

Zusammenfassung

Schilddrüsenhormone, insbesondere Triiodthyronin (T3), sind zentrale Regulatoren der Thermogenese und des Energiestoffwechsels. Trotz intensiver Forschung bleiben die zugrunde liegenden Wirkmechanismen bislang unzureichend verstanden.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung chronischer T3-Wirkungen auf Thermoregulation und hepatischen Stoffwechsel. Kontinuierliche Messungen der Körperkerntemperatur in Kombination mit PET/CT-Bildgebung zeigten eine T3-abhängige Aktivierung thermogener Gewebe, während Multi-Omics-Analysen eine ausgeprägte metabolische Umprogrammierung der Leber offenbarten.

Die chronische T3-Behandlung führte unabhängig von der Umgebungstemperatur (10 °C, 23 °C, 30 °C) zu erhöhter Körpertemperatur, insbesondere während der Ruhephase. Außerdem stiegen Energieverbrauch und Nahrungsaufnahme.

Interessanterweise zeigte braunes Fettgewebe (BAT) keine maßgebliche Beteiligung an der beobachteten Temperaturerhöhung. Stattdessen identifizierte der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte PET/CT-UMAP-Workflow das weiße Fettgewebe (WAT) als relevanten Mediator der T3-induzierten Thermogenese. Dies wurde durch eine charakteristische Browning-Signatur des weißen Fettgewebes gestützt.

Multi-Omics-Daten zeigten unter Hyperthyreose eine markante Suppression von Glykogenmetabolismus, Glykolyse und Glukoneogenese. Parallel verlagerte sich der hepatische Energiemetabolismus zu Lipogenese und Cholesterinstoffwechsel.

Diese Umstellung des Leberstoffwechsels führte zu einer ausgeprägten metabolischen Inflexibilität, mit sinkenden Blutzuckerspiegeln unter Fasten und Anästhesie. Reduzierte hepatische Glykogenspeicher erwiesen sich als Hauptursache dieser Störungen. Zudem zeigte sich, dass die leberspezifische Hemmung der TR β -Signalübertragung die Glykogensynthese wiederherstellte und den fasteninduzierten Glukoseabfall verhinderte, was auf eine direkte hepatische Vermittlung hinweist.

Die Ergebnisse liefern neue mechanistische Einblicke in die T3-vermittelte Thermogenese und hepatische Glukosedysregulation. Letztere ist entscheidend für die Entwicklung leberselektiver Schilddrüsenhormonanaloga zur Therapie von Adipositas und Typ-2-Diabetes.