehen. Damit sei der mit dem patentgemäßen Verfahren angestrebte Nachweis einer Einzelnukleotidmutation allerdings nicht möglich. Denn sowohl die erteilten Patentansprüche als auch die Beschreibung der Streitpatentschrift würden übereinstimmend davon ausgehen, dass im patentgemäßen Verfahren nur die erste Ligationssonde mit ihrer Abfrageposition an die Detektionsposition in der ersten Zieldomäne binde, wohingegen die zweite Ligationssonde ausschließlich an die zweite Zieldomäne binde. Es sei daher nicht erkennbar, wie das patentgemäße Verfahren durchzuführen sei, wenn die zweite Ligationssonde zwar die Abfrageposition enthalte, die Detektionsposition sich aber in der ersten Zieldomäne befinde, an welche die zweite Ligationssonde jedoch nicht hybridisiere.

Auch das Verfahren entsprechend dem abhängigen Patentanspruch 6 sei nicht ausführbar, weil es technisch nicht möglich sei, dass – was sich aus dem Begriff „*adjacent*“ in Patentanspruch 1 zwingend ergebe – zwei unmittelbar benachbarte, also direkt aneinander angrenzende Zieldomänen zeitgleich – wie aber in Patentanspruch 6 vorgesehen – getrennt, d.h. nicht direkt aneinander angrenzend, vorliegen könnten.

Insoweit sei Patentanspruch 6 in Kombination mit den Merkmalen nach Patentanspruch 1 auch mangels Ursprungsoffenbarung unzulässig erweitert, weil sich aus den ursprünglichen Unterlagen lediglich ergebe, dass die Zieldomänen in der Zielsequenz entweder direkt aneinander angrenzten oder beabstandet seien, aber

nicht, dass aneinander angrenzende Zieldomänen zugleich auch getrennt sein könnten.

Der patentgemäße Gegenstand sei zudem weder neu noch beruhe er auf einer erfinderischen Tätigkeit. Mangelnde Neuheit liege dabei gegenüber der mangels wirksamer Inanspruchnahme der Prioritäten des Streitpatents zu berücksichtigenden Druckschrift MW9 vor, die bereits alle Merkmale des erteilten Patentanspruchs 1 offenbare. Darüber hinaus beruhe das streitpatentgemäße Verfahren gegenüber der MW9 auch nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Eine erfinderische Tätigkeit sei auch gegenüber der MW10 und MW11 sowie weiteren, mit der Klage eingereichten Druckschriften zu verneinen.

Dabei unterscheide sich das in der Druckschrift MW10 beschriebene Verfahren vom patentgemäßen Verfahren allenfalls dadurch, dass die amplifizierte Zielnukleinsäuren nicht auf einem Microarray detektiert würden. Wie die Druckschrift MW11 belege, liege der Einsatz von Microarrays beim Nachweis von Punktmutationen für den Fachmann jedoch auf der Hand, zumal das Streitpatent in seiner einleitenden Beschreibung selbst auf die Vorzüge der Array-Technik hinweise. Unbeachtlich dessen sei zu berücksichtigen, dass das im erteilten Patentanspruch 1 beschriebene Nachweisverfahren zwar den Einsatz eines Arrays vorsehe, welcher aber nicht zwingend als Microarray ausgestaltet sein müsse.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 1 990 428 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen,

hilfsweise die Klage mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung des Hilfsantrags 1 gemäß Schriftsatz vom 25. Mai 2020, weiter hilfsweise die erteilte Fassung ohne Unteranspruch 6 (Hilfsantrag 2), weiter hilfsweise die Fassung des Hilfsantrags 3 gemäß Schriftsatz vom 25. Mai 2020 erhält.

Die Beklagte tritt der Argumentation der Klägerin entgegen. Sie erachtet das Streitpatent in wenigstens einer der von ihr verteidigten Fassungen für schutzfähig. Die Beklagte hat hierzu u.a. die folgenden Druckschriften zur Akte eingereicht:

- rop4** S.A. Leon et al., Cancer Research, 1977, 37, S. 646 bis 650
- rop5** Langenscheidts Großwörterbuch der englischen und deutschen Sprache, English – Deutsch, 3. Auflage, 1988, S. 42 und 227.

Die Beklagte trägt vor:

Die von der Klägerin gegenüber der erteilten Fassung geltend gemachte mangelnde Ausführbarkeit hinsichtlich der Abfrageposition in der zweiten Ligationssonde greife zumindest bei den Anspruchsfassungen der Hilfsanträge nicht mehr, weil diese dahingehend beschränkt seien, dass die Abfrageposition ausschließlich in der ersten Ligationssonde vorliege. Soweit die Klägerin im Zusammenhang mit der von ihr beanstandeten unzulässigen Erweiterung geltend mache, dass benachbarte Zielomänen nicht getrennt vorliegen könnten, lasse sie außer Acht, dass das Streitpatent den Begriff „*adjacent*“ so definiere, dass hiermit nicht nur „*unmittelbar benachbart*“, also „*directly adjacent*“, sondern auch „*mittelbar benachbart*“, d.h. „*indirectly adjacent*“, gemeint sei, was sich aus Abs. [0024] der Streitpatentschrift

ergebe, der sich wiederum im letzten Absatz auf Seite 10 der ursprünglichen Offenbarung MW04 befinde.

Sämtliche Änderungen in den Anspruchsfassungen der Hilfsanträge seien in der Stammanmeldung MW04 offenbart, so dass auch hier keine unzulässigen Erweiterungen vorlägen. Die von der Klägerin in diesem Zusammenhang gerügten neuen Merkmale, wie weitere „*target domains*“ oder „*cell-free genomic DNA*“, gehörten zu der im ursprünglichen Patentanspruch 1 beschriebenen Lehre, die weitere Verfahrensschritte nicht ausschließe, so dass die neuen Merkmale zulässige Verallgemeinerungen der Ursprungsoffenbarung darstellten. Der Fachmann erkenne zudem, dass die in der Anspruchsfassung nach dem Hilfsantrag 1 kombinierten Teilmerkmale zu einer Beschränkung der ursprünglich offenbarten Lehre auf die besonders bevorzugte Multiplex-Anwendung führe, bei der eine Vielzahl von Zielsequenzen simultan detektiert würden.

Der Anspruchsfassung nach Hilfsantrag 1 stehe entgegen der Ansicht der Klägerin auch nicht der Nichtigkeitsgrund der unzulässigen Erweiterung des Schutzbereichs entgegen. Die erteilten Patentansprüche 1 und 6 würden durch die Begriffe „*adjacent*“ bzw. „*separated*“ nicht nur benachbarte, sondern auch beabstandete Zieldomänen umfassen und damit auch einen Nukleotid-Nachweis mit drei Ligationssonden unter Schutz stellen.

Entgegen der Ansicht der Klägerin sei schon der erteilte Patentanspruch 1 gegenüber dem von der Klägerin zitierten Stand der Technik neu. Dies gelte erst recht für die Fassungen nach den Hilfsanträgen.

Die in diesen jeweils beanspruchten Verfahren beruhten auch auf einer erfinderischen Tätigkeit. Die von der Nichtigkeitsklägerin als Stand der Technik vorgelegten Druckschriften belegten lediglich das vergebliche Bemühen der Fachwelt, ein Verfahren zum Nachweis spezifischer Nukleinsäuren bereitzustellen, das die notwendige Sensitivität und Genauigkeit aufweise, praxistauglich sei und sich darüber

hinaus für die Detektion einer Vielzahl von Zielsequenzen in einem Multiplexing-Format eigne. Zum damaligen Zeitpunkt habe es aber ein derartiges Verfahren nicht gegeben. Vielmehr sei es erst mit der Erfindung des Streitpatents gelungen, ein Nachweisverfahren, das diesen Anforderungen genüge, bereitzustellen. Dementsprechend habe für den Fachmann aufgrund des Stands der Technik keine Veranlassung bestanden, zu den in den Hilfsanträgen beanspruchten Verfahren zu gelangen.

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage ist begründet. Das Streitpatent ist nach Artikel II § 6 Absatz 1 Nr. 1, 3 und 4 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 Buchst. a) i. V. m. Art. 52, 56 EPÜ, Art. 138 Abs. 1 Buchst. c) und d) EPÜ für nichtig zu erklären, weil es in der erteilten Fassung unzulässig erweitert ist, in der Fassung nach Hilfsantrag 1 eine Schutzbereichserweiterung enthält und sich in den Fassungen nach den Hilfsanträgen 2 und 3, mit denen die Beklagte ihr Patent ebenfalls verteidigt, als nicht patentfähig erweist. Auf die von der Klägerin ebenfalls bezweifelte Ausführbarkeit der patentgemäßen Erfindung kommt es bei dieser Sachlage demzufolge nicht mehr an.

I.

1. Das Streitpatent betrifft ein Verfahren zur Identifizierung von Einzelnukleotid-Polymorphismen (kurz SNPs) – im Folgenden auch als Einzelnukleotidmutationen oder Punktmutationen bezeichnet – in einer Zielsequenz mit Hilfe von Ligationssonden (vgl. MW01, Abs. [0001] iVm Patentanspruch 1).

2. In seiner Einleitung stellt das Streitpatent fest, dass der Nachweis spezifischer Nukleinsäuren ein wichtiges Werkzeug sowohl in der medizinischen Diagnos-

tik als auch in der molekularbiologischen Forschung ist. Hierbei spielen Untersuchungen unter Einsatz von sequenzspezifischen Gensonden eine wichtige Rolle, u.a. zum Nachweis infektiöser Organismen oder von Onkogenen; aber auch bei der Typisierung von für Transplantationen geeigneten Geweben, beim forensischen Abgleich von Gewebe- bzw. Blutproben oder der Bestimmung der Homologie von Genen aus verschiedenen Spezies sind Gensonden von Bedeutung. Eine auf Gensonden basierende Untersuchung sollte sensitiv, spezifisch und einfach zu automatisieren sein. Aufgrund der Entwicklung der PCR stellt die Sensitivität bei derartigen Untersuchungen heute allerdings kein Problem mehr dar.

Die Spezifität erweist sich bei vielen derzeit verfügbaren, auf Gensonden basierenden Assays, den Aussagen im Streitpatent zufolge, dagegen nach wie vor als problematisch. Denn die Spezifität solcher Assays ist, wie im Streitpatent ausgeführt, abhängig von der Konzentration der Sonden und Zielsequenzen, von den Salzen im Hybridisierungsmedium, der Reaktionstemperatur sowie der Länge der Sonden. Um Gensonden dennoch weiterhin einsetzen zu können, werden im Stand der Technik wie der Druckschrift WO 97/45559 neue experimentelle Techniken für den Nachweis von SNPs beschrieben, bei denen Sonden nur bei vollständiger Komplementarität zur Zielsequenz ligiert und anschließend amplifiziert werden können.

Abschließend stellt das Streitpatent noch die Relevanz von SNPs heraus, indem es aufzeigt, dass insbesondere SNPs in und um kodierende Sequenzen für klinisch relevante Phänotypen oder für die Veranlagung bestimmter Erkrankungen verantwortlich sind, und sich die Forschung daher auf die Analyse solcher SNPs fokussiert hat (vgl. MW01, Abs. [0002 bis 0007]).

3. Vor diesem Hintergrund sieht das Streitpatent die patentgemäße Aufgabe darin, ein sehr sensitives und genaues Verfahren für die Genotypisierung bereitzustellen, wobei das Verfahren ohne oder nur mit einem Minimum an zielsequenzspezifischen Amplifikationen auskommen soll (vgl. MW01, Abs. [0008]).

4. Der mit einer solchen Aufgabenstellung betraute Fachmann ist ein promovierter Biochemiker mit mehrjähriger Berufserfahrung in der Entwicklung von analytischen und diagnostischen Verfahren.

5. Die Aufgabe wird durch das im erteilten Patentanspruch 1 beschriebene Verfahren gelöst, welches folgende Merkmale aufweist:

[1] Verfahren zur Bestimmung der Identifizierung eines Nukleotids an einer Detektionsposition in einer Zielsequenz, wobei

[1.1] die Zielsequenz eine erste Zieldomäne mit der Detektionsposition und eine der Detektionsposition benachbarte zweite Zieldomäne besitzt und das Verfahren folgende Schritte umfasst:

[2] a) das Hybridisieren einer ersten Ligationssonde an die erste Zieldomäne, wobei die erste Ligationssonde eine erste zielspezifische Sequenz umfasst,

[3] b) das Hybridisieren einer zweiten Ligationssonde an die zweite Zieldomäne, wobei die zweite Ligationssonde eine zweite zielspezifische Sequenz umfasst und

[3.1] zumindest eine der beiden Ligationssonden eine Adaptersequenz aufweist,

[3.2] zumindest eine der beiden Ligationssonden an einer Abfrageposition eine Base besitzt,

[3.3] jede der Ligationssonden eine Universalprimingstelle entweder stromauf oder stromab umfasst und

[3.4] sich ein Ligationskomplex bildet, wenn die Base an der Abfrageposition zu dem Nukleotid an der Detektionsposition vollkommen komplementär ist;

- [4] c) das Entfernen nicht hybridisierter Sonden, wobei die Zielsequenz einen Bindungsliganden aufweist und das Verfahren vor dem Entfernen der unhybridisierten Sonden das Binden des Bindungsliganden an einen Bindungspartner, der an einen oder an mehreren festen Trägern immobilisiert ist, vorsieht;
- [5] d) das Bereitstellen einer Ligase, die die erste und die zweite Ligationssonde ligiert, um eine ligierte Sonde zu bilden;
- [6] e) das Amplifizieren der ligierten Sonde, um eine Vielzahl von Amplicons zu erzeugen;
- [7] f) das Kontaktieren der Amplicons mit einem Array an Fangsonden und
- [8] g) das Bestimmen des Nukleotids an der Detektionsposition.

6. Der erteilte Patentanspruch 1 nach Hauptantrag bedarf im Hinblick auf den zwischen den Parteien strittigen Begriff „*adjacent*“ der Auslegung.

Die Lehre des Streitpatents, wie sie im erteilten Patentanspruch 1 wiedergegeben ist, zielt darauf ab, ohne vorherige Amplifikation der Zielsequenz, unter Einsatz eines Oligonukleotid-Ligations Assays (kurz OLA oder Ligations-Assay) sowie eines Detektionsarrays, Veränderungen in Nukleinsäuresequenzen an singulären Stellen nachzuweisen (vgl. MW01, Abs. [0012 bis 0014]).

Die Zielsequenz setzt sich dabei aus verschiedenen Zieldomänen zusammen. Nach der Lehre des erteilten Patentanspruchs 1 ist die Zielsequenz in zwei Zieldomänen aufgeteilt. Die Lage der beiden Zieldomänen zueinander definiert das Streitpatent im Absatz [0024]. Das Streitpatent unterscheidet hierbei zwei Möglichkeiten:

Als erste Möglichkeit beschreibt das Streitpatent die Lage der Zieldomänen mit den englischen Adjektiven „*adjacent (i.e. contiguous)*“. Der deutschsprachige Fachmann versteht – entsprechend der offiziellen Übersetzung der englischen Begriffe

„*adjacent*“ und „*contiguous*“ – darunter, dass die Zieldomänen aneinander angrenzen, anstoßen, benachbart sind bzw. sich berühren (vgl. rop5 und MW14). Davon sprachlich deutlich abgegrenzt durch die Verwendung der Konjunktion „*or*“ – zu Deutsch „*oder*“ – beschreibt das Streitpatent die zweite Möglichkeit als „*separated*“, die nach der offiziellen deutschen Übersetzung damit getrennte bzw. beabstandete Zieldomänen vorsieht. Die beiden gegensätzlichen Alternativen werden im Absatz [0024] des Streitpatents zusätzlich dadurch definiert, dass die Zieldomänen entweder „*directly adjacent*“, also direkt benachbart sind, oder „*separated by one or more nucleotides (e.g. indirectly adjacent)*“, also getrennt durch ein oder mehrere Nucleotide (z.B. indirekt benachbart) vorliegen. Aus dieser sprachlichen Differenzierung ergibt sich für den Fachmann in eindeutiger Weise, dass die Begriffe „*adjacent*“ und „*directly adjacent*“ die eine Verfahrensvariante beschreiben, bei der die beiden Zieldomänen benachbart zueinanderliegen, während die Begriffe „*separated*“ und „*indirectly adjacent*“ diejenige Variante beschreiben, bei der die beiden Zieldomänen voneinander beabstandet sind. Von dieser strikten Trennung der beiden Alternativen geht das Streitpatent auch an einer weiteren Stelle der Beschreibung sowie in den deutlich voneinander getrennten Figuren 5 und 6 aus, von denen nur die Figur 5 die im erteilten Patentanspruch 1 beschriebene, technische Vorgehensweise zur Bestimmung eines SNPs graphisch darstellt (vgl. MW01, Abs. [0059]). Angaben, die darauf hindeuten, dass die beiden Alternativen unter einem gemeinsamen Oberbegriff zusammengefasst werden können, oder gar in einem gemeinsamen Verfahren miteinander kombinierbar sind, finden sich dagegen an keiner Stelle des Streitpatents.

Nachdem im erteilten Patentanspruch 1 nur von „*adjacent*“ die Rede ist, versteht der Fachmann aufgrund der zuvor genannten sprachlichen Differenzierung im Streitpatent unter dem Verfahren des erteilten Patentanspruchs 1 folglich ein Verfahren, bei dem die Zieldomänen direkt aneinander angrenzen (vgl. BGH GRUR 1999, 909, 2. Ls. – Spansschraube). Hiervon geht der Fachmann auch bei einer rein funktionsorientierten Auslegung des Begriffs „*adjacent*“ aus, da das Verfahren des erteilten Patentanspruchs 1 keine Angaben dazu enthält, wie im Falle einer

Beabstandung der beiden Zieldomänen vorzugehen ist, um nach wie vor die erste und die zweite Ligationssonde miteinander ligieren zu können. Zudem ist dem Fachmann schon aus rein praktischer Sicht bewusst, dass die Zieldomänen einer Zielsequenz entweder beabstandet, oder benachbart sein können, aber nie beide Positionen gleichzeitig einnehmen können.

Soweit die Beklagte hiergegen einwendet, dass der Begriff „*adjacent*“ im Absatz [0024] des Streitpatents als Oberbegriff für die beiden Möglichkeiten „*directly adjacent*“ und „*indirectly adjacent*“ aufzufassen sei und daher sowohl für benachbarte, als auch für beabstandete Zieldomänen stehe, kann dem aus den zuvor genannten Gründen nicht gefolgt werden.

Die Beklagte macht des Weiteren geltend, dass der Fachmann bei der Auslegung des Begriffs „*adjacent*“ neben dem erteilten Patentanspruch 1 sowie der Beschreibung des Streitpatents auch den erteilten, auf Patentanspruch 1 zurückbezogenen Patentanspruch 6 mitberücksichtige. Dieser gehe jedoch im Gegensatz zum erteilten Patentanspruch 1 von beabstandeten Zieldomänen aus, woraus sich ein Widerspruch zur Lehre des Patentanspruchs 1 ergebe. Um diesen Widerspruch aufzulösen müsse der Fachmann nach Ansicht der Beklagten folglich davon ausgehen, dass der Begriff „*adjacent*“ beide Varianten, d.h. „*directly adjacent*“ und „*indirectly adjacent*“, umfasse. Dieses Argument vermag ebenfalls nicht durchzugreifen.

Für den einschlägig tätigen Fachmann ist ausgehend von der Beschreibung des Streitpatents sowie der im erteilten Patentanspruch 1 vermittelten technischen Lehre ersichtlich, dass der erteilte Patentanspruch 6 zwar eine Ausführungsform beschreibt, die aber keine Ausgestaltung des Verfahrens nach Patentanspruch 1 ist, sondern eine eigenständige Alternative zum Verfahren des erteilten Patentanspruchs 1 darstellt. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass im Verfahren nach Patentanspruch 6 unter Einsatz von Desoxynukleosidtriphosphaten (kurz dNTPs) (= Bausteine einer Nukleinsäuresequenz) und einer Polymerase eine Lücke zwischen den Ligationssonden, die durch eine Beabstandung der beiden Zieldomänen

entstanden ist, mit Nukleotiden aufgefüllt werden muss. Im Verfahren des erteilten Patentanspruchs 1 mit benachbarten Zieldomänen ist ein solcher Schritt dagegen weder erforderlich, da die beiden Zieldomänen in diesem Fall nebeneinanderliegen und damit auch die an die Zieldomänen hybridisierten Ligationssonden, noch ist ein solcher Schritt darin vorgesehen. Der erteilte Patentanspruch 6 beschreibt daher zwar in Verbindung mit dem erteilten Patentanspruch 1 ein SNP-Nachweisverfahren, welches sich ebenfalls der grundlegenden Verfahrensschritte des Hybridisierens, Ligierens, Amplifizierens und Detektierens bedient. In der Durchführung des Oligonukleotid-Ligations Assays weist das Verfahren des Patentanspruchs 6 aber deutliche Abweichungen im Vergleich zum OLA des erteilten Patentanspruchs 1 auf. In Bezug auf die Bedeutung des Begriffes „*adjacent*“ lässt dies nur den Schluss zu, dass die Anforderungen an einen OLA in Abhängigkeit von der Position der Zieldomänen variieren und der Begriff „*adjacent*“ daher zwangsläufig nur eine Verfahrensvariante beschreiben kann, nämlich diejenige, bei der die Zieldomänen benachbart sind. Für den Fachmann ist es somit offensichtlich, dass eine Auflösung des Widerspruchs zwischen den Lehren der erteilten Patentansprüche 1 und 6 auf dem Wege der Auslegung nicht möglich ist. Infolgedessen geht er selbst unter Berücksichtigung der erteilten Patentansprüche 1 und 6 davon aus, dass der im erteilten Patentanspruch 1 verwendete Begriff „*adjacent*“ nur die Verfahrensvariante mit benachbarten Zieldomänen beschreibt.

II.

Das Streitpatent ist in der erteilten Fassung für nichtig zu erklären, da der erteilte Patentanspruch 6 gegenüber der ursprünglichen Anmeldung MW04 unzulässig erweitert ist.

Die Merkmale des erteilten Patentanspruchs 6, wonach die erste und zweite Zieldomäne durch ein oder mehrere Nukleotide getrennt sind und vor dem Bereitstellen der Ligase sowohl dNTPs als auch eine Polymerase zugesetzt werden, sind in den

ursprünglichen Unterlagen MW04 offenbart (vgl. MW04, S. 10, letzter Abs.). Anders als im erteilten Patentanspruch 6 wird in der ursprünglichen Offenbarung in diesen Eigenschaften allerdings keine Ausgestaltung des Verfahrens mit benachbarten Zieldomänen gesehen, sondern eine durch „oder“-Verknüpfung davon abgegrenzte, eigenständige Alternative (vgl. MW04, S. 10, letzter Abs., Z. 4). Abgesehen von der sprachlichen Abgrenzung belegt dies, wie vorstehend schon unter Punkt I.6 des Urteils im Detail ausgeführt, auch die technische Vorgehensweise.

Mit dem Patentanspruch 6 weist die erteilte Anspruchsfassung nach Hauptantrag folglich eine unzulässige Erweiterung auf, da dieser durch seinen Rückbezug auf den Patentanspruch 1 zwei eigenständige Verfahren miteinander vereint, die ursprünglich nicht als Kombination, sondern ausschließlich als zwei voneinander unabhängige Varianten vorgesehen waren, mit denen sich zwar in beiden Fällen SNPs durch die Kombination von Oligonukleotid-Ligations Assay und Amplifizierung nachweisen lassen, bei denen zur Durchführung des Oligonukleotid-Ligations Assays jedoch unterschiedliche Techniken angewendet werden.

Aus den bereits genannten Gründen vermag der Vortrag der Beklagten, dass die im erteilten Patentanspruch 6 vorgesehene Kombination der beiden Verfahrensvarianten nicht über die ursprüngliche Offenbarung von MW04 hinausgehe, weil der Begriff „*adjacent*“ in der ursprünglichen Offenbarung MW04 beabstandete und benachbarte Verfahrensvarianten in sich vereine, somit nicht zu überzeugen.

III.

Die Beklagte kann ihr Patent auch nach Maßgabe der Hilfsanträge 1 bis 3 nicht erfolgreich verteidigen, da der Patentanspruch nach Hilfsantrag 1 gegenüber der erteilten Anspruchsfassung eine Schutzbereichserweiterung aufweist und sich die in den Anspruchsfassungen der übrigen Hilfsanträge 2 und 3 beschriebenen Gegenstände als nicht patentfähig erweisen.

1. Die Anspruchsfassung nach Hilfsantrag 1 besteht aus einem einzigen Patentanspruch. Das darin beschriebene Verfahren unterscheidet sich vom Verfahren des erteilten Patentanspruchs 1 u.a. darin, dass die Zielsequenz nicht mehr wie bisher aus zwei, sondern nunmehr aus drei Zieldomänen besteht, wobei die dritte Zieldomäne zwischen der ersten und zweiten Zieldomäne liegt. Darauf abgestimmt kommt im Verfahren gemäß Hilfsantrag 1 neben den beiden Ligationssonden, die an die erste bzw. zweite Zieldomäne hybridisieren, noch eine dritte Ligationssonde zum Einsatz, die für die dritte Zieldomäne spezifisch ist.

Aufgrund der Aufnahme der dritten Zieldomäne sowie der dritten Ligationssonde weist der Patentanspruch des Hilfsantrags 1 eine Schutzbereichserweiterung nach Art. 138 Abs. 1 Buchst. d) EPÜ auf.

Der Grund für die Schutzbereichserweiterung wurde im Wesentlichen bereits mit der unter Punkt I.6 des Urteils eingehend erörterten Auslegung des Begriffs „*adjacent*“ genannt und besteht zusammengefasst darin, dass mit dem erteilten Patentanspruch 1 nur eine von zwei möglichen Verfahrensvarianten unter Schutz gestellt wurde und zwar diejenige, bei der für den Oligonukleotid-Ligations Assay zwei direkt benachbarte Zieldomänen verwendet werden.

Das Verfahren des Hilfsantrags 1 sieht dagegen eine zwischen der ersten und zweiten Zieldomäne liegende, zusätzliche dritte Zieldomäne vor, so dass bereits diese Beabstandung der Zieldomänen über den Schutz des erteilten Patentanspruchs 1 hinausgeht. Hinzu kommt, dass nach der Lehre des Hilfsantrags 1 für den Erhalt eines Ligationkomplexes der Einsatz einer dritten Ligationssonde erforderlich ist. Dies führt dazu, dass bei dieser Ligungsreaktion die erste Sonde mit der dritten und die dritte Sonde wiederum mit der zweiten Sonde zu einem Ligationkomplex verbunden werden. Vom Schutz des erteilten Patentanspruchs 1 ist dagegen jedoch nur eine Ligation umfasst, bei der die erste und zweite Ligationssonde direkt miteinander verbunden werden. Demzufolge stellt auch die dritte Ligationssonde im Verfahren des Hilfsantrags 1 eine Schutzbereichserweiterung dar.

Ein Schutzzumfang des erteilten Patentanspruchs 1, der über ein Verfahren mit direkt benachbarten Zieldomänen und zwei Ligationssonden hinausgeht, lässt sich auch über den erteilten Patentanspruch 6 nicht herleiten. Der erteilte Patentanspruch 6 beschreibt zwar abweichend vom Verfahren des erteilten Patentanspruchs 1 die Beabstandung der ersten und zweiten Zieldomäne sowie den Einsatz von dNTPs und einer Polymerase, um die Lücke zwischen den beabstandeten Zieldomänen zu schließen. Dies zeigt jedoch, dass der erteilte Patentanspruch 6 eine andere Form für die Beabstandung der beiden Zieldomänen im Blick hat als die im Verfahren nach Hilfsantrag 1 vorgesehene dritte Zieldomäne. Durch das Fehlen einer dritten Zieldomäne ist für die Lehre des erteilten Patentanspruchs 6 insofern auch der Einsatz einer dritten Ligationssonde, anders als im Verfahren nach Hilfsantrag 1, nicht von Bedeutung. Ein Nachweisverfahren für SNPs unter Verwendung einer dritten Ligationssonde, welche für eine dritte Zieldomäne spezifisch ist, ergibt sich somit selbst bei einer kombinierten Betrachtung der in den erteilten Patentansprüchen 1 und 6 vermittelten Lehren nicht.

Dem steht auch der Einwand der Beklagten nicht entgegen, dass das im erteilten Patentanspruch 1 enthaltene Teilmerkmal „*a target sequence comprising a first target domain [...] and a second target domain*“ das Vorhandensein weiterer Zieldomänen aufgrund der Formulierung „*comprising*“ – also enthaltend – mit einschließt, zumal das Streitpatent aufgrund der zusätzlichen Angaben in den Absätzen [0024], [0054] und [0058] sowie Figur 6 und Patentanspruch 6 eine vielfältige Gestaltung des patentgemäßen Verfahrens darstelle.

Hierzu ist erneut auf die unter Punkt I.6 des Urteils dargelegte Auslegung des Begriffs „*adjacent*“ und die daraus gezogene Schlussfolgerung zu verweisen, dass die Lehre des erteilten Patentanspruchs 1 unter Berücksichtigung von Beschreibung und Zeichnungen des Streitpatents einen konkreten Oligonukleotid-Ligations Assay mit zwei Zieldomänen beschreibt, die direkt benachbart sind. Des Weiteren ist zu beachten, dass – wie schon zuvor ausgeführt – auch der erteilte Patentanspruch 6 weder eine dritte Zieldomäne noch eine dritte Ligationssonde vorsieht,

sondern lediglich eine Lücke zwischen zwei Ligationssonden. Nachdem der Inhalt der Patentansprüche nach § 14 PatG maßgeblich den Schutzbereich bestimmt und sich somit aus weiteren Merkmalen in Beschreibung und Zeichnung, losgelöst von den erteilten Patentansprüchen, grundsätzlich kein Schutzbereich ergeben kann, der vom Inhalt der erteilten Patentansprüche abweicht, geht das Verfahren des Hilfsantrags 1 unter Einbeziehung von drei Zieldomänen und drei Ligationssonden über den Schutzbereich der erteilten Anspruchsfassung hinaus.

2. Mit der Anspruchsfassung des Hilfsantrags 2, die sich von der erteilten Anspruchsfassung allein dadurch unterscheidet, dass Patentanspruch 6 gestrichen wurde, kann die Beklagte ihr Patent ebenfalls nicht verteidigen, weil das Verfahren des Patentanspruchs 1 nach Hilfsantrag 2 gegenüber der Druckschrift MW10 sowie dem allgemeinen Fachwissen nicht die erforderliche erfinderische Tätigkeit aufweist.

2.1 Aus der Sicht des Fachmanns, der mit der Aufgabe betraut ist ein sensitives und genaues Verfahren zur Genotypisierung bereitzustellen, das ohne oder nur mit einem Minimum an zielsequenzspezifischen Amplifikationen auskommt (siehe Punkt I.3 des Urteils), sprechen zwei Gründe dafür, die MW10 bei der Suche nach einer Lösung für die patentgemäße Aufgabe in Betracht zu ziehen.

Der erste vorrangige Grund besteht darin, dass die MW10 bereits in ihrer Einleitung ein Verfahren zur Amplifikation und Detektion zahlreicher Zielsequenzen vorstellt, welches mit einem einzigen Primerpaar auskommt (vgl. MW10, S. 1, Z. 2 bis 4). Der Einsatz eines solchen Primerpaares signalisiert dem Fachmann, dass die Amplifikationsreaktionen in diesem Verfahren stark vereinfacht und mit minimalem Aufwand möglich sind. Diese Annahme sieht der Fachmann beim Blick auf die Seite 4 der MW10 bestätigt, da sich hier die Information findet, dass für die in MW10 beschriebene Amplifikation im Multiplexing-Format ein universelles Primerpaar („*common primer pair*“) verwendet wird, welches den Vorteil mit sich bringt, dass die Reakti-

onsbedingungen für sämtliche Amplifikationsreaktionen nur auf dieses eine Primerpaar abgestimmt werden müssen (vgl. MW10, S. 4, Z. 2 bis 7). Der zweite Grund, der für die MW10 als relevanten Stand der Technik spricht, ergibt sich daraus, dass das darin beschriebene Verfahren in einer Weise ausgestaltet ist, die eine Unterscheidung von Allelen (= verschiedene Ausprägungsformen eines Gens (normal oder mutiert) an einem Genlocus) ermöglicht und damit u.a. den Nachweis von Punktmutationen bzw. SNPs erlaubt, um so z.B. feststellen zu können, ob eine genetische Veränderung homozygot oder heterozygot in einem Individuum vorliegt (vgl. MW10, S. 10, Z. 34 bis 38). Nachdem die Identifizierung von SNPs ein zusätzlicher Teilaspekt der patentgemäßen Aufgabenstellung ist (siehe Punkt I.3 des Urteils), befasst sich der Fachmann folglich intensiv mit den weiteren in MW10 enthaltenen Details zum darin beschriebenen Multiplexing-Verfahren.

Als Erstes fällt dem Fachmann auf, dass im Verfahren der MW10 die Amplifikationsreaktion mit einem Ligations-Assay gekoppelt ist (vgl. MW10, Titel iVm Anspruch 1). Bei näherer Betrachtung erkennt der Fachmann, dass das grundlegende Prinzip des Verfahrens darin besteht, zuerst einen Ligations-Assay mit zwei benachbarten Ligationssonden durchzuführen, die durch Zugabe einer Ligase zu einem Ligationsprodukt verbunden werden. Anschließend wird das Ligationsprodukt von der Zielsequenz abgetrennt, in einer nachfolgenden Amplifikationsreaktion vervielfältigt und die Amplifikationsprodukte werden schließlich detektiert (vgl. MW10, Ansprüche 1 und 2 iVm S. 6, Z. 14 bis 19, S. 7, Z. 13 bis 15 und Fig. 3a bis 3h). Bei genauerer Betrachtung der in MW10 geschilderten Verfahrensabläufe fällt dem Fachmann darüber hinaus auf, dass in der MW10 empfohlen wird, vor der Amplifikationsreaktion die nicht-hybridisierten Ligationssonden zu entfernen (vgl. MW10, S. 13, Z. 26 bis 28). Obwohl in der MW10 vor dem Entfernen der nicht-hybridisierten Sonden bereits die Ligierung der benachbarten Ligationssonden durchgeführt wird, geht der Fachmann dennoch nicht davon aus, dass die in MW10 vorgegebene Reihenfolge aus Ligieren der Sonden, Entfernen der nicht-hybridisierten Sonden und Amplifizieren der Ligationsprodukte zwingend einzuhalten ist. Er erkennt vielmehr, dass es darauf ankommt, die nicht-hybridisierten Sonden vor der Amplifikationsreaktion zu

entfernen, um so zu vermeiden, dass die nicht-hybridisierten Sonden mit den für die Amplifikationsreaktion wichtigen Primern in Konkurrenz treten und damit das Ergebnis der Amplifikationsreaktion negativ beeinflussen. Ob die nicht-hybridisierten Sonden daher vor der Ligation oder nach der Ligation entfernt werden, macht aus technischer Sicht keinen Unterschied. Entscheidend ist vielmehr, dass die MW10 mit dem Schritt des Entfernens der nicht-hybridisierten Sonden den Fachmann darauf hinweist, während der Amplifikationsreaktion die Anwesenheit nicht-hybridisierter Ligationssonden zu vermeiden. In Anbetracht dessen liegt die unter den patentgemäßen Merkmalen [1], [2], [3], [4], [5], [6] und [8] des Patentanspruchs 1 nach Hilfsantrag 2 nachfolgend zusammengefasste Abfolge von Verfahrensschritten (siehe Punkt I.5 des Urteils),

- das Hybridisieren der Ligationssonden an die Zielsequenz ([1], [2] und [3]),
- das Entfernen der nicht-hybridisierten Ligationssonden ([4]),
- das Ligieren der hybridisierten Ligationssonden zu einem Ligationsprodukt ([5]),
- das Amplifizieren der Ligationsprodukte ([6]) sowie
- das Detektieren von SNPs in den Ligationsprodukten ([8]),

für den Fachmann auf der Hand.

Darüber hinaus sucht der Fachmann in der MW10 auch nach weiteren Informationen zum Aufbau der Ligationssonden, zur Art und Weise, wie die nicht-hybridisierten Ligationssonden entfernt werden und wie der Nachweis von SNPs geführt wird, da es sich hierbei um grundlegende technische Informationen zur Durchführung des Verfahrens handelt.

Über die Ligationssonden, die in MW10 unter dem Sammelbegriff „*split probe reagent*“ (kurz SPR) zusammengefasst werden, erfährt der Fachmann, dass

- jede Ligationssonde eine universelle Primerbindungsstelle aufweist (vgl. MW10, S. 13, Z. 15/16),
- die Ligation der beiden Ligationssonden Voraussetzung dafür ist, dass nachfolgend eine Amplifikation des Ligationsproduktes möglich ist (vgl. MW10, S. 13, Z. 20 bis 22) und,
- dass die Sonden mit einer Affinitätskomponente verbunden sind (vgl. MW10, S. 13, Z. 29 bis 38).

Unter der Affinitätskomponente versteht die MW10 u.a. das sowohl im analytischen als auch im diagnostischen Bereich häufig verwendete Vitamin Biotin, welches mit dem bakteriellen Protein Streptavidin eine der stärksten bekannten nichtkovalenten biologischen Bindungen eingeht (vgl. MW10, S. 13, Z. 34/35 iVm S. 11, Z. 6 bis 11). Bei Verwendung dieses Affinitätspaares wird regelmäßig eine feste Oberfläche mit Streptavidin beschichtet und die zu isolierenden Oligonukleotide mit Biotin verbunden (vgl. MW12, S. 502, re Sp., vorletzter Abs., Z. 10 bis 13). In der MW10 werden zur Trennung der hybridisierten Ligationssonden von den nicht-hybridisierten Ligationssonden daher die Ligationssonden mit einem Affinitätsliganden wie Biotin verbunden. Dies führt den eigenen Angaben in der MW10 zufolge allerdings dazu, dass sowohl die hybridisierten als auch die nicht-hybridisierten Sonden an einem festen Träger immobilisiert werden (vgl. MW10, S. 13, Z. 36 bis 38). Ein solches Vorgehen erkennt der Fachmann als nachteilig. Nachdem ihm bekannt ist, dass Biotin enzymatisch an alle Arten von einzelsträngigen Nukleinsäuren angebracht werden kann (vgl. MW17, S. 376, Titel und Abstract bzw. MW18, S. 3747, Titel und Abstract), zieht er es in diesem Fall aus rein pragmatischen Überlegungen in Betracht, nicht die Ligationssonden, sondern die Zielsequenzen, an welche die Ligationssonden hybridisieren, mit Biotin zu verbinden und diese auf einem Träger zu immobilisieren, da so die nicht-hybridisierten Ligationssonden mit der Reaktionslösung entfernt werden können. Die weiteren, unter dem patentgemäßen Merkmal [4] zusammengefassten technischen Aspekte, wie das Verbinden der Zielsequenz mit einem Bindungsliganden sowie das Immobilisieren der Zielsequenz an

einen festen Träger über einen zum Bindungsliganden passenden Bindungspartner, vermögen daher ebenfalls keine erfinderische Tätigkeit zu begründen.

Sofern die patentgemäßen Merkmale [1.1], [3.2] und [3.4] – betreffend die Komplementarität der Abfrageposition in der ersten Ligationssonde zur Detektionsposition in der ersten Zieldomäne – für den Fachmann nicht ohnehin selbstverständlich sind, da SNPs mit einem Oligonukleotid-Ligations Assay rein denkgesetzlich nur dann nachgewiesen werden können, wenn in einer Ligationssonde die Base an der Abfrageposition komplementär zu dem Nukleotid an der Detektionsposition der Zielsequenz bzw. Zieldomäne ist, rücken dies die Figuren 3a bis 3d der Druckschrift MW10 in das Blickfeld des Fachmanns. Infolgedessen gehen auch die patentgemäßen Merkmale [1.1], [3.2] und [3.4] nicht über das allgemeine Können und Wissen des Fachmanns hinaus.

Entsprechendes gilt für die in der Ligationssonde vorgesehene Universalprimingstelle entweder stromauf oder stromab nach dem patentgemäßen Merkmal [3.3], da eine solche Andockstelle für Primer bei einer üblichen Amplifikation der Ligationsprodukte mittels Polymerasekettenreaktion unentbehrlich ist.

Auch der im Verfahren des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 2 vorgesehene Einsatz von Ligationssonden mit zusätzlichen Adaptersequenzen, welche entsprechend den patentgemäßen Merkmalen [3.1] und [7] die Detektion von SNPs im Array-Format ermöglichen, kann keine erfinderische Tätigkeit begründen. Hinsichtlich der Detektion beschreibt die MW10 zwei Alternativen, wobei nur eine dieser Alternativen eine differenzierende Detektion, wie sie der Fachmann für den Nachweis von SNPs benötigt, betrifft (vgl. MW10, S. 15, Z. 33 bis 35). Über sie erfährt er in der MW10, dass hierfür ein System aus Fänger-molekülen mit einem System aus Markierungssubstanzen assoziiert wird. Bei einem derart zusammengesetzten Detektionssystem wird es in der MW10 weiterhin als vorteilhaft erachtet, wenn die Fänger-moleküle spezifisch ausgestaltet sind und für die Markierungen einheitliche Substanzen ausgewählt werden (vgl. MW10, S. 15, Z. 35 bis S. 16, Z. 2 und

Z. 14/15). Bei den spezifischen Fängermolekülen („*unique capture*“) geht die MW10 von immobilisierten oder immobilisierbaren Fangsonden aus, die entweder zu Zielsequenzspezifischen Abschnitten der Ligationssonde komplementär sind oder aber zu künstlich erzeugten, ebenfalls spezifischen Sequenzen, die an einer beliebigen Stelle in die Ligationssonde integriert werden, sofern dieser Bereich von der Amplifikation miterfasst wird (vgl. MW10, S. 16, Z. 3 bis 7). Im letzteren Fall besitzt die Ligationssonde neben einer zielspezifischen Sequenz und einer universellen Primerstelle somit zusätzlich noch eine künstliche Adaptersequenz im Sinne des patentgemäßen Merkmals [3.1] (vgl. MW10, S. 16, Z. 37 bis S. 17, Z. 7).

Unabhängig davon, wie die spezifischen Fangsonden konzipiert sind, erfolgt die anschließende Detektion im Verfahren der MW10 nach dem Prinzip der physikalischen, d.h. der räumlichen Trennung der unterschiedlichen Zielsequenzen, so dass für alle Zielsequenzen einheitliche Markierungen verwendet werden können (vgl. MW10, S. 16, Z. 8 bis 10). Vor diesem Hintergrund liest der Fachmann das Beispiel 2 der MW10. In diesem Beispiel erfolgt der Nachweis von drei verschiedenen Mutationen mit Hilfe von drei spezifischen Fangsonden, entsprechend den SEQ ID NO. 10 bis 12 (vgl. MW10, S. 22, Z. 19 iVm S. 25/26, SEQ ID NO. 10 bis 12). Die unterschiedlichen Fangsonden werden dabei getrennt voneinander als drei der Reihe nach angeordnete Punkte auf einer aus Nitrozellulose bestehenden Festphase immobilisiert. Sobald ein mit Biotin markiertes amplifiziertes Ligationsprodukt an eine der Fangsonden hybridisiert, wird die räumliche Position des Ligationskomplexes auf der Nitrozellulose-Festphase optisch durch Zugabe einer in MW10 als „*anti-biotin:colloidal gold*“ bezeichneten Verbindung sichtbar gemacht, die bei einer Wechselwirkung mit Biotin einen rötlich-braunen Farbkomplex erzeugt (vgl. MW10, S. 22, Z. 13 bis 30). Durch diese Vorgehensweise erhält der Fachmann die Anregung, auf eine Array-basierte Detektion unter Einbeziehung von Fangsonden zu setzen und dabei zugleich Fangsonden auszuprobieren, die entweder zu einem zielsequenzspezifischen Abschnitt in den Ligationssonden oder zu einer künstlich erzeugten, in die Ligationssonden eingefügten Adaptersequenz komplementär sind. In Kenntnis der Lehre von MW10 vermag ein solches Ausprobieren sowie ein damit

verbundenes Erkennen der Vorteile von Ligationssonden mit Adaptersequenzen daher keine erfinderische Tätigkeit zu begründen. Nachdem an den im patentgemäßen Merkmal [7] von Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 2 genannten Array keine weiteren Anforderungen bezüglich Strukturierung oder Dimensionierung gestellt werden, sind folglich auch die patentgemäßen Merkmale [3.1] und [7] nicht in der Lage, eine erfinderische Tätigkeit zu begründen.

2.2 Zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage führt der Einwand der Beklagten, dass die Druckschrift MW10 keinen Array im Sinne des Streitpatents offenbare. Aus ihrer Sicht sei in der MW10 im Rahmen der Detektion lediglich die Rede davon, dass an einer Festphase immobilisierte Fangsonden mit daran gebundenen Ligationsprodukten auf unterschiedlichste Weise physikalisch separiert werden könnten. Als Beispiel für eine solche Festphase würden in der MW10 Kügelchen („beads“) genannt, die z.B. mittels eines Magnetfeldes aus einer Reaktionslösung abgetrennt werden könnten. Darin sei für den Fachmann jedoch kein Array erkennbar.

Diesem Einwand steht entgegen, dass die für den Fachmann wesentliche diskriminierende Detektion im Beispiel 2 der MW10 *expressis verbis* im Array-Format durchgeführt wird, bei dem mit Nitrozellulose zudem eine einheitliche Festphase zum Einsatz kommt und nicht eine Vielzahl einzelner Festphasen (vgl. MW10, S. 22, Z. 13 bis 30, insbesondere Z. 20, „linear array“). Mithin regt die MW10 durch das Beispiel 2 gezielt eine diskriminierende Detektion an, die – im Sinne der Lehre des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 2 – auf eine strukturierte räumliche Trennung der Ligationsprodukte setzt und nicht auf eine allgemeine physikalische Trennung, wie sie allenfalls bei einer nicht diskriminierenden Detektion sinnvoll erscheint. Eine solche nicht diskriminierende Detektion kommt für den Fachmann, der – wie im vorliegenden Fall – bestrebt ist, SNPs in Nukleinsäureproben nachzuweisen, jedoch nicht in Frage. Zudem ist zu berücksichtigen, dass das im Patentanspruch 1 von Hilfsantrag 2 beschriebene Verfahren nicht den Einsatz eines DNA-Mikroarrays fordert, sondern lediglich eine Detektion im Array-Format, wobei selbst die Zahl der auf dem Array immobilisierten Fangsonden nicht näher definiert ist.

Ohne Bedeutung ist es dabei, wenn die Beklagte bestreitet, dass die MW10 einen Oligonukleotid-Ligations Assay im patentgemäßen Sinn offenbare, sondern davon ausgeht, dass in MW10 lediglich eine Hybridisierung der Ligationssonden an die Zielsequenzen unter stringenten Bedingungen erfolge.

Dieses Argument ist aus technischer Sicht nicht nachvollziehbar. So findet sich in der MW10 die eindeutige Aussage, dass eine Amplifizierung des „*split probe reagent*“ (SPR) nur dann möglich ist, wenn beide Ligationssonden an die benachbarten Zieldomänen hybridisieren und somit durch Ligation der Sonden ein Ligationskomplex gebildet werden kann (vgl. MW10, S. 13, Z. 20 bis 22). Demnach reicht eine einfache Hybridisierung der Ligationssonden unter stringenten Bedingungen für die anschließende Amplifizierung nicht aus. Sie erfordert vielmehr das Verbinden der beiden Ligationssonden mittels Ligase. Diese Vorgehensweise steht auch im Einklang mit den in den Figuren 3a bis 3h von MW10 wiedergegebenen Verfahrensabläufen, die den Kerngedanken der in MW10 vermittelten Lehre bildlich darstellen (vgl. MW10, S. 6, Z. 14 bis 19 iVm Patentanspruch 1).

Auch dem weiteren Argument der Beklagten kann nicht zugestimmt werden, demzufolge die Druckschrift MW10 die im patentgemäßen Verfahren durch die Merkmale [3.1] und [7] beschriebene „Adapterlösung“ nicht nahelege, da ein künstlicher Adapter das Verfahren der MW10 komplizierter mache, welches im Beispiel 2 schon mit sequenzspezifischen Adaptern nicht gut funktioniere. Zudem werde in der MW10 die Aufnahme von sog. „target“-fremden Sequenzen – also nicht mit Zielsequenzen übereinstimmenden Sequenzen – in die Ligationssonden nicht beschrieben. Denn in der MW10 wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass für die Detektion von SNPs u.a. Ligationssonden in Frage kommen, die zusätzlich einen von der Zielsequenz abweichenden, aber dennoch spezifischen Abschnitt aufweisen, der in sämtlichen von der Amplifikation erfassten Bereichen der Ligationssonde liegen kann (vgl. MW10, S. 16, Z. 6/7). Dies ist nichts anderes als eine künstlich erzeugte Adaptersequenz im Sinne von Merkmal [3.1] des Patentanspruchs 1 nach Hilfsantrag 2. Des Weiteren ist der MW10 zu entnehmen, dass der Nachweis im Verfahren der

MW10 grundsätzlich durch die räumliche Trennung der Amplifikate erfolgt und zwar mit Hilfe von spezifischen Fangsonden, die auf einem Array immobilisiert sind, so dass die Zielsequenzen mit einheitlichen Markierungen versehen werden können (vgl. MW10, S. 16, Z. 8 bis 10 iVm S. 22, Z. 13 bis 15). Dieses Vorgehen ist gleichbedeutend mit dem im patentgemäßen Merkmal [7] erwähnten Kontaktieren von Amplicons mit den Fangsonden eines Arrays.

Dem steht auch die von der Beklagten im Zusammenhang mit dem Beispiel 2 der MW10 beanstandete schlechte Qualität einer Detektion von SNPs über Ligationssonden mit Adaptersequenzen nicht entgegen. Denn zum einen wird in der Druckschrift MW10 keine qualitative Bewertung des darin beschriebenen Detektionssystems vorgenommen und zum anderen wird selbst das Ergebnis von Beispiel 2, bei dem die Ligationssonden für die Detektion der SNPs allem Anschein nach nur mit einem zielsequenzspezifischen Abschnitt ausgestattet sind, entgegen der Ansicht der Beklagten nicht als nachteilig beschrieben. Das Beispiel wird in MW10 vielmehr ergebnisoffen präsentiert und im letzten Satz lediglich darauf hingewiesen, dass für eine eindeutig auswertbare Detektion auf jedem der drei identisch aufgebauten Arrays jeweils nur eine genetische Mutation sichtbar sein sollte. Damit ist jedoch weder eine qualitative Bewertung der Detektion verbunden, noch handelt es sich hierbei um eine Prognose darüber, wie es um die Qualität einer Detektion bestellt ist, wenn diese anhand einer Ligationssonde mit zusätzlicher Adaptersequenz durchgeführt wird. Um eventuelle Qualitätsunterschiede zwischen Ligationssonden mit ausschließlich zielsequenzspezifischen Abschnitten und solchen mit zusätzlichen Adaptersequenzen bei der Detektion herausfinden zu können, muss der Fachmann in Kenntnis der MW10 vielmehr beide Möglichkeiten austesten, was wiederum für das Naheliegen der Adapterlösung spricht.

3. Auch die Anspruchsfassung nach Hilfsantrag 3 steht der Nichtigerklärung des Streitpatents nicht entgegen, da der Gegenstand des danach einzigen Patentanspruchs ebenfalls nicht patentfähig ist.

Im Vergleich zum Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 2 erhält der Verfahrensanspruch des Hilfsantrags 3 folgende weitere Merkmalsergänzungen:

- Im Merkmal [1] wird von einer Vielzahl an Zielsequenzen ausgegangen und diese zudem als zellfreie genomische DNA einer Probe spezifiziert.
- Das Merkmal [4] definiert den Bindungsliganden der Zielsequenz nun als Biotin, welches gebunden an ein dNTP mit Hilfe einer terminalen Transferase enzymatisch an einem Ende der Zielsequenz angefügt wird. Zudem werden die festen Träger, auf denen der Bindungspartner für Biotin immobilisiert ist, im Merkmal [4] als magnetische Kügelchen konkretisiert.
- Im Hinblick auf die in den Merkmalen [2] und [3.1] bis [3.4] genannten Ligationssonden sieht der Patentanspruch des Hilfsantrags 3 nun einen Satz an Ligationssonden vor, wobei die erste Ligationssonde darin jeweils in zwei Varianten vorliegt und die Abfragepositionen dabei in den beiden Varianten unterschiedlich ist.
- Im Merkmal [3.1] von Hilfsantrag 3 weisen die Ligationssonden neben der Adaptersequenz zusätzlich noch eine Markierungs-Sequenz auf, die zu einer entsprechenden Markierungs-Sonde komplementär ist, welche für die beiden Varianten unterschiedlich ist.
- Das Merkmal [7] des Patentanspruchs nach Hilfsantrag 3 wird schließlich dahingehend ergänzt, dass sich die Fangsonden auf dem Array an konkreten Stellen mit einer Dichte von 10.000 bis zu 2.000.000.000 cm² befinden und jede dieser Stellen, die identische Fangsonden enthält, ein Sensorelement bildet, wobei der Array 5 bis 20 identische Sensorelemente spezifisch für jede Adaptersequenz aufweist.

Trotz der Vielzahl der Merkmale führt deren Aufnahme dennoch nicht zu einer technischen Lehre, die auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht, weil sämtliche der genannten Merkmale bei der Durchführung eines Array-gestützten Nachweises von SNPs im Blickfeld des Fachmanns liegen.

So kann es als bekannt vorausgesetzt werden, dass zellfreie genomische DNA aus Serumproben bereits seit den 1970er Jahren im klinischen Alltag von Bedeutung ist, zuerst als Indikator für die Wirksamkeit von Krebsbehandlung und später dann als geeignetes Probenmaterial für die nicht invasive Pränataldiagnostik, bei der es in vielen Fällen ebenfalls um den spezifischen Nachweis von Punktmutationen geht (vgl. rop4, Titel). Der Einsatz von zellfreier genomischer DNA als Zielsequenz im Merkmal [1] ist für den mit dem Nachweis von SNPs befassten Fachmann daher naheliegend.

Darauf, dass es sich bei Biotin und Streptavidin um ein in der Biochemie fachübliches Affinitätspar handelt, bei dem Biotin regelmäßig über eine terminale Transferase an einzelsträngige Oligonukleotide angebracht wird, wurde bereits oben hingewiesen (siehe Punkt III.2.1, S. 27 des Urteils; vgl. MW17, S. 376, Titel). Dem Fachmann ist in Verbindung damit ferner bekannt, dass feste Oberflächen mit Streptavidin beschichtet werden und dass sich als Festphase hierfür u.a. paramagnetische Kügelchen hervorragend eignen (vgl. MW12, S. 502, re Sp., zweiter vollst. Abs., Z. 10 bis 13). Die weitere Ausgestaltung des patentgemäßen Merkmals [4], wie im Patentanspruch von Hilfsantrag 3 vorgesehen, gehört daher zur biochemischen Routine.

Zur Identifizierung von SNPs in genomischen Sequenzen sind allel-spezifische Nachweismethoden im Stand der Technik hinreichend bekannt. Nachdem sich dabei die Mutation nicht nur in einem, sondern in beiden Allelen befinden kann, liegt es für den Fachmann auf der Hand, für eine Detektionsposition zwei unterschiedliche Varianten einer Ligationssonde einzusetzen. Denn nur so kann festgestellt werden, ob die Mutation auf einem oder beiden Allelen vorkommt (vgl. MW11, S. 292, Abstract, Z. 10, „*allele-specific LDR primers*“ und S. 253, Beschreibung zu Fig. 1, zweiter Satz, „*allele-specific primers*“). In einem Einsatz von zwei Varianten der ersten Ligationssonde, wie er in die patentgemäßen Merkmale [2] und [3.1 bis 3.4] des Verfahrens nach Hilfsantrag 3 eingeflossen ist, kann daher ebenfalls keine erfinderische Tätigkeit gesehen werden.

Da mit dem Ligations-Assay von Hilfsantrag 3 ein allel-spezifischer Nachweis von SNPs durchgeführt wird, ist es aus fachlicher Sicht unabdingbar, anhand von spezifischen Markierungen deutlich zu machen, ob die Mutation auf einem oder beiden Allelen vorkommt. Hierfür kommen direkt nachweisbare Markierungen wie Radioisotope oder Farbmarkierungen genauso in Frage, wie indirekt nachweisbare Markierungen, bei denen spezielle Sequenzen mit Signaleinheiten verbunden sind (vgl. MW10, S. 11, Z. 12 bis 25). Daraus ergibt sich, dass die im Merkmal [3.1] von Hilfsantrag 3 genannten Markierungs-Sequenzen und Markierungs-Sonden gleichfalls zum „Handwerkszeug“ eines im Bereich der Biochemie tätigen Fachmanns gehören und daher ebenfalls keine erfinderische Tätigkeit zu begründen vermögen.

Selbst die Strukturierung der im Merkmal [7] nach Hilfsantrag 3 genannten Arrays, kann zusammen mit der Vielzahl an Zielsequenzen gemäß Merkmal [1] nicht zur Stütze einer erfinderischen Tätigkeit herangezogen werden. Wie aus der Druckschrift MW10 hervorgeht, ist der Fachmann mit dem Einsatz der Array-Technologie zum Nachweis von SNPs grundsätzlich vertraut. Die Größe des in MW10 verwendeten Arrays ist mit drei Fangsonden, die als räumlich getrennte Punkte in linearer Form auf einer Festphase aus Nitrozellulose immobilisiert sind, zwar relativ gering (vgl. MW10, S. 22, Z. 19/20). Nachdem das „Upscaling“ – also die Maßstabsvergrößerung – eines solchen Arrays im Stand der Technik aber bereits etabliert ist, stellt die Erweiterung des in der Druckschrift MW10 beschriebenen Arrays für den Fachmann keine Maßnahme dar, die sein erfinderisches Zutun erfordert (vgl. MW11, S. 251, Titel iVm S. 255, Figur 2 und S. 259, li Sp., zweiter Abs., Z. 4 bis 18 von unten). Dies gilt selbst für einen Array, der die im Merkmal [7] angegebene maximale Dichte von 2 Milliarden Fangsonden pro cm^2 aufweist, da – mangels anderslautender Angaben im Streitpatent – davon auszugehen ist, dass eine solche Dichte mit den gleichen Techniken erreichbar ist, wie sie bei der Herstellung üblicher Microarrays angewendet wird. Auch die zusätzlich im Merkmal [7] genannten Sensorelemente werden im Streitpatent nicht mit einer technischen Lehre untermauert, die auf eine erfinderische Tätigkeit schließen lässt. Dies verwundert im Übrigen nicht weiter, da es nicht die Aufgabe des Streitpatents ist, einen neuen Array für SNPs zu

konzipieren, sondern vielmehr ein Verfahren für die Genotypisierung bereitzustellen, welches ohne oder nur mit einem Minimum an zielsequenzspezifischer Amplifikation auskommt. Demnach liegt der Kern der patentgemäßen Lehre nicht im Bereich der Konzeption von Arrays, sondern auf dem Gebiet der Detektion von SNPs mittels Oligonukleotid-Ligations Assay und Amplifikationsreaktion.

Das Argument der Beklagten, dass das Verfahren des Hilfsantrags 3 aufgrund des darin verwendeten Arrays einen Quantensprung in der Array-Technologie darstelle und auch das darin vorgesehene Zusammenspiel von Biotin und genomischer DNA noch nicht bekannt sei, führt bei dem zuvor aufgezeigten Kenntnisstand daher zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage.

IV.

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

V.

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

Münzberg

Wagner

Freudenreich