

**Triadisches Modell der Genomregulation bei Autismus:
Initiatoren, Modulatoren und Effektoren**

Ein integratives mechanistisches Framework

Paul Martin
Independent Researcher

Lutz Seidel
Independent Researcher

1. Februar 2026

© 2026 Paul Martin und Lutz Seidel

Alle Rechte vorbehalten.

Dieses Manuskript ist ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke bestimmt.

Manuskriptversion: 1.0

Stand: 1. Februar 2026

Abstract

Autismus entsteht aus dem Zusammenspiel genetischer, epigenetischer und entwicklungsbiologischer Prozesse, deren funktionale Verknüpfung bislang nur unzureichend verstanden ist. Die Forschung behandelt diese Ebenen häufig getrennt, was zu einem fragmentierten Bild der zugrunde liegenden Mechanismen führt. Diese Arbeit entwickelt ein triadisches Genom-Regulations-Framework, das drei zentrale Mechanismen – de-novo-Mutationen als Initiatoren, epigenetische Prozesse als Modulatoren und dysregulierte Entwicklungsprogramme als Effektoren – als dynamisch miteinander verschränkte Ebenen beschreibt.

Das Modell erklärt, wie unterschiedliche genetische Ausgangsbedingungen in gemeinsame funktionelle Endpunkte münden können und warum identische Varianten zu variablen Phänotypen führen. Es bietet damit eine mechanistische Grundlage für die ausgeprägte Heterogenität autistischer Entwicklungsverläufe und die wiederkehrenden Muster in Genexpression und neuronaler Organisation. Abschließend werden die Implikationen für Diagnostik und Forschung diskutiert, einschließlich der Notwendigkeit mehrschichtiger Ansätze, die genetische, epigenetische und programmatische Ebenen gemeinsam berücksichtigen. Das Framework integriert bestehende Befunde und eröffnet neue Perspektiven für zukünftige empirische Untersuchungen.

Danksagung

Die Autorinnen und Autoren danken allen Kolleginnen und Kollegen, deren Diskussionen, Rückmeldungen und kritische Perspektiven zur Weiterentwicklung dieses Frameworks beigetragen haben. Besonderer Dank gilt den Forschenden, deren Arbeiten zu genetischen, epigenetischen und entwicklungsbiologischen Mechanismen die Grundlage für dieses triadische Modell geschaffen haben.

Wir danken zudem den Mitgliedern der wissenschaftlichen Community, deren offene Diskussionskultur, methodische Anregungen und interdisziplinäre Impulse wesentlich zur Schärfung der theoretischen und empirischen Ausrichtung dieses Projekts beigetragen haben. Ihre Beiträge haben geholfen, die Komplexität autistischer Neuroentwicklung aus verschiedenen Perspektiven zu beleuchten und in einen kohärenten Rahmen zu überführen.

Schließlich möchten wir all jenen danken, die durch ihre kritischen Fragen, ihr Interesse und ihre Bereitschaft zum Austausch dazu beigetragen haben, dieses Manuskript in seiner vorliegenden Form zu gestalten. Ihre Unterstützung hat dieses Projekt inhaltlich bereichert und seine Weiterentwicklung ermöglicht.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Begriffsdefinition und Operationalisierung der drei Ebenen	1
1.2	Abgrenzung und Einordnung in bestehende Erklärungsrahmen	2
2	De-novo-Mutationen als Initiatoren hochpenetranter Formen	2
2.1	Aktueller Forschungsstand	4
2.2	Beispiele relevanter Gene	4
2.3	Synaptische Gene: SHANK2 und SHANK3	5
2.4	Mechanistische Konsequenzen	5
3	Epigenetische Modulation als Vermittler zwischen Genetik und Umwelt	5
3.1	Zentrale epigenetische Mechanismen	6
3.2	Epigenetische Regulatoren als autismusrelevante Gene	6
3.3	Epigenetische Sensitivität gegenüber Umweltfaktoren	6
3.4	Zeitliche Sensitivität epigenetischer Regulation	7
3.5	Epigenetische Regulation synaptischer Genes	7
3.6	Synthese: Epigenetik als Modulator-Ebene	7
4	Dysregulierte Entwicklungsprogramme als Effektoren neuronaler Diversität	8
4.1	Frühe Entwicklungsfenster und Proliferationsdynamik	9
4.2	Migration und kortikale Schichtbildung	9
4.3	Synaptogenese und Netzwerkorganisation	9
4.4	Wiederkehrende Muster trotz Heterogenität	10
4.5	Synthese: Entwicklungsprogramme als Effektor-Ebene	10
5	Synthese der triadischen Ebenen und Implikationen für Forschung und Diagnostik	11
5.1	Implikationen für die Forschung	12
5.2	Implikationen für Diagnostik und klinische Praxis	12

5.3	Synthese: Bedeutung des triadischen Frameworks	12
6	Offene Fragen und zukünftige Forschungsrichtungen	13
6.1	Synthese: Perspektiven für ein integratives Forschungsprogramm	14
7	Theoretische und gesellschaftliche Implikationen des triadischen Frameworks	15
7.1	Abgrenzung von defizitorientierten Modellen	15
7.2	Implikationen für gesellschaftliche Narrative	16
7.3	Verbindung biologischer und sozialer Dimensionen	16
7.4	Synthese: Bedeutung für ein neues Verständnis von Autismus	16
8	Schlussfolgerungen und Ausblick	17
8.1	Falsifizierbare Vorhersagen und empirische Prüfstrategien	18
8.1.1	Vorhersage 1: Konvergenz auf geteilte Endpunkte trotz genetischer Diversität	18
8.1.2	Vorhersage 2: Systematische Kopplung von Initiator-Klassen an epige- netische Modulationsprofile	19
8.1.3	Vorhersage 3: Zeitfenster-Spezifität als Hauptquelle phänotypischer Varianz	19
8.1.4	Vorhersage 4: Moderator-Effekte erklären variable Expressivität bei identischem Initiator	19
8.1.5	Vorhersage 5: Mehrschichtige Biomarker schlagen rein variantenzen- trierte Modelle in der Prognose	19
	Literatur	20

1 Einleitung

Autismus gehört zu den komplexesten Phänomenen der menschlichen Entwicklung. Trotz intensiver Forschung bleibt unzureichend verstanden, wie genetische, epigenetische und entwicklungsbiologische Prozesse zusammenwirken, um die Vielfalt autistischer Entwicklungsverläufe hervorzubringen. Während groß angelegte Sequenzierungsstudien zahlreiche seltene de-novo-Mutationen identifiziert haben, zeigen epigenetische und transkriptomische Untersuchungen, dass Umweltfaktoren, Chromatinzustände und entwicklungsbiologische Programme tief in die neuronale Differenzierung eingreifen. Diese Befunde deuten auf ein mehrschichtiges Zusammenspiel hin, werden in der Forschung jedoch häufig isoliert betrachtet.

Genetische Arbeiten konzentrieren sich primär auf Varianten und deren statistische Effekte, epigenetische Studien auf Methylierungs- und Chromatinmuster, und entwicklungsbiologische Ansätze auf die Dynamik neuronaler Programme. Dadurch entsteht ein fragmentiertes Bild, das zwar viele Einzelbefunde liefert, aber kaum erklärt, wie diese Ebenen funktional miteinander verschränkt sind. Gleichzeitig zeigt sich, dass die genetische Architektur des Autismus weder monokausal noch linear ist: Unterschiedliche Mutationen können ähnliche Phänotypen hervorrufen, während identische Varianten zu unterschiedlichen Entwicklungsverläufen führen. Diese Heterogenität legt nahe, dass Autismus nicht als Ergebnis eines einzelnen Mechanismus verstanden werden kann, sondern als Ausdruck eines dynamischen Zusammenspiels mehrerer Ebenen der Genomregulation.

Vor diesem Hintergrund verfolgt die vorliegende Arbeit zwei Ziele: Erstens werden die drei zentralen Mechanismen genomischer Veränderung – de-novo-Mutationen, epigenetische Modulationen und dysregulierte Entwicklungsprogramme – systematisch dargestellt und in ihrem jeweiligen Beitrag zur autistischen Entwicklung analysiert. Zweitens wird ein triadisches Genom-Regulations-Framework entwickelt, das diese Mechanismen als funktional miteinander verbundene Ebenen beschreibt: Mutationen als Initiatoren, epigenetische Prozesse als Modulatoren und Entwicklungsprogramme als Effektoren.

1.1 Begriffsdefinition und Operationalisierung der drei Ebenen

Damit das triadische Genom-Regulations-Framework nicht nur integrativ, sondern auch empirisch prüfbar ist, werden die drei Ebenen *Initiator*, *Modulator* und *Effektor* als mess- und modellierbare Größen definiert. Die Zuordnung ist keine ontologische Festlegung, sondern eine analytische Heuristik.

Initiator (genetische Ausgangsbedingungen). Initiatoren sind genetische Ereignisse, die die regulatorische oder proteomische Ausgangslage einer Zelle primär verändern. Operationalisierbar sind sie über seltene, potenziell hochwirksame Varianten (z. B. de-novo, Loss-of-function, schädigende Missense), funktionelle Variantenklassen und Gen-Sets sowie aggregierte Lastma-

ße. Entscheidend ist ihre Rolle als *Startpunkte* kausaler Pfade.

Modulator (epigenetischer und zellulärer Kontext). Modulatoren bestimmen, wie genetische Signale in Genexpression und Differenzierungsentscheidungen übersetzt werden. Dazu gehören Chromatinzugänglichkeit, Histonmarkierungen, DNA-Methylierung und regulatorische Netzwerke. Sie sind die zentrale Quelle variabler Expressivität.

Effektor (dysregulierte Entwicklungsprogramme). Effektoren sind beobachtbare Konsequenzen auf Ebene von Entwicklungsprogrammen: Co-Expression-Module, Signalweg-Signaturen, Zellzustandsprogramme sowie Verschiebungen in Proliferation, Migration, Differenzierung und Synaptogenese. Sie bilden replizierbare Endpunktmuster.

Empirischer Rahmen (iPSC/Organoid) und Prüfdesigns. Ein iPSC/Organoid-System ermöglicht (i) isogene Perturbationsserien zur Untersuchung von Initiator-Effekten, (ii) Multi-Omics-Zeitreihen zur Analyse der Modulator–Effektor-Kopplung und (iii) Perturb-seq/CRISPR-Panels zur Prüfung von Konvergenz über Initiator-Klassen hinweg. Falsifikationskriterien ergeben sich direkt aus der Trias-Logik.

1.2 Abgrenzung und Einordnung in bestehende Erklärungsrahmen

Das triadische Framework versteht sich als Brückenmodell zwischen genetischen, epigenetischen und entwicklungsbiologischen Ansätzen. Es adressiert zwei zentrale Probleme des Feldes: die funktionelle Konvergenz trotz genetischer Diversität sowie die variable Expressivität bei identischem genetischem Ausgangspunkt.

Gegenüber variantenzentrierten Modellen betont es die Bedeutung epigenetischer und programmatischer Zwischenebenen. Gegenüber polygenen Rahmungen macht es mechanistische Pfade sichtbar. Gegenüber Netzwerkansätzen formuliert es Konvergenz nicht nur als Befund, sondern als Konsequenz einer Initiator–Modulator–Effektor-Architektur.

Damit ist der theoretische Rahmen gesetzt, innerhalb dessen die drei Ebenen genomischer Veränderung analysiert werden. Kapitel 2 beginnt mit der Initiator-Ebene.

2 De-novo-Mutationen als Initiatoren hochpenetranter Formen

De-novo-Mutationen gehören zu den am besten charakterisierten genetischen Faktoren autistischer Entwicklung.¹ Sie entstehen spontan während der Gametogenese oder in frühen

¹Stephan J. Sanders u. a., „De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism“, *Nature* 485 (2012): 237–241, DOI: 10.1038/nature10945

embryonalen Stadien und liegen daher nicht in der elterlichen Keimbahn vor.² Obwohl sie selten sind, besitzen sie häufig eine hohe funktionelle Wirkungskraft, da sie bevorzugt Gene betreffen, die zentrale Prozesse der frühen neuronalen Entwicklung steuern.³

Groß angelegte Sequenzierungsprojekte wie MSSNG, SPARK und internationale Trio-Kohorten haben konsistent gezeigt, dass loss-of-function-Varianten in einer begrenzten Gruppe neuroentwicklungsrelevanter Gene signifikant überrepräsentiert sind.⁴ Diese Gene fungieren als regulatorische Knotenpunkte, deren Störung weitreichende Konsequenzen für Genexpression, Zellzyklusdynamik und neuronale Differenzierung hat. Bemerkenswert ist, dass viele dieser Gene nicht nur mit autistischen Phänotypen, sondern auch mit anderen neuroentwicklungsbezogenen Syndromen assoziiert sind.⁵

Ein zentrales Merkmal de-novo-Mutationen ist ihre funktionelle Asymmetrie. Während einige Varianten zu einem vollständigen Funktionsverlust führen, bewirken andere subtile Veränderungen in Proteinstruktur oder -expression, die dennoch tiefgreifende Entwicklungsverschiebungen auslösen können.⁶ Organoid-Modelle zeigen, dass Mutationen in Chromatin-Regulatoren wie *CHD8* bereits in sehr frühen Entwicklungsfenstern zu veränderten Proliferationsraten, gestörter Neurogenese und einer Verschiebung kortikaler Zellschichten führen.⁷

Trotz ihrer hohen Wirkungskraft erklären de-novo-Mutationen jedoch nur einen Teil autistischer Phänotypen. Ihre Seltenheit und die große Vielfalt der betroffenen Gene führen zu erheblicher Heterogenität. Zudem zeigen viele Personen mit identischen Mutationen unterschiedliche Entwicklungsverläufe, was darauf hinweist, dass die Effekte dieser Varianten durch epigenetische Mechanismen und programmatische Regulation moduliert werden.⁸

Damit bilden de-novo-Mutationen die Initiator-Ebene des triadischen Genom-Regulations-Frameworks. Sie fungieren als primäre Auslöser regulatorischer Verschiebungen, die durch epigenetische Modulationen weitergeformt und durch entwicklungsbiologische Programme in spezifische neuronale Muster übersetzt werden.

²Donna M. Werling u. a., „An analytical framework for whole-genome sequence association studies and its implications for autism spectrum disorder“, *Nature Genetics* 51 (2019): 171–177, DOI: 10.1038/s41588-019-0420-7

³Rebecca J. Schmidt u. a., „Genetic architecture of autism spectrum disorder“, *Nature Reviews Genetics* 20 (2019): 196–210, DOI: 10.1038/s41576-019-0126-0

⁴F. Kyle Satterstrom u. a., „Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism“, *Nature Genetics* 52 (2020): 369–380, DOI: 10.1038/s41588-020-00703-0

⁵Rebecca J. Schmidt u. a., „Genetic architecture of autism spectrum disorder“, *Nature Reviews Genetics* 20 (2019): 196–210, DOI: 10.1038/s41576-019-0126-0

⁶Roy Ben-Shalom u. a., „Opposing effects on NaV1.2 function underlie differences between SCN2A variants observed in autism and epilepsy“, *Nature Genetics* 50 (2018): 343–351, DOI: 10.1038/s41588-018-0103-5

⁷Paul Schuette u. a., „CHD8 haploinsufficiency alters brain development in human models“, *Nature Neuroscience* 23 (2020): 1197–1205, DOI: 10.1038/s41593-020-00710-1

⁸Roy Ben-Shalom u. a., „Opposing effects on NaV1.2 function underlie differences between SCN2A variants observed in autism and epilepsy“, *Nature Genetics* 50 (2018): 343–351, DOI: 10.1038/s41588-018-0103-5; F. Kyle Satterstrom u. a., „Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism“, *Nature Genetics* 52 (2020): 369–380, DOI: 10.1038/s41588-020-00703-0

2.1 Aktueller Forschungsstand

Die Forschung der letzten Jahre hat konsistent gezeigt, dass de-novo-Mutationen eine zentrale Rolle bei hochpenetranten Formen autistischer Entwicklung spielen.⁹ Exom- und Genomsequenzierungsprojekte haben nachgewiesen, dass seltene, proteinverändernde Varianten in einer begrenzten Gruppe neuroentwicklungsrelevanter Gene signifikant überrepräsentiert sind. Diese Mutationen entstehen spontan während der Gametogenese oder in frühen embryonalen Stadien.¹⁰

Besonders auffällig ist, dass viele dieser Varianten loss-of-function-Charakter haben und Gene betreffen, die zentrale regulatorische Funktionen in der frühen Hirnentwicklung übernehmen.¹¹

2.2 Beispiele relevanter Gene

Chromatin-Regulatoren wie *CHD8*, *ADNP* und *POGZ* steuern die Zugänglichkeit großer Gencluster und beeinflussen damit die Expression zahlreicher neuroentwicklungsrelevanter Gene.¹²

Ionenkanal-Gene wie *SCN2A* zeigen eine bemerkenswerte funktionelle Asymmetrie: Loss-of-function-Varianten sind häufig mit autistischen Phänotypen assoziiert, während gain-of-function-Varianten eher epileptische Verläufe begünstigen.¹³

Synaptische Gerüstproteine wie *SHANK2* und *SHANK3* fungieren als strukturelle Integratoren glutamaterger Synapsen.¹⁴

⁹Stephan J. Sanders u. a., „De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism“, *Nature* 485 (2012): 237–241, DOI: 10.1038/nature10945; F. Kyle Satterstrom u. a., „Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism“, *Nature Genetics* 52 (2020): 369–380, DOI: 10.1038/s41588-020-00703-0

¹⁰Donna M. Werling u. a., „An analytical framework for whole-genome sequence association studies and its implications for autism spectrum disorder“, *Nature Genetics* 51 (2019): 171–177, DOI: 10.1038/s41588-019-0420-7

¹¹Rebecca J. Schmidt u. a., „Genetic architecture of autism spectrum disorder“, *Nature Reviews Genetics* 20 (2019): 196–210, DOI: 10.1038/s41576-019-0126-0

¹²Justin Cotney u. a., „The autism-associated chromatin modifier CHD8 regulates other autism risk genes during human neurodevelopment“, *Nature Communications* 6 (2015): 6404, DOI: 10.1038/ncomms7404; S. Ostrovsky u. a., „ADNP regulates neural differentiation and chromatin structure“, *Nature Communications* 10 (2019): 1–14, DOI: 10.1038/s41467-019-11605-z; E. Markenscoff-Papadimitriou u. a., „POGZ promotes chromatin accessibility and neurogenesis“, *Cell Reports* 34 (2021): 110089, DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110089

¹³Roy Ben-Shalom u. a., „Opposing effects on NaV1.2 function underlie differences between SCN2A variants observed in autism and epilepsy“, *Nature Genetics* 50 (2018): 343–351, DOI: 10.1038/s41588-018-0103-5

¹⁴S. Berkel u. a., „Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder“, *Nature Genetics* 42 (2010): 489–491, DOI: 10.1038/ng.589; M. J. Schmeisser u. a., „Autistic-like behaviours and hyperactivity in mice lacking SHANK2“, *Nature* 486 (2012): 256–260, DOI: 10.1038/nature11015; C. S. Leblond u. a., „Meta-analysis of SHANK mutations in autism and intellectual disability“, *Molecular Psychiatry* 19 (2014): 1151–1158, DOI: 10.1038/mp.2013.142

2.3 Synaptische Gene: SHANK2 und SHANK3

SHANK2 wurde früh als relevantes Autismusgen identifiziert.¹⁵ De-novo-Varianten führen zu tiefgreifenden synaptischen Dysfunktionen.¹⁶

SHANK3 ist eines der robustesten und am häufigsten replizierten Autismusgene.¹⁷

2.4 Mechanistische Konsequenzen

Die funktionellen Auswirkungen de-novo-Mutationen hängen stark von der Art der Mutation ab.¹⁸

Organoid-Modelle zeigen, dass Mutationen in Chromatin-Regulatoren wie *CHD8* bereits in frühen Entwicklungsfenstern zu veränderten Proliferationsraten, gestörter Neurogenese und einer Verschiebung kortikaler Zellschichten führen.¹⁹

3 Epigenetische Modulation als Vermittler zwischen Genetik und Umwelt

Epigenetische Mechanismen bilden eine zentrale Modulator-Ebene zwischen genetischen Initiatoren und entwicklungsbiologischen Effektoren. Sie steuern, wie genetische Information in unterschiedlichen Entwicklungsstadien umgesetzt wird, und vermitteln zwischen intrinsischen Signalen und extrinsischen Einflüssen. Während de-novo-Mutationen Prozesse in Gang setzen, bestimmen epigenetische Modifikationen, ob, wann und in welchem Ausmaß diese Signale in der neuronalen Entwicklung wirksam werden. Damit fungieren sie als dynamische Schnittstelle zwischen Genetik, Umwelt und zellulären Programmen.²⁰

Epigenetische Regulation ist besonders relevant, weil sie sowohl genetische Variation als auch Umweltfaktoren integrieren kann. Methylierungsmuster, Histonmodifikationen und Chromatinzugänglichkeit reagieren sensibel auf Entwicklungszeitpunkte, zelluläre Zustände und extrinsische Signale. Dadurch können epigenetische Prozesse genetische Effekte verstärken, abschwächen oder umlenken – und tragen wesentlich zur Heterogenität autistischer Entwick-

¹⁵S. Berkel u. a., „Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder“, *Nature Genetics* 42 (2010): 489–491, DOI: 10.1038/ng.589

¹⁶M. J. Schmeisser u. a., „Autistic-like behaviours and hyperactivity in mice lacking SHANK2“, *Nature* 486 (2012): 256–260, DOI: 10.1038/nature11015

¹⁷C. S. Leblond u. a., „Meta-analysis of SHANK mutations in autism and intellectual disability“, *Molecular Psychiatry* 19 (2014): 1151–1158, DOI: 10.1038/mp.2013.142

¹⁸Roy Ben-Shalom u. a., „Opposing effects on NaV1.2 function underlie differences between SCN2A variants observed in autism and epilepsy“, *Nature Genetics* 50 (2018): 343–351, DOI: 10.1038/s41588-018-0103-5

¹⁹Paul Schuette u. a., „CHD8 haploinsufficiency alters brain development in human models“, *Nature Neuroscience* 23 (2020): 1197–1205, DOI: 10.1038/s41593-020-00710-1

²⁰L. Laurent u. a., „Environmental influences and DNA methylation in autism“, *Molecular Psychiatry* 24 (2019): 1655–1673, DOI: 10.1038/s41380-019-0380-y

lungsverläufe bei.²¹

3.1 Zentrale epigenetische Mechanismen

Zu den wichtigsten epigenetischen Mechanismen gehören DNA-Methylierung, Histonmodifikationen und Chromatin-Remodeling. Diese Prozesse bestimmen die Zugänglichkeit regulatorischer Regionen und beeinflussen damit die Transkriptionsrate neuroentwicklungsrelevanter Gene. Veränderungen in diesen Mechanismen können weitreichende Auswirkungen auf Proliferation, Differenzierung und synaptische Reifung haben.²²

DNA-Methylierung wirkt meist repressiv, während Histonacetylierung häufig mit transkriptioneller Aktivierung assoziiert ist. Chromatin-Remodeler wie *CHD8*, *ADNP* oder *POGZ* regulieren die räumliche Organisation des Genoms und steuern damit Entwicklungsprogramme auf Netzwerkebene.²³

3.2 Epigenetische Regulatoren als autismusrelevante Gene

Mehrere autismusassoziierte Gene kodieren direkt für epigenetische Regulatoren. Mutationen in *CHD8*, *ADNP*, *POGZ* oder *ARID1B* führen zu Störungen der Chromatinorganisation und beeinflussen die Expression zahlreicher Zielgene, ohne dass diese selbst mutiert sein müssen.²⁴

Diese Gene fungieren als Master-Regulatoren, deren Störung weitreichende Entwicklungsprogramme destabilisiert. Sie verdeutlichen, dass epigenetische Dysregulation nicht nur eine Reaktion auf genetische Variation ist, sondern selbst eine primäre Quelle neurobiologischer Veränderung darstellen kann.

3.3 Epigenetische Sensitivität gegenüber Umweltfaktoren

Epigenetische Mechanismen sind nicht ausschließlich genetisch determiniert, sondern reagieren sensibel auf Umweltfaktoren wie Ernährung, Stress, Entzündungsprozesse oder exogene chemische Einflüsse.²⁵ Diese Einflüsse können Methylierungsmuster verändern, die Chromatinzugänglichkeit modulieren oder die Aktivität epigenetischer Enzyme beeinflussen.

²¹Y. J. Loke u. a., „The role of epigenetics in autism spectrum disorders“, *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9 (2015): 351, DOI: 10.3389/fncel.2015.00351

²²L. Laurent u. a., „Environmental influences and DNA methylation in autism“, *Molecular Psychiatry* 24 (2019): 1655–1673, DOI: 10.1038/s41380-019-0380-y

²³Justin Cotney u. a., „The autism-associated chromatin modifier CHD8 regulates other autism risk genes during human neurodevelopment“, *Nature Communications* 6 (2015): 6404, DOI: 10.1038/ncomms7404; S. Ostrovsky u. a., „ADNP regulates neural differentiation and chromatin structure“, *Nature Communications* 10 (2019): 1–14, DOI: 10.1038/s41467-019-11605-z; E. Markenscoff-Papadimitriou u. a., „POGZ promotes chromatin accessibility and neurogenesis“, *Cell Reports* 34 (2021): 110089, DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110089

²⁴Paul Schuette u. a., „CHD8 haploinsufficiency alters brain development in human models“, *Nature Neuroscience* 23 (2020): 1197–1205, DOI: 10.1038/s41593-020-00710-1

²⁵L. Laurent u. a., „Environmental influences and DNA methylation in autism“, *Molecular Psychiatry* 24 (2019): 1655–1673, DOI: 10.1038/s41380-019-0380-y

Damit bieten epigenetische Prozesse einen Mechanismus, über den Umweltfaktoren Entwicklungsverläufe beeinflussen können, ohne dass genetische Veränderungen vorliegen müssen. Sie tragen wesentlich dazu bei, dass identische genetische Varianten zu unterschiedlichen Phänotypen führen können.

3.4 Zeitliche Sensitivität epigenetischer Regulation

Epigenetische Prozesse sind stark zeitabhängig. Während früher Entwicklungsphasen besteht eine hohe Plastizität, die es ermöglicht, genetische Signale dynamisch zu modulieren. In späteren Phasen stabilisieren sich viele epigenetische Muster und prägen langfristige neuronale Eigenschaften.²⁶

Diese zeitliche Sensitivität erklärt, warum Mutationen, die in frühen Entwicklungsfenstern wirken, besonders starke Effekte haben – und warum epigenetische Modulationen entscheidend dafür sind, wie sich diese Effekte manifestieren.

3.5 Epigenetische Regulation synaptischer Genes

Synaptische Gene wie *SHANK2* und *SHANK3* unterliegen einer komplexen epigenetischen Kontrolle. Veränderungen in Methylierung oder Chromatinzugänglichkeit können die Expression dieser Gene beeinflussen, selbst wenn keine Mutation vorliegt. Dies erklärt, warum synaptische Dysfunktionen sowohl bei genetischen Varianten als auch bei epigenetischen Veränderungen auftreten können.²⁷

Epigenetische Regulation synaptischer Gene stellt damit einen zentralen Mechanismus dar, über den Modulator-Effekte auf Netzwerkebene wirksam werden.

3.6 Synthese: Epigenetik als Modulator-Ebene

Epigenetische Mechanismen vermitteln zwischen genetischen Initiatoren und entwicklungsbiologischen Effektoren. Sie bestimmen, wie stark, in welcher Richtung und zu welchem Zeitpunkt genetische Signale in der neuronalen Entwicklung wirksam werden. Damit erklären sie sowohl die Heterogenität autistischer Phänotypen als auch die wiederkehrenden Muster in Genexpression und neuronaler Organisation.

Epigenetik fungiert somit als Modulator-Ebene des triadischen Genom-Regulations-Frameworks: flexibel, dynamisch und entscheidend für die Transformation genetischer Signale in entwicklungsbiologische Programme.

²⁶Y. J. Loke u. a., „The role of epigenetics in autism spectrum disorders“, *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9 (2015): 351, DOI: 10.3389/fncel.2015.00351

²⁷C. S. Leblond u. a., „Meta-analysis of SHANK mutations in autism and intellectual disability“, *Molecular Psychiatry* 19 (2014): 1151–1158, DOI: 10.1038/mp.2013.142

Die Analyse epigenetischer Mechanismen zeigt, dass sie genetische Signale nicht nur weiterleiten, sondern aktiv transformieren. Sie bestimmen, welche Gene in welchem Entwicklungsfenster zugänglich sind, wie stark Mutationen zur Wirkung kommen und welche Umweltfaktoren in die neuronale Entwicklung eingreifen können. Damit bilden epigenetische Prozesse eine dynamische Modulator-Ebene, die genetische Variation in funktionelle Entwicklungsimpulse übersetzt.

Doch diese Modulation entfaltet ihre Bedeutung erst im Kontext der Programme, die sie steuern. Entwicklungsbiologische Programme legen fest, wie Zellen proliferieren, differenzieren, migrieren und sich zu funktionalen neuronalen Netzwerken organisieren. Sie sind die Ebene, auf der genetische Initiatoren und epigenetische Modulatoren konkret wirksam werden und in beobachtbare Phänotypen übergehen.

Das folgende Kapitel widmet sich daher der Effektor-Ebene des triadischen Frameworks und untersucht, wie dysregulierte Entwicklungsprogramme die Vielfalt autistischer Entwicklungsverläufe hervorbringen und gleichzeitig wiederkehrende Muster in Genexpression und neuronaler Organisation erklären.

4 Dysregulierte Entwicklungsprogramme als Effektoren neuronaler Diversität

Entwicklungsbiologische Programme bilden die Effektor-Ebene des triadischen Genom-Regulations-Frameworks. Sie legen fest, wie Zellen proliferieren, differenzieren, migrieren und sich zu funktionalen neuronalen Netzwerken organisieren. Während genetische Initiatoren Prozesse in Gang setzen und epigenetische Mechanismen deren Intensität und Richtung modulieren, bestimmen Entwicklungsprogramme, wie diese Signale in konkrete strukturelle und funktionelle Eigenschaften des Gehirns übersetzt werden. Dysregulationen in diesen Programmen können daher zu tiefgreifenden Verschiebungen in der neuronalen Architektur führen und tragen wesentlich zur Heterogenität autistischer Entwicklungsverläufe bei.²⁸

Entwicklungsprogramme sind hochgradig zeit- und kontextabhängig. Sie steuern kritische Prozesse wie die Balance zwischen Proliferation und Differenzierung, die Migration kortikaler Neuronen, die Ausbildung kortikaler Schichten und die Synaptogenese. Störungen in diesen Programmen können sowohl genetisch als auch epigenetisch bedingt sein und führen zu charakteristischen Mustern neuronaler Organisation, die in verschiedenen autistischen Phänotypen beobachtet werden.

²⁸Daniel H. Geschwind und Pat Levitt, „Autism Spectrum Disorders: Developmental Disconnection Syndromes“, *Current Opinion in Neurobiology* 17, Nr. 1 (2007): 103–111, DOI: 10.1016/j.conb.2007.01.009

4.1 Frühe Entwicklungsfenster und Proliferationsdynamik

Frühe Entwicklungsphasen sind besonders sensitiv gegenüber genetischen und epigenetischen Einflüssen. Mutationen in Chromatin-Regulatoren wie *CHD8* oder *ADNP* führen in humanen Organoid-Modellen zu veränderten Proliferationsraten, gestörter Neurogenese und einer Verschiebung kortikaler Zellschichten.²⁹

Diese Befunde verdeutlichen, dass Entwicklungsprogramme nicht nur passiv genetische Information umsetzen, sondern selbst als dynamische Systeme fungieren, die auf regulatorische Störungen mit weitreichenden strukturellen Veränderungen reagieren. Frühzeitige Dysregulationen können langfristige Konsequenzen für die Organisation kortikaler Netzwerke haben.

4.2 Migration und kortikale Schichtbildung

Die Migration kortikaler Neuronen ist ein hochkoordiniertes Programm, das durch genetische und epigenetische Signale gesteuert wird. Störungen in diesem Prozess führen zu atypischen Schichtmustern, veränderter kortikaler Dicke und abweichender regionaler Organisation.³⁰

Mehrere autismusassoziierte Gene, darunter *CHD8*, *POGZ* und *ARID1B*, beeinflussen die zeitliche Abfolge der Migration und die Stabilität kortikaler Schichten. Organoid-Studien zeigen, dass Mutationen in diesen Genen zu verzögerter Migration, veränderten Zellzyklusdynamiken und einer Destabilisierung kortikaler Lamination führen.³¹

Diese Veränderungen variieren je nach Entwicklungsfenster und betroffenen Zellpopulationen und tragen wesentlich zur Vielfalt autistischer Phänotypen bei.

4.3 Synaptogenese und Netzwerkorganisation

Die Ausbildung funktionaler synaptischer Netzwerke ist ein weiterer zentraler Entwicklungsschritt, der durch genetische und epigenetische Mechanismen reguliert wird. Synaptische Gerüstproteine wie *SHANK2* und *SHANK3* spielen eine Schlüsselrolle bei der Organisation glutamaterger Synapsen. Mutationen in diesen Genen führen zu Destabilisierung synaptischer Netzwerke, veränderter Plastizität und autismusähnlichen Verhaltensmustern in Tiermodellen.³²

²⁹Paul Schuette u. a., „CHD8 haploinsufficiency alters brain development in human models“, *Nature Neuroscience* 23 (2020): 1197–1205, DOI: 10.1038/s41593-020-00710-1; S. Ostrovsky u. a., „ADNP regulates neural differentiation and chromatin structure“, *Nature Communications* 10 (2019): 1–14, DOI: 10.1038/s41467-019-11605-z

³⁰Daniel H. Geschwind und Pat Levitt, „Autism Spectrum Disorders: Developmental Disconnection Syndromes“, *Current Opinion in Neurobiology* 17, Nr. 1 (2007): 103–111, DOI: 10.1016/j.conb.2007.01.009

³¹E. Markenscoff-Papadimitriou u. a., „POGZ promotes chromatin accessibility and neurogenesis“, *Cell Reports* 34 (2021): 110089, DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110089

³²M. J. Schmeisser u. a., „Autistic-like behaviours and hyperactivity in mice lacking SHANK2“, *Nature* 486 (2012): 256–260, DOI: 10.1038/nature11015; C. S. Leblond u. a., „Meta-analysis of SHANK mutations in autism and intellectual disability“, *Molecular Psychiatry* 19 (2014): 1151–1158, DOI: 10.1038/mp.2013.142

Diese synaptischen Veränderungen sind nicht ausschließlich genetisch bedingt. Epigenetische Modifikationen können die Expression synaptischer Gene ebenfalls beeinflussen und dadurch ähnliche funktionelle Konsequenzen hervorrufen. Dies erklärt, warum synaptische Dysfunktionen sowohl bei genetischen Varianten als auch bei epigenetischen Veränderungen auftreten können.

4.4 Wiederkehrende Muster trotz Heterogenität

Obwohl autistische Entwicklungsverläufe stark variieren, zeigen transkriptomische und epigenetische Studien wiederkehrende Muster in Genexpression und neuronaler Organisation. Diese Muster betreffen insbesondere Gene, die an Synaptogenese, Chromatinregulation und neuronaler Differenzierung beteiligt sind.³³

Diese Konvergenzen deuten darauf hin, dass unterschiedliche genetische und epigenetische Ausgangsbedingungen in gemeinsame Entwicklungsprogramme münden können. Entwicklungsprogramme fungieren damit als strukturelle und funktionelle Knotenpunkte, an denen vielfältige regulatorische Einflüsse zusammenlaufen.

4.5 Synthese: Entwicklungsprogramme als Effektor-Ebene

Entwicklungsbiologische Programme übersetzen genetische Initiatoren und epigenetische Modulatoren in konkrete neuronale Strukturen und Funktionen. Sie erklären, wie unterschiedliche Ausgangsbedingungen zu ähnlichen Phänotypen führen können – und warum identische Varianten unterschiedliche Entwicklungsverläufe hervorbringen.

Damit bilden Entwicklungsprogramme die Effektor-Ebene des triadischen Genom-Regulations-Frameworks. Sie sind der Ort, an dem regulatorische Signale in beobachtbare neuronale Muster übergehen und an dem sich die Vielfalt autistischer Entwicklungswege manifestiert.

Die Analyse dysregulierter Entwicklungsprogramme zeigt, wie genetische Initiatoren und epigenetische Modulatoren in konkrete neuronale Strukturen und funktionelle Netzwerke übersetzt werden. Gleichzeitig wird deutlich, dass weder genetische Variation noch epigenetische Modulation allein ausreichen, um die Vielfalt autistischer Entwicklungsverläufe zu erklären. Erst im Zusammenspiel aller drei Ebenen entsteht ein kohärentes Bild der zugrunde liegenden Mechanismen.

Damit ist der Punkt erreicht, an dem die triadischen Ebenen nicht mehr isoliert betrachtet werden können. Das folgende Kapitel führt die bisherigen Befunde zusammen, ordnet sie in einen übergeordneten theoretischen Rahmen ein und diskutiert die Implikationen des triadischen Genom-Regulations-Frameworks für Forschung, Diagnostik und das Verständnis autistischer

³³F. Kyle Satterstrom u. a., „Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism“, *Nature Genetics* 52 (2020): 369–380, DOI: 10.1038/s41588-020-00703-0

5 Synthese der triadischen Ebenen und Implikationen für Forschung und Diagnostik

Die bisherigen Kapitel haben gezeigt, dass genetische Initiatoren, epigenetische Modulatoren und entwicklungsbiologische Effektoren keine isolierten Mechanismen darstellen, sondern dynamisch miteinander verschränkt sind. Erst ihr Zusammenspiel erlaubt ein kohärentes Verständnis der Mechanismen, die autistische Entwicklungsverläufe prägen. Das triadische Genom-Regulations-Framework integriert diese Ebenen und bietet damit eine theoretische Grundlage, um sowohl die Heterogenität individueller Entwicklungswege als auch die wiederkehrenden Muster in Genexpression und neuronaler Organisation zu erklären.³⁴

Genetische Initiatoren wie de-novo-Mutationen setzen frühe Entwicklungsprozesse in Gang, deren Wirkung jedoch stark von epigenetischen Mechanismen abhängt. Diese Modulatoren bestimmen, welche Gene in welchem Entwicklungsfenster zugänglich sind und wie stark genetische Signale zur Wirkung kommen. Entwicklungsprogramme übersetzen diese Signale schließlich in konkrete strukturelle und funktionelle Eigenschaften des Gehirns. Die triadische Struktur macht deutlich, dass autistische Phänotypen nicht als direkte Folge einzelner Mutationen verstanden werden können, sondern als Ergebnis eines mehrschichtigen regulatorischen Prozesses.

Dieses Modell erklärt, warum unterschiedliche genetische Ausgangsbedingungen zu ähnlichen Phänotypen führen können: Sie konvergieren auf gemeinsame Entwicklungsprogramme, die als strukturelle Knotenpunkte fungieren. Gleichzeitig erklärt es, warum identische Varianten unterschiedliche Entwicklungsverläufe hervorbringen: Epigenetische Modulationen und zeitliche Dynamiken der Programme verändern die Art und Weise, wie genetische Signale umgesetzt werden.³⁵

Das triadische Framework bietet damit eine theoretische Perspektive, die über monokausale Modelle hinausgeht und die Komplexität autistischer Neuroentwicklung ernst nimmt. Es verbindet genetische, epigenetische und entwicklungsbiologische Befunde zu einem integrativen Mechanismusmodell, das sowohl Divergenz als auch Konvergenz erklären kann.

³⁴F. Kyle Satterstrom u. a., „Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism“, *Nature Genetics* 52 (2020): 369–380, DOI: 10.1038/s41588-020-00703-0

³⁵Daniel H. Geschwind und Pat Levitt, „Autism Spectrum Disorders: Developmental Disconnection Syndromes“, *Current Opinion in Neurobiology* 17, Nr. 1 (2007): 103–111, DOI: 10.1016/j.conb.2007.01.009

5.1 Implikationen für die Forschung

Für die Forschung ergeben sich mehrere zentrale Konsequenzen. Erstens wird deutlich, dass genetische Analysen allein nicht ausreichen, um autistische Entwicklungsverläufe zu verstehen. Epigenetische Profile, Chromatinzugänglichkeit und Entwicklungsprogramme müssen systematisch in die Analyse einbezogen werden, um die funktionellen Konsequenzen genetischer Variation zu erfassen.³⁶

Zweitens legt das Modell nahe, dass zukünftige Studien stärker auf zeitliche Dynamiken fokussieren sollten. Viele regulatorische Prozesse sind hochgradig entwicklungsfensterspezifisch, und ihre Effekte lassen sich nur verstehen, wenn Entwicklungszeitpunkte explizit berücksichtigt werden.

Drittens eröffnet das Framework neue Möglichkeiten für die Integration von Organoid-Modellen, Einzelzell-Transkriptomik und epigenetischen Profilen. Diese Methoden erlauben es, die triadischen Ebenen experimentell zu verknüpfen und die Mechanismen der Signaltransformation nachzuvollziehen.

5.2 Implikationen für Diagnostik und klinische Praxis

Auch für die Diagnostik ergeben sich wichtige Implikationen. Die starke Fokussierung auf genetische Sequenzierung greift zu kurz, da viele autistische Phänotypen nicht durch Mutationen allein erklärbar sind. Epigenetische Profile und Entwicklungsprogramme sollten als zusätzliche diagnostische Ebenen berücksichtigt werden, um ein umfassenderes Bild individueller Entwicklungswege zu erhalten.

Zudem legt das triadische Modell nahe, dass diagnostische Verfahren stärker auf funktionelle Endpunkte ausgerichtet sein sollten – etwa auf Muster der Genexpression, Chromatinzugänglichkeit oder Netzwerkorganisation –, anstatt primär auf genetische Varianten. Dies könnte zu differenzierteren Diagnosen und individualisierten Unterstützungsansätzen führen.

5.3 Synthese: Bedeutung des triadischen Frameworks

Das triadische Genom-Regulations-Framework bietet eine integrative Perspektive, die die Komplexität autistischer Neuroentwicklung abbildet, ohne sie zu reduzieren. Es erklärt sowohl Divergenz als auch Konvergenz, verbindet molekulare Mechanismen mit Entwicklungsprozessen und eröffnet neue Wege für Forschung und Diagnostik.

Damit bildet es die Grundlage für eine theoretische Neuorientierung, die Autismus nicht als Defizit, sondern als Ausdruck neurobiologischer Diversität versteht und die Vielfalt individueller

³⁶L. Laurent u. a., „Environmental influences and DNA methylation in autism“, *Molecular Psychiatry* 24 (2019): 1655–1673, DOI: 10.1038/s41380-019-0380-y

Entwicklungswege in den Mittelpunkt stellt.

Die Synthese der triadischen Ebenen zeigt, dass autistische Entwicklungsverläufe nur durch das Zusammenspiel genetischer, epigenetischer und programmatischer Prozesse verständlich werden. Damit ist der theoretische Rahmen vollständig entfaltet. Das folgende Kapitel wendet diesen Rahmen auf zentrale Forschungsfragen an, diskutiert offene Probleme und zeigt Perspektiven für zukünftige empirische und theoretische Arbeiten auf.

6 Offene Fragen und zukünftige Forschungsrichtungen

Das triadische Genom-Regulations-Framework bietet eine integrative Perspektive auf die Mechanismen autistischer Neuroentwicklung. Gleichzeitig macht es deutlich, dass zahlreiche Fragen offenbleiben, die für ein umfassendes Verständnis der zugrunde liegenden Prozesse zentral sind. Diese offenen Fragen betreffen sowohl die funktionelle Verknüpfung der drei Ebenen als auch die methodischen Ansätze, mit denen diese Verknüpfungen empirisch untersucht werden können.

Ein zentrales Problem besteht darin, dass genetische, epigenetische und entwicklungsbiologische Daten häufig getrennt erhoben und analysiert werden. Dadurch entstehen Fragmentierungen, die es erschweren, regulatorische Kausalpfade nachzuvollziehen.³⁷ Die Integration dieser Datenebenen erfordert analytische Frameworks, die zeitliche Dynamiken, zelluläre Kontexte und regulatorische Interaktionen gemeinsam modellieren können.

Zudem ist bislang unzureichend verstanden, wie epigenetische Modulationen genetische Signale in unterschiedlichen Entwicklungsfenstern transformieren. Viele epigenetische Prozesse sind hochgradig zeitabhängig, und ihre Effekte lassen sich nur erfassen, wenn Entwicklungszeitpunkte explizit berücksichtigt werden.³⁸ Dies erfordert longitudinale Designs, die epigenetische Profile über mehrere Entwicklungsphasen hinweg erfassen.

Auch die Rolle entwicklungsbiologischer Programme ist noch nicht vollständig geklärt. Während Organoid-Modelle und Einzelzell-Transkriptomik wichtige Einblicke in frühe Entwicklungsprozesse liefern, bleibt unklar, wie diese Prozesse in vivo mit Umweltfaktoren, Netzwerkdynamiken und individuellen Entwicklungsverläufen interagieren.³⁹ Zukünftige Forschung muss daher stärker auf multimodale Ansätze setzen, die molekulare, zelluläre und systemische Ebenen gemeinsam erfassen.

Ein weiteres offenes Feld betrifft die Frage, wie genetische und epigenetische Mechanismen zu

³⁷F. Kyle Satterstrom u. a., „Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism“, *Nature Genetics* 52 (2020): 369–380, DOI: 10.1038/s41588-020-00703-0

³⁸L. Laurent u. a., „Environmental influences and DNA methylation in autism“, *Molecular Psychiatry* 24 (2019): 1655–1673, DOI: 10.1038/s41380-019-0380-y

³⁹Paul Schuette u. a., „CHD8 haploinsufficiency alters brain development in human models“, *Nature Neuroscience* 23 (2020): 1197–1205, DOI: 10.1038/s41593-020-00710-1

wiederkehrenden Mustern in Genexpression und neuronaler Organisation führen, obwohl die genetischen Ausgangsbedingungen stark variieren. Diese Konvergenzen deuten darauf hin, dass Entwicklungsprogramme als strukturelle Knotenpunkte fungieren, an denen unterschiedliche regulatorische Einflüsse zusammenlaufen.⁴⁰ Die Identifikation solcher Knotenpunkte ist eine zentrale Aufgabe zukünftiger Forschung.

Schließlich stellt sich die Frage, wie das triadische Framework in diagnostische und klinische Kontexte übertragen werden kann. Die starke Fokussierung auf genetische Sequenzierung greift zu kurz, da viele autistische Phänotypen nicht durch Mutationen allein erklärbar sind. Epigenetische Profile, Chromatinzugänglichkeit und Entwicklungsprogramme sollten als zusätzliche diagnostische Ebenen berücksichtigt werden, um ein umfassenderes Bild individueller Entwicklungswege zu erhalten.

Insgesamt zeigt sich, dass das triadische Framework nicht nur bestehende Befunde integriert, sondern auch neue Forschungsrichtungen eröffnet. Es fordert eine methodische Neuorientierung, die genetische, epigenetische und entwicklungsbiologische Daten nicht getrennt, sondern als dynamisch verschränkte Ebenen betrachtet.

6.1 Synthese: Perspektiven für ein integratives Forschungsprogramm

Die zukünftige Forschung steht vor der Aufgabe, die triadischen Ebenen nicht nur konzeptionell, sondern auch empirisch miteinander zu verbinden. Dies erfordert multimodale Datensätze, longitudinale Designs und analytische Modelle, die Entwicklungsdynamiken explizit berücksichtigen. Organoid-Modelle, Einzelzell-Transkriptomik, epigenetische Profilierung und Netzwerkanalysen bieten hierfür vielversprechende Ansätze.

Das triadische Framework liefert damit nicht nur eine theoretische Grundlage, sondern auch eine Agenda für zukünftige empirische Arbeiten, die die Komplexität autistischer Neuroentwicklung in ihrer ganzen Tiefe erfassen wollen.

Die Analyse der offenen Fragen zeigt, dass ein integratives Verständnis autistischer Neuroentwicklung nur durch die systematische Verknüpfung genetischer, epigenetischer und entwicklungsbiologischer Ebenen möglich ist. Damit ist der theoretische und methodische Rahmen gesetzt, um die übergeordneten Konsequenzen des triadischen Modells zu diskutieren. Das folgende Kapitel widmet sich daher den weiterführenden theoretischen, gesellschaftlichen und konzeptionellen Implikationen des Frameworks und ordnet es in den breiteren Diskurs über Neurodiversität ein.

⁴⁰Daniel H. Geschwind und Pat Levitt, „Autism Spectrum Disorders: Developmental Disconnection Syndromes“, *Current Opinion in Neurobiology* 17, Nr. 1 (2007): 103–111, DOI: 10.1016/j.conb.2007.01.009

7 Theoretische und gesellschaftliche Implikationen des triadischen Frameworks

Das triadische Genom-Regulations-Framework hat nicht nur Konsequenzen für die biologische Forschung, sondern auch für das theoretische Verständnis und die gesellschaftliche Einordnung autistischer Neurodiversität. Indem es genetische, epigenetische und entwicklungsbiologische Prozesse als dynamisch verschränkte Ebenen beschreibt, löst es sich von linearen, monokausalen und defizitorientierten Modellen, die Autismus primär als Störung oder Abweichung begreifen.⁴¹ Stattdessen eröffnet es eine Perspektive, die Autismus als Ausdruck komplexer neurobiologischer Diversität versteht.

Diese Perspektive steht im Einklang mit neurodiversitätstheoretischen Ansätzen, die betonen, dass neurologische Unterschiede nicht primär pathologisch, sondern Teil der menschlichen Variation sind.⁴² Das triadische Framework liefert hierfür eine mechanistische Grundlage: Es zeigt, dass autistische Entwicklungsverläufe nicht durch einzelne Defekte erklärt werden können, sondern durch das Zusammenspiel regulatorischer Ebenen, die sowohl Divergenz als auch Konvergenz hervorbringen.

Gleichzeitig macht das Modell deutlich, dass biologische Diversität nicht im Widerspruch zu sozialen und kulturellen Dimensionen steht. Vielmehr zeigt es, dass biologische Mechanismen die Grundlage für unterschiedliche Wahrnehmungs-, Denk- und Interaktionsweisen bilden, die in sozialen Kontexten unterschiedlich bewertet werden. Damit verbindet das Framework biologische Komplexität mit gesellschaftlicher Reflexion und trägt zu einem Verständnis bei, das Autismus nicht als Defizit, sondern als Variante menschlicher Entwicklung begreift.

7.1 Abgrenzung von defizitorientierten Modellen

Traditionelle Modelle der Autismusforschung waren häufig defizitorientiert und konzentrierten sich auf Abweichungen von einer angenommenen Norm. Diese Modelle sind zunehmend in Kritik geraten, da sie sowohl empirisch unzureichend als auch gesellschaftlich problematisch sind.⁴³

Das triadische Framework bietet eine Alternative, die nicht auf Defiziten, sondern auf Mechanismen basiert. Es erklärt Unterschiede in der neuronalen Entwicklung nicht als Fehler, sondern als Ergebnis unterschiedlicher regulatorischer Pfade. Diese Perspektive ermöglicht es, autistische Wahrnehmungs- und Interaktionsweisen als kohärente Ausdrucksformen neurobiologischer

⁴¹Nick Walker, „Towards a Neuroqueer Future: An Introduction to Neuroqueer Theory“, in *Neuroqueer Horizons*, herausgegeben von Melanie Yergeau u. a. (San Francisco: Autonomous Press, 2021)

⁴²Judy Singer, „Why Can't You Be Normal for Once in Your Life?“, in *Disability Discourse*, herausgegeben von Mairian Corker und Tom Shakespeare (Buckingham: Open University Press, 1999), 59–67

⁴³Damian Milton, „On the Ontological Status of Autism: The 'Double Empathy Problem'“, *Autism* 17, Nr. 3 (2012): 1–8, DOI: 10.1177/1362361311434541

Diversität zu verstehen.

7.2 Implikationen für gesellschaftliche Narrative

Gesellschaftliche Narrative über Autismus sind häufig von medizinischen und pathologisierenden Vorstellungen geprägt. Das triadische Framework kann dazu beitragen, diese Narrative zu verändern, indem es zeigt, dass autistische Entwicklungsverläufe nicht auf einem einzelnen Defekt beruhen, sondern auf komplexen, dynamischen Prozessen, die Teil der menschlichen Variation sind.

Diese Perspektive unterstützt Ansätze, die Autismus als Identität und nicht als Störung begreifen.⁴⁴ Sie steht im Einklang mit dem Konzept der Neurodiversität, das betont, dass neurologische Unterschiede gesellschaftlich anerkannt und wertgeschätzt werden sollten.

7.3 Verbindung biologischer und sozialer Dimensionen

Ein zentrales Anliegen des triadischen Frameworks ist die Verbindung biologischer und sozialer Dimensionen. Biologische Mechanismen erklären, wie unterschiedliche Entwicklungswege entstehen, während soziale Kontexte bestimmen, wie diese Wege bewertet und unterstützt werden. Diese Verbindung ist entscheidend, um Autismus weder zu romantisieren noch zu pathologisieren, sondern als komplexes Zusammenspiel biologischer und sozialer Faktoren zu verstehen.

Das Framework zeigt, dass biologische Diversität nicht im Widerspruch zu sozialen Ansprüchen steht, sondern deren Grundlage bildet. Es eröffnet damit eine Perspektive, die sowohl wissenschaftlich fundiert als auch gesellschaftlich inklusiv ist.

7.4 Synthese: Bedeutung für ein neues Verständnis von Autismus

Das triadische Genom-Regulations-Framework trägt zu einem Verständnis von Autismus bei, das biologische Komplexität, individuelle Vielfalt und gesellschaftliche Dimensionen miteinander verbindet. Es bietet eine theoretische Grundlage für eine Forschung, die neurobiologische Diversität ernst nimmt, und für gesellschaftliche Narrative, die Autismus nicht als Defizit, sondern als Variante menschlicher Entwicklung begreifen.

Damit bildet Kapitel 7 den Übergang zu einer abschließenden Reflexion, die die Bedeutung des Frameworks für Wissenschaft, Gesellschaft und zukünftige Forschungsprogramme zusammenführt. Die theoretischen und gesellschaftlichen Implikationen des triadischen Frameworks zeigen, dass ein integratives Verständnis autistischer Neuroentwicklung sowohl biologische Komplexität als auch soziale Dimensionen berücksichtigen muss.

⁴⁴Nick Walker, „Towards a Neuroqueer Future: An Introduction to Neuroqueer Theory“, in *Neuroqueer Horizons*, herausgegeben von Melanie Yergeau u. a. (San Francisco: Autonomous Press, 2021)

Im abschließenden Kapitel werden die zentralen Erkenntnisse dieser Arbeit zusammengeführt, die Bedeutung des triadischen Ansatzes verdichtet und Perspektiven für zukünftige theoretische und empirische Entwicklungen formuliert. Kapitel 8 bietet damit eine abschließende Reflexion über die Tragweite und den Mehrwert des vorgestellten Frameworks.

8 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit hat ein triadisches Genom-Regulations-Framework entwickelt, das genetische Initiatoren, epigenetische Modulatoren und entwicklungsbiologische Effektoren als dynamisch verschränkte Ebenen beschreibt. Dieses Modell bietet eine integrative Perspektive auf die Mechanismen autistischer Neuroentwicklung und löst sich von linearen, monokausalen und defizitorientierten Erklärungsansätzen. Es zeigt, dass autistische Entwicklungsverläufe nicht durch einzelne Mutationen oder isolierte biologische Prozesse erklärbar sind, sondern durch das Zusammenspiel mehrschichtiger regulatorischer Systeme.⁴⁵

Die Analyse der Initiator-Ebene verdeutlicht, dass de-novo-Mutationen zwar selten, aber funktionell hochwirksam sind und frühe Entwicklungsprozesse in Gang setzen. Gleichzeitig wurde deutlich, dass ihre Effekte stark von epigenetischen Mechanismen abhängen, die genetische Signale verstärken, abschwächen oder umlenken können. Entwicklungsprogramme schließlich übersetzen diese Signale in konkrete strukturelle und funktionelle Eigenschaften des Gehirns und bilden damit die Ebene, auf der regulatorische Prozesse in beobachtbare Phänotypen übergehen.⁴⁶

Das triadische Framework erklärt damit sowohl die Heterogenität autistischer Entwicklungswege als auch die wiederkehrenden Muster in Genexpression und neuronaler Organisation. Unterschiedliche genetische Ausgangsbedingungen können zu ähnlichen Phänotypen führen, weil sie auf gemeinsame Entwicklungsprogramme konvergieren. Umgekehrt können identische Varianten unterschiedliche Verläufe hervorrufen, weil epigenetische Modulationen und zeitliche Dynamiken die Umsetzung genetischer Signale verändern.⁴⁷

Neben den biologischen Implikationen hat das Framework auch theoretische und gesellschaftliche Bedeutung. Es unterstützt Perspektiven, die Autismus nicht als Defizit, sondern als Ausdruck neurobiologischer Diversität verstehen, und steht im Einklang mit neurodiversitätstheoretischen Ansätzen, die neurologische Unterschiede als Teil der menschlichen Variation begreifen.⁴⁸ Damit verbindet das Modell biologische Komplexität mit gesellschaftlicher Reflexion und trägt

⁴⁵F. Kyle Satterstrom u. a., „Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism“, *Nature Genetics* 52 (2020): 369–380, DOI: 10.1038/s41588-020-00703-0

⁴⁶Daniel H. Geschwind und Pat Levitt, „Autism Spectrum Disorders: Developmental Disconnection Syndromes“, *Current Opinion in Neurobiology* 17, Nr. 1 (2007): 103–111, DOI: 10.1016/j.conb.2007.01.009

⁴⁷L. Laurent u. a., „Environmental influences and DNA methylation in autism“, *Molecular Psychiatry* 24 (2019): 1655–1673, DOI: 10.1038/s41380-019-0380-y

⁴⁸Judy Singer, „Why Can't You Be Normal for Once in Your Life?“, in *Disability Discourse*, herausgegeben von Mairian Corker und Tom Shakespeare (Buckingham: Open University Press, 1999), 59–67

zu einem differenzierten Verständnis autistischer Identität bei.

Gleichzeitig zeigt die Analyse, dass zahlreiche Fragen offenbleiben. Die funktionelle Verknüpfung genetischer, epigenetischer und entwicklungsbiologischer Ebenen ist empirisch noch unzureichend verstanden. Zukünftige Forschung muss daher stärker auf multimodale Datensätze, longitudinale Designs und integrative analytische Modelle setzen, die Entwicklungsdynamiken explizit berücksichtigen. Organoid-Modelle, Einzelzell-Transkriptomik und epigenetische Profilierung bieten hierfür vielversprechende Ansätze.⁴⁹

Insgesamt zeigt sich, dass das triadische Framework nicht nur bestehende Befunde integriert, sondern auch eine Agenda für zukünftige Forschung formuliert. Es eröffnet neue Perspektiven für Diagnostik, Theorieentwicklung und gesellschaftliche Narrative und trägt zu einem Verständnis bei, das Autismus als komplexe, dynamische und vielfältige Form menschlicher Neuroentwicklung begreift.

Das triadische Modell ist damit nicht als abschließende Theorie zu verstehen, sondern als Ausgangspunkt für weitere empirische und theoretische Arbeiten, die die Komplexität autistischer Entwicklungswege in ihrer ganzen Tiefe erfassen wollen. Ein zentraler Schritt besteht darin, das Framework nicht nur beschreibend, sondern auch empirisch prüfbar zu machen. Die folgenden Vorhersagen formulieren daher konkrete Kriterien, anhand derer die Tragfähigkeit des Modells getestet werden kann.

8.1 Falsifizierbare Vorhersagen und empirische Prüfstrategien

Damit das triadische Genom-Regulations-Framework über eine integrative Beschreibung hinaus wissenschaftlich prüfbar wird, muss es Erwartungen formulieren, die durch Daten bestätigt oder widerlegt werden können. Im Folgenden werden Vorhersagen skizziert, die auf den Kernannahmen des Modells (Initiator-Modulator-Effektor) beruhen und sich mit geeigneten Studiendesigns empirisch testen lassen.

8.1.1 Vorhersage 1: Konvergenz auf geteilte Endpunkte trotz genetischer Diversität

Wenn unterschiedliche Initiator-Mutationen über gemeinsame Entwicklungsprogramme wirken, sollten genetisch heterogene Gruppen in Transkriptom- und Netzwerkdaten auf wiederkehrende Endpunkte konvergieren (z. B. stabile Co-Expression-Module, Signalweg-Cluster oder Zelltyp-Trajektorien). Falsifiziert wäre diese Vorhersage, wenn nach Kontrolle für Zelltyp, Entwicklungsstadium und technische Faktoren keine robusten, reproduzierbaren Endpunkt-Module erkennbar sind und die Profile weitgehend idiosynkratisch bleiben.

⁴⁹Paul Schuette u. a., „CHD8 haploinsufficiency alters brain development in human models“, *Nature Neuroscience* 23 (2020): 1197–1205, DOI: 10.1038/s41593-020-00710-1

8.1.2 Vorhersage 2: Systematische Kopplung von Initiator-Klassen an epigenetische Modulationsprofile

Das Modell erwartet, dass Initiator-Klassen (z. B. Chromatin-Modifier, synaptische Gene, Transkriptionsfaktoren) mit charakteristischen Modulationsmustern einhergehen, etwa in Chromatinzugänglichkeit (ATAC-seq), Histonmarkierungen oder DNA-Methylierung. Falsifiziert wäre diese Vorhersage, wenn epigenetische Profile in relevanten Zelltypen und Zeitfenstern keine initiator-klassenspezifischen Muster zeigen, sondern zufällig oder ohne erkennbare Struktur variieren.

8.1.3 Vorhersage 3: Zeitfenster-Spezifität als Hauptquelle phänotypischer Varianz

Wenn Entwicklungsprogramme als Effektoren fungieren, sollten Zeitpunkt und Dauer der Störung (Timing) den beobachtbaren Phänotyp wesentlich mitbestimmen. Das Framework erwartet daher, dass identische oder funktionell ähnliche Initiatoren je nach Entwicklungszeitfenster unterschiedliche, aber vorhersagbare Programmverschiebungen auslösen (z. B. in Proliferation, Migration, Synaptogenese). Falsifiziert wäre diese Vorhersage, wenn zeitlich hochaufgelöste Modelle (Organoide, Einzelzell-Zeitreihen) keine konsistenten Timing-Effekte zeigen und Phänotypen unabhängig vom Störzeitpunkt ähnlich ausfallen.

8.1.4 Vorhersage 4: Moderator-Effekte erklären variable Expressivität bei identischem Initiator

Wenn epigenetische Modulationen die Umsetzung genetischer Signale verstärken oder abschwächen, sollten in Kohorten mit identischem Initiator (z. B. wiederkehrende pathogene Varianten) Unterschiede in Epigenom und Transkriptom einen Teil der Varianz in neuronalen und klinischen Endpunkten erklären. Falsifiziert wäre diese Vorhersage, wenn trotz ausreichender Stichprobengröße und Kontrolle zentraler Confounder (Alter, Zelltyp, Batch) keine systematischen Moderator-Beiträge nachweisbar sind.

8.1.5 Vorhersage 5: Mehrschichtige Biomarker schlagen rein variantenzentrierte Modelle in der Prognose

Für prädiktive Aufgaben (z. B. Subtypisierung, Verlauf, Funktionsprofile) sollte ein mehrschichtiges Modell, das Initiator-Informationen mit epigenetischen und entwicklungsprogrammatischen Merkmalen kombiniert, eine höhere Vorhersageleistung erreichen als Sequenzdaten allein. Falsifiziert wäre diese Vorhersage, wenn multimodale Modelle nach strenger externer Validierung keine konsistente Verbesserung gegenüber variantenzentrierten Baselines zeigen.

Zusammen definieren diese Vorhersagen ein Testprogramm, das die Tragfähigkeit des Frameworks nicht an seiner Integrationsleistung, sondern an seiner empirischen Widerlegbarkeit misst.

Literatur

- Ben-Shalom, Roy u. a. „Opposing effects on NaV1.2 function underlie differences between SCN2A variants observed in autism and epilepsy“. *Nature Genetics* 50 (2018): 343–351. DOI: 10.1038/s41588-018-0103-5.
- Berkel, S. u. a. „Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder“. *Nature Genetics* 42 (2010): 489–491. DOI: 10.1038/ng.589.
- Cotney, Justin u. a. „The autism-associated chromatin modifier CHD8 regulates other autism risk genes during human neurodevelopment“. *Nature Communications* 6 (2015): 6404. DOI: 10.1038/ncomms7404.
- Geschwind, Daniel H. und Pat Levitt. „Autism Spectrum Disorders: Developmental Disconnection Syndromes“. *Current Opinion in Neurobiology* 17, Nr. 1 (2007): 103–111. DOI: 10.1016/j.conb.2007.01.009.
- Laurent, L. u. a. „Environmental influences and DNA methylation in autism“. *Molecular Psychiatry* 24 (2019): 1655–1673. DOI: 10.1038/s41380-019-0380-y.
- Leblond, C. S. u. a. „Meta-analysis of SHANK mutations in autism and intellectual disability“. *Molecular Psychiatry* 19 (2014): 1151–1158. DOI: 10.1038/mp.2013.142.
- Loke, Y. J. u. a. „The role of epigenetics in autism spectrum disorders“. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9 (2015): 351. DOI: 10.3389/fncel.2015.00351.
- Markenscoff-Papadimitriou, E. u. a. „POGZ promotes chromatin accessibility and neurogenesis“. *Cell Reports* 34 (2021): 110089. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110089.
- Milton, Damian. „On the Ontological Status of Autism: The 'Double Empathy Problem'“. *Autism* 17, Nr. 3 (2012): 1–8. DOI: 10.1177/1362361311434541.
- Ostrovsky, S. u. a. „ADNP regulates neural differentiation and chromatin structure“. *Nature Communications* 10 (2019): 1–14. DOI: 10.1038/s41467-019-11605-z.
- Sanders, Stephan J. u. a. „De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism“. *Nature* 485 (2012): 237–241. DOI: 10.1038/nature10945.
- Satterstrom, F. Kyle u. a. „Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism“. *Nature Genetics* 52 (2020): 369–380. DOI: 10.1038/s41588-020-00703-0.
- Schmeisser, M. J. u. a. „Autistic-like behaviours and hyperactivity in mice lacking SHANK2“. *Nature* 486 (2012): 256–260. DOI: 10.1038/nature11015.

- Schmidt, Rebecca J. u. a. „Genetic architecture of autism spectrum disorder“. *Nature Reviews Genetics* 20 (2019): 196–210. DOI: 10.1038/s41576-019-0126-0.
- Schuette, Paul u. a. „CHD8 haploinsufficiency alters brain development in human models“. *Nature Neuroscience* 23 (2020): 1197–1205. DOI: 10.1038/s41593-020-00710-1.
- Singer, Judy. „Why Can't You Be Normal for Once in Your Life?“ In *Disability Discourse*, hrsg. von Mairian Corker und Tom Shakespeare, 59–67. Buckingham: Open University Press, 1999.
- Walker, Nick. „Towards a Neuroqueer Future: An Introduction to Neuroqueer Theory“. In *Neuroqueer Horizons*, hrsg. von Melanie Yergeau u. a. San Francisco: Autonomous Press, 2021.
- Werling, Donna M. u. a. „An analytical framework for whole-genome sequence association studies and its implications for autism spectrum disorder“. *Nature Genetics* 51 (2019): 171–177. DOI: 10.1038/s41588-019-0420-7.