

Laudatio für Bernhard Horsthemke

Eberhard Passarge

Eine Laudatio auf Benno, wie er informell im Institut heißt, also Herrn Professor Dr. rer. nat. Bernhard Horsthemke, Direktor des Instituts für Humangenetik am Universitätsklinikum Essen, ist im Kreise der GfH im Grunde überflüssig. Zu gegenwärtig sind seine Verdienste um die wissenschaftliche Entwicklung unseres Faches. Diese zunächst überwiegend subjektiv begründete Einschätzung kann jedoch im Rahmen einer Laudatio durch Fakten objektiv ergänzt werden. Dies werde ich im Folgenden versuchen. Eine Laudatio für die Ehrenmedaille der GfH durch ein Ehrenmitglied der GfH aus demselben Institut mag etwas ungewöhnlich sein, aber ich kann diese Laudatio ohne Interessenkonflikt nach bestem Wissen und Gewissen erstatten.

Die eine Ehrenmedaille rechtfertigenden wissenschaftlichen Erfolge von Bernhard Horsthemke lassen sich auf mehrfache Weise dokumentieren. Bereits zuvor haben ihm andere wissenschaftliche Gesellschaften hohe Auszeichnungen zuteilwerden lassen: die *Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina* im Jahre 2004, ebenfalls 2004 der Preis der *European Society of Human Genetics*. Weitere Beispiele für besondere Auszeichnungen sind 2007 der *Dr. Claudia Benton Award of the Angelman Syndrome Foundation USA* und 2012 für die *Max-Delbrück Vorlesung der Gesellschaft für Genetik*. Diese Auszeichnungen spiegeln seine breite wissenschaftliche Grundlage wider, auf der ein zielorientiertes Forschungsprogramm ruht, das sich noch immer aktiv weiter entwickelt.

Sein aus 295 Arbeiten bestehendes wissenschaftliches Schriftenverzeichnis stellt ein Fundament dar, das hier nur erwähnt werden kann. Fast alle sind Originalarbeiten. Reviews beziehen sich auf eigene Arbeiten und sind nicht retrospektiv angelegt, sondern weisen aus der gegenwärtigen Sachlage auf die zu erwartenden künftigen Entwicklungen hin.

Eine weitere objektive Dokumentation ist das Wahlergebnis der DFG vom 23. November 2015. Hier entfielen für das Fach Nr. 205-03 Humangenetik für den gewählten Fachgutachter Horsthemke 269 von 658 Stimmen (41%).

Angesichts dieser Datenlage werden alle Mitglieder der GfH zustimmen, dass Vorstand und Plenum eine exzellente Wahl getroffen haben, unserem geschätzten Kollegen bei der Jahrestagung 2016 in Lübeck die Ehrenmedaille der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu verleihen.

Der Schwerpunkt der Forschungen von Bernhard Horsthemke seit etwa 1992 ist die systematische Analyse genetischer und epigenetischer Variation für die Ätiologie und Pathogenese von genetisch bedingten Erkrankungen. Im Vordergrund dieser Untersuchungen stehen Unterschiede in der Expression von Genen, die durch Varianten in ihrer DNA-Sequenz oder durch Unterschiede in der DNA-Methylierung oder andere die Expression von Genen steuernde Mechanismen hervorgerufen werden. Sein besonderes Interesse gilt dem Genomischen Imprinting. Hier haben Ergebnisse seiner Arbeitsgruppe zu wesentlichen, gänzlich neuen Erkenntnissen geführt, die zugleich auch für eine präzise Diagnostik und der damit verbundenen Prognostik geführt haben. Wir verdanken diesen Arbeiten detaillierte Kenntnisse wie die reziproke Prägung von dem Imprinting unterliegenden Genen in der mütterlichen und der väterlichen Keimbahn gesteuert wird, und wie es zu einer eltern-spezifischen Aktivierung bzw. Inaktivierung der elterlichen Allele kommt (1, 2). In frühen Phasen dieser Forschungsergebnisse haben Horsthemke und Mitarbeiter die Existenz von funktionellen Zentren (Imprinting Center, IC) und deren Wirkungsweisen für die Kontrolle der eltern-spezifischen Genexpression nachgewiesen. Eine direkte Konsequenz dieser Ergebnisse ist ihre Anwendung in der Diagnostik von Fehlern im Imprinting. Dadurch wird es möglich unter bestimmten Voraussetzungen ein sich über mehrere Generationen unerkennbar erhöhtes genetisch bedingtes Krankheitsrisiko zu erkennen oder auszuschließen. Dabei zeichnen sich sowohl seine Arbeiten wie auch seine Vorträge durch klare, logische Darstellung aus. Dies gilt auch für die Illustration komplexer Zusammenhänge wie in der hier gezeigten Abbildung über drei verschiedene Imprint-Defekte: 1. das Imprint wird nicht gelöscht wie vorgesehen, 2. nicht wieder hergestellt wie vorgesehen oder 3. nicht aufrechterhalten wie vorgesehen (**Abb. 1**).

Die gegenwärtigen Kenntnisse über Imprinting-Erkrankungen wären ohne die Beiträge von Horsthemke undenkbar. Darüberhinaus erlauben sie grundlegende Rückschlüsse auf das Spektrum

von Epimutationen und die epigenetische Regulation während der Keimzellentwicklung und Embryogenese sowie der Einfluss exogener Faktoren. Zu seinen Forschungsschwerpunkten gehören auch Untersuchungen über die Auswirkungen reversibler Änderungen in der Dichte von Chromatin.

Bernhard Horsthemke wird seit 1987 ununterbrochen durch die DFG gefördert. Neben individuellen Sachbeihilfen hat er zwei DFG-Schwerpunkte aufgebaut und geleitet: das Schwerpunktprogramm *Molekulare Dysmorphogenese* 1995-2001 und das Schwerpunktprogramm *Epigenetik* 2002-2008. Der Schwerpunkt Epigenetik mündete in einen BMFB-Forschungsverbund *Imprint-Erkrankungen*, den er seit 2009 als Koordinator in drei Förderphasen führt (2009-2012, 2012-2015, 2015-2018).

Er ist Mitglied im Lenkungsausschuss des *Deutschen Epigenom Programms* (DEEP), einem für 2012 bis 2017 bewilligten interdisziplinären Forschungsnetzwerk aus 21 Forschergruppen mit dem Ziel 70 Epigenome verschiedener menschlicher Zelltypen zu entschlüsseln. In den Teilprojekten 2.1 und 4.3 von Horsthemke werden mittels standardisierter Sequenzierungsmethoden hochaufgelöste DNA-Methylierungskarten für Zellen chronischer Entzündungsprozesse und für Fettgewebszellen erstellt werden. Außerdem sollen DNA-Methylierungsmuster und kleine RNAs von humanen Fettgewebszellen bei normalen und fettleibigen Menschen funktional verglichen und analysiert werden, bei denen zusätzlich auch ein Diabetes mellitus besteht.

Bei diesen Projekten hat er sich nicht auf sich selbst beschränkt, sondern landesweite wissenschaftliche Verbundsysteme gegründet. Es läßt sich wie ein roter Faden durch alle Projekte hindurch verfolgen, dass Horsthemke stets jenseits des Mainstreams denkt und offen für Themenwechsel ist.

Nicht nur als Antragsteller war „Benno“ mit der DFG verbunden. Er diente und dient noch gegenwärtig als Gutachter: im DFG-Schwerpunktprogramm "Muskelforschung" (1991-1997); im DFG-Schwerpunktprogramm "Menschliches Genom" (1993-1995); als gewählter Fachgutachter für das Fach "Humangenetik" (1996-2003); als gewähltes Mitglied des Fachkollegiums Medizin für das Fach "Humangenetik" (2012-2016, 2016-2020). Darüberhinaus hat er in zweimal als Stellvertretender Vorsitzender der GfH gedient (1998-2000 und 2010-2012).

Wie hat es in Essen begonnen?

Am Montag, den 21. Oktober 1985 um 12.30 Uhr stellte sich Herr Dr. rer.nat. Bernhard Horsthemke aus London als Bewerber für eine Planstelle als Leiter eines neu zu gründeten Molekulargenetischen Labors vor. Er war spät dran, andere Bewerber hatten sich bereits auf Anzeigen in *Nature* und *Die Zeit* vorgestellt und ich war dabei die ersten drei in eine Reihung zu bringen. Dies konnte sogleich entfallen, denn sehr rasch während des Gesprächs mit Benno war mir klar: „der oder keiner“. Bereits am nächsten Tag habe ich Herrn Horsthemke die Stelle in Essen angeboten. Nach kurzer Bedenkzeit nahm er die Stelle an, aber wegen zu beendender Arbeiten am St. Mary's Hospital erst zum 1. Februar 1986.

Für ein Molekulargenetisches Labor bestanden geeignete finanzielle und räumliche Voraussetzungen, so dass die wissenschaftlichen Arbeiten alsbald beginnen konnten ohne zu lange Zeit für den Aufbau aufwenden zu müssen. Im Rahmen meiner Berufungsverhandlungen mit dem Cornell Medical Center New York kamen 1988 neue Räume hinzu, die alle der molekularen Humangenetik zugeordnet wurden.

Ich stellte ihm die Wahl von Forschungsprojekten frei, bat ihn aber sich zunächst der molekularen Analyse des Retinoblastoms zuzuwenden. Dies war auch fakultätspolitisch geboten, da die Augenklinik in Essen ein nationales Referenzzentrum für Retinoblastom war und noch ist (auf den 1985 gerade emeritierten berühmten Augenarzt Gerhard Meyer-Schwickerath 1920-1992 zurückgehend, danach unter Leitung von Wolfgang Höpping).

Benno's Antwort war typisch und wird auch heute niemanden in der GfH überraschen: „*Ich mache nichts was andere schon gemacht haben. Das Retinoblastom-Gen wurde gerade kloniert. Es ist bekannt!*“. Ich konnte nur entgegnen, dass ich dies wisse, aber man vielleicht durch den Nachweis krankheitsauslösender Mutation weitere Erkenntnisse über die gestörte und normale Funktion dieses Gen erwarten könnte. Mir war auch daran gelegen, Molekulare Humangenetik in Essen möglichst rasch sichtbar zu machen. Außerdem lief ein bewilligtes DFG-Projekt über molekular-cytogenetische und molekulare Untersuchungen bei Retinoblastom. Dies hatte ich im Jahr zuvor bereits im Hinblick auf einen zu gewinnenden Molekulargenetiker beantragt; es lief also eine Frist für einen Bericht. So stimmte Benno der molekularen Untersuchung von Retinoblastom zu. Das Retinoblastom-Projekt und machte rasch Fortschritte. Im Februar 1987, ein Jahr nach Beginn von Horsthemke's Arbeit in Essen, erschienen die ersten Arbeiten über molekulare Untersuchungen bei Retinoblastom in *Lancet* (3, 4). Zwischen 1987-1992 erschienen dreizehn Arbeiten über die molekularen Grundlagen bei

Retinoblastom. Später, ab 1994 setzte sich diese Reihe zunehmend unter Führung von Dietmar Lohmann fort.

1989 erschien die erste Arbeit mit einem Hinweis auf epigenetische Veränderungen bei der Bildung und Regression von Retinoblastom. In dieser Arbeit tritt Herr Horsthemke zum ersten Mal als Senior Autor an letzter Stelle auf (5). Spätere Untersuchungen mit Deniz Kanber und D. Lohmann und zeigen ab 2009, dass der *RB1* Locus einem Imprinting unterliegt (6).

Wir waren uns von Anfang darüber einig, wie Autorenschaft geregelt wird: für jede Arbeit individuell je nach Qualität und Quantität des jeweiligen Beitrags. Wenn ein Co-Autor entfernt wird muß in der Arbeit eine Lücke entstehen. Wenn nicht, ist es kein Co-Autor. Entsprechend internationalen Empfehlungen sollte ein Klinik- oder Institutsleiter nicht routinemäßig auf Arbeiten stehen, nur weil er/sie als Teil des Amtes das MS kritisch gelesen und sinnvolle Anmerkungen gemacht hat.

Die regelmäßigen Besprechungen mit Benno waren stets sehr kurz. Er wußte was er gut begründet wollte. Zunehmend gewann er wissenschaftliche und organisatorische Selbstständigkeit.

Als kleines Beispiel für seine Orientierung zu gänzlich neuem zeige ich die erste von ihm mit Frau Dr. Karin Beuting durchgeführte DNA-Sequenz, weniger als ein Jahr nach Beginn seiner Tätigkeit in Essen ([Abb. 2](#)). Der Aufbau des Bereichs Molekulare Humangenetik erfolgte rasch.

Herr Horstheme habilitierte sich 1989 gute drei Jahre nach Beginn in Essen mit einer Arbeit über *Molekulare Charakterisierung und präklinische Diagnose von Mutationen bei hereditärem Retinoblastom*.

Recht bald nach Beginn in Essen hatte sich Benno ab 1987 Fragestellungen mit einer Kombination von cytogenetischen und molekularen Methoden zugewandt, der *Mikrodissection*. Mit Hermann Josef Lüdecke bei uns in Essen in Zusammenarbeit mit Uwe Claussen und Gabriele Senger in Erlangen wurden kleine chromosomale Fragmente isoliert und kloniert. Dies kumulierte in der Nature Arbeit 1989 mit der ersten Beschreibung einer erfolgreichen Klonierung definierter Regionen des Genoms nach Mikrodissection (7). Eine komplexe Auseinandersetzung mit dem Nature Editorial Office war vorausgegangen. Weitere sieben Arbeiten zwischen 1990 und 1992 beruhen auf Untersuchungen mittels Mikrodissection.

Ebenfalls früh, etwa ab 1990, wandte sich sein Interesse cytogenetischen und später molekularen Veränderungen bei *Aderhautmelanom* zu. In Zusammenarbeit mit Dr. *Gabi Prescher*, seiner Lebensgefährtin, die ich von hier aus besonders begrüßen möchte, und Prof. Reinhard Becher wurde Monosomie 3 als prognostischer Marker für die Metastasierung bei Aderhautmelanom identifiziert (8, 9). Dies ist heute einer der Forschungsschwerpunkte des Instituts unter Führung von Michael Zeschnigk.

Ebenfalls auf frühes Interesse an der molekularen Analyse von *Langer-Giedion-Syndrom* belegen mehrere Arbeiten mit Herrmann Josef Lüdecke ab 1991 (10).

Eine Reihe kürzlich erschienener Arbeiten einer seiner Arbeitsgruppen beschreiben *postovulatorische Alterseffekte* auf die Dynamik von mRNA und maternale Effektproteine in Oocyten der Maus (11, 12).

Der Eintritt von Herrn Horsthemke in das Institut in Essen im Februar 1986 markiert eine herausgehobene Stufe der Entwicklung des im April 1976 gegründeten Instituts. Im Herbst desselben Jahres kam Frau Prof. Gabriele Gillissen-Kaesbach aus der Essener Kinderklinik hinzu, 1990 Dietmar Lohmann aus München und 1994 Dagmar Wiczorek aus Bochum.

Herr Horsthemke kann auf eine 30-jährige erfolgreiche Arbeit in Essen zurückblicken, davon die letzten 15 Jahre als Institutsdirektor. Als 1996 anlässlich des 20. Jahrestages der Gründung des Instituts 1976 ein Beitrag in der Reihe „Profile humangenetischer Einrichtungen“ erschien (13), war Benno längst integraler Teil des Instituts in weitgehend unabhängiger Position als Leiter des Bereichs Molekulare Humangenetik. Er hat den wöchentlich stattfindendem *Journal Club* durch wöchentliche *Progress Reports* wirksam ergänzt. Alle Arbeitsgruppen im Institut berichten etwa alle 3-4 Monate über die erzielten Ergebnisse, auch Benno selber berichtet regelmäßig. Ich betrachte dies als repräsentativ für die umfassende wissenschaftliche Leitung des Instituts. Seit Übernahme des Lehrstuhls im März 2001 nimmt er auch an den wöchentlichen klinischen Besprechungen teil.

Benno wurde in zunehmendem Maße von anderen Einrichtungen umworben, auch aus der Industrie. So erhob sich frühzeitig die Frage wie man ihn in Essen halten könnte. Eine erfolgreiche, wenn auch schwer zu erreichende Maßnahme war die Einrichtung

einer *C3 Professur für Molekulare Humangenetik*, auf die er 1992 berufen wurde. Als Herr Horsthemke im März 2001 als C4 Professor das Amt des Direktors des Instituts für Humangenetik übernahm, hatte er zuvor Rufe nach München und Berlin abgelehnt.

Die hier beispielhaft skizzierte wissenschaftliche Entwicklung von Benno Horsthemke beruht auf einem Studium der Chemie 1972-1978 an der TU Berlin mit Promotion dort 1982, gefolgt von einer Forschungstätigkeit von 1984 bis 1986 am St. Mary's Hospital London bei Dr. Bob Williamson.

Darf man fragen, hat der Mann denn keine Schwächen?

Gewiss nicht im wissenschaftlichen Bereich.

Vielleicht könnte man es für eine Schwäche halten, dass Benno ein „UKK“ ist (Ultrakurz-Kommunikator). Da kann es vorkommen, dass ein erwartetes Wort nicht kommt, oder wenn auch sehr selten, ein als unpassend empfundenen. Dies sollte man jedoch so verstehen, dass Benno einen fachlichen Sachverhalt rascher und umfassender durchschaut als viele von uns. Da braucht er keine erklärenden Zwischenstufen. Am besten statet man sich mit einer ausreichenden Portion Humor aus und legt nicht jedes gesprochene oder fehlende Wort auf die Goldwaage. Dabei muss man anerkennen, dass er stets von einer definierten Sachlage ausgehend zielgerichtet vorgeht. Er steht hinter einer Sache, nicht selbstdarstellerisch davor. Er misst nicht mit zweierlei Maß, sondern legt seine überaus strengen Kriterien zuerst an sich selbst an. Er hat die Latte seines Anspruchs auf Leistung und Qualitätserwartung hoch angelegt. Jedoch, er lässt nicht einfach springen, sondern springt als erster darüber.

Herr Horsthemke gehört in der GfH zur Gruppe der *naturwissenschaftlichen Humangenetiker*. Deshalb hat die heutige Verleihung der Ehrenmedaille der GfH eine Bedeutung, die über ihn hinausweist. (Frühere Empfänger dieser Ehrenmedaille sind Vogel & Motulsky (2003), John Opitz (2005), Albert de la Chapelle (2006), Jürg Ott (2007), Regine Witkowski und Karl Sperling (2008), Hans Hilger Ropers (2009), Gerd Utermann (2010), Thomas Cremer (2011) mit Laudatio durch Herrn Horsthemke, Andreas Gal (2013) und an den in diesem Jahr verstorbenen Kollegen Wolfgang Engel (2015)).

Von den bisher 11 Preisträgern waren 8 medizinische und 3 naturwissenschaftliche Humangenetiker. Wenngleich alle Preisträger maßgebliche Leistungen für unser Fach erbracht haben, entspricht das Verhältnis von 8:3 nicht der tatsächlich in der GfH vorherrschenden Verteilung. Christine Scholz hat mir freundlicherweise die Daten der GfH übermittelt: Wir haben 522 Medizinische, 503 Naturwissenschaftlich-biologische Mitglieder (26 mit beidem und 13 ohne Angaben), also eine etwa 50:50 Verteilung.

Bitte erlauben Sie, dass ich anlässlich der Ehrung für Bernhard Horsthemke dieses Verhältnis kurz kommentiere. Der hohe Anteil Humangenetiker/innen nach einem naturwissenschaftlich-biologischen Studium spiegelt die duale Natur des Faches Humangenetik wider. Duale Natur heißt, dass das Fach Humangenetik gegenüber anderen medizinischen Fächern um eine biologisch-naturwissenschaftlich, evolutionäre Dimension bereichert ist. Dies unterscheidet unser Fach von anderen medizinischen Fächern.

Am klarsten hat diesen Unterschied Barton Childs in seinem einführenden Kapitel *A Logic of Disease* zu *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, und seiner 1999 erschienen Monographie *Genetic Medicine. A Logic of Disease* dargestellt (14, 15). Hier begründet Childs, dass zwischen der klassischen Medizin und unserem Fach verschiedene Ansichten von Krankheit bzw. Definition einer Krankheit bestehen. „Nothing in biology makes sense except in the light of evolution and nothing in medicine makes sense except in the light of biology“ schreibt Childs (15). Die auf William Osler's *Principles and Practice of Medicine* von 1892 zurückgehende Ansicht von Krankheit ist praxis-orientiert und beruht ausschließlich auf Analyse des Phänotyps. Eine Krankheit wird als „broken machine“ gesehen, die es zu reparieren gilt. Die Aufmerksamkeit gilt dem „Wie“. Das „Warum“ spielt eine untergeordnete Rolle.

Dem Osler'schem Prinzip steht das Garrod'sche Prinzip gegenüber. Archibald Garrod hat als erster die Individualität von Krankheitsursachen erkannt (16). Für ihn war Krankheit nicht das Ergebnis von Zufall, sondern eines komplexen Zusammenwirkens prädisponierender intrinsischen und extrinsischen Faktoren. Die intrinsischen Faktoren sind heute genetisch auf einer evolutionären Grundlage definierbar.

Aus den Unterschieden der Ansicht von Krankheiten auf der Grundlage von Osler gegenüber der von Garrod resultieren für das Fach Humangenetik eigene Ansätze zur am Genotyp orientierten Nosologie von Krankheiten. Typische Beispiele sind die auf gestörten Signalwegen beruhenden Krankheitsgruppen

wie Ciliopathien, Cohesinopathien, Laminopathien, Neurocristopathien, Chromatinopathien, Telomeropathien und anderen (17).

Im Fach Humangenetik kann gegenüber der klassischen Medizin für eine Diagnose ein erweiterter Zeitrahmen bestehen. Der Zeitpunkt einer Diagnose wird in vielen Fällen nicht erst durch Auftreten der ersten Zeichen und Symptome definiert, sondern durch Nachweis einer krankheitsauslösenden Mutation, ggf. lange Zeit vor der ersten phänotypischen Manifestation. Dieser erweiterte Rahmen von Krankheitsdefinition ist biologisch-naturwissenschaftlich fassbar.

Die duale Natur unseres Faches erfordert in humangenetischer Forschung und qualifizierter Labordiagnostik einen gleichgewichtigen Beitrag von medizinischen und naturwissenschaftlich-biologischen Humangenetikern. Daraus ergibt sich, dass Chancengleichheit zwischen den beiden Gruppen bestehen muss. Ich möchte die Gelegenheit heute dazu benutzen, an alle Lehrstuhlinhaber/innen zu appellieren nachhaltiger als bisher dazu beizutragen, dass beiden Arten von Humangenetikern die Türen für ihre künftige wissenschaftliche Entwicklung offenstehen.

Eine zu einseitige medizinische Ausrichtung entspricht nicht der dualen Natur unseres Faches. Dem muss bewusst entgegengesteuert werden. Wenn nicht eine gleichwertige Karrierechance für medizinische und naturwissenschaftlich-biologische Humangenetiker/innen besteht, werden die Besten unseres naturwissenschaftlichen Nachwuchses in andere Fächer gehen als Humangenetik. Das Ergebnis wäre eine Schwächung unserer Position im Zusammenspiel mit den anderen medizinischen Fächern. Herr Horsthemke ist ein besonders gutes Beispiel dafür wie unentbehrlich naturwissenschaftliche Beiträge für das Fach Humangenetik sind.

In diesem Sinne begrüße ich meinen geschätzten Kollegen Bernhard Horsthemke als Empfänger der Ehrenmedaille der GfH 2016.

Zum Abschluss erlaube ich mir die Anmerkung, dass sich in einem Band eines der bedeutenden amerikanischen Kinderbücher von Dr. Seuss (Pseudonym) mit dem Titel

One Fish Two Fish Red Fish Blue Fish (18)

ein Bezug zu Benno's wesentlichem Forschungsgebiet findet:

We see them come. We see them go.
Some are fast. And some are slow.
Some are high. And some are low.
Not one of them is like another.
Don't ask us why. Go ask your mother (or Benno).

Yes. Some are red. And some are blue.
Some are old. And some are new.
Some are sad. And some are glad.
And some are very very bad.
Why are they sad and glad and bad?
I do not know. Go ask your dad (or Benno).

Glückauf, Benno.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Eberhard Passarge
Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr, 52, 45122 Essen
eberhard.passarge@uni-due.de

Literatur

1. Horsthemke B (2007) Heritable germline epimutations in humans. *Nature Genet* 39: 573-574.
2. Horsthemke B (2010) Mechanisms of imprint dysregulation. *Am J Med Genet* 154C:321-328.
3. Horsthemke B, Barnert HJ, Greger V, Passarge E, Höpping W (1987) Early diagnosis in hereditary retinoblastoma by detection of molecular deletions at the gene locus. *Lancet* 329: 511-512.
4. Horsthemke B, Greger V, Barnert HJ, Höpping W, Passarge E (1987) Detection of submicroscopic deletions and a DNA polymorphism at the retinoblastoma locus. *Hum Genet* 76:257-261.
5. Greger V, Passarge E, Höpping W, Messmer E, Horsthemke B (1989) Epigenetic changes may contribute to the formation and spontaneous regression of retinoblastoma. *Hum Genet* 83:155-158.
6. Kanber D, Berulava T, Ammerpohl O, Mitter D, Richter J, Siebert R, Horsthemke B, Lohmann D, Buiting K. The human retinoblastoma gene is imprinted. *PLoS Genet.* 2009, 5(12):e1000790.
7. Lüdecke HJ, Senger G, Claussen U, Horsthemke B (1989) Cloning defined regions of the human genome by microdissection of banded chromosomes and enzymatic amplification. *Nature* 338:348-350.
8. Prescher G, Bornfeld N, Horsthemke B, Becher R (1992) Chromosomal aberrations defining uveal melanoma with poor prognosis. *Lancet* 339: 691-692.
9. Horsthemke B, Prescher G, Bornfeld N, Becher R (1992) Loss of alleles on chromosome 3 and multiplication of alleles on chromosome 8 in uveal melanoma. *Genes Chromosomes & Cancer* 4:217-221.
10. Lüdecke HJ, Johnson C, Wagner M, Wells D, Turleau C, Tommerup N, Latos-Bielenska A, Sandig KR, Meinecke P, Zabel B, Horsthemke B (1991) Molecular definition of the smallest region of deletion overlap in the Langer-Giedion syndrome. *Am J Hum Genet* 49:1197-1206.
11. Dankert D, Demond H, Trapphoff T, Heiligentag M, Rademacher K, Eichenlaub-Ritter U, Horsthemke B, Grümmer R (2014) Pre- and postovulatory aging of murine oocytes affect the transcript level and poly(A) tail length of maternal effect genes. *PLoS One* 9:e108907.
12. Trapphoff T, Heiligentag M, Dankert D, Demond H, Deutsch D, Fröhlich T, Arnold GJ, Grümmer R, Horsthemke B, Eichenlaub-Ritter U. (2015) Postovulatory aging affects dynamics of mRNA, expression and localization of maternal effect proteins, spindle integrity and pericentromeric proteins in mouse oocytes. *Hum Reprod* 31: 133-149.
13. Passarge E (1996) Profile humangenetischer Einrichtungen: Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen. *Med Genet* 2: 167-174.
14. Childs B *A Logic of Disease*, p. 129-153. In: *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edition. CR Scriver, A Beaudet, WS Sly, editors. McGraw-Hill, New York, 2001. Online als OMMBD, D. Valle et al, editors (<http://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookid=971>).
15. Childs B *Genetic Medicine. A Logic of Disease*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1999.
16. Bearns AG: *Archibald Garrod and the Individuality of Man*. Clarendon Press, Oxford, 1993.
17. Passarge E *Color Atlas of Genetics*. 4th edition. Thieme Medical Publishers, Stuttgart-New York, 2013.
18. Dr. Seuss *One Fish Two Fish Red Fish Blue Fish*. Random House, New York, 1960.