

2-Hydroxyglutarat als MR-spektroskopisch erfassbarer Prädiktor einer IDH-Mutation bei Gliomen

2-Hydroxyglutarate as an MR spectroscopic predictor of an IDH mutation in gliomas

Autorinnen/Autoren

Jochen Bauer¹ , Heiner N. Raum¹ , Harald Kugel¹ , Michael Mütter², Manoj Mannil^{1, 3}, Walter Heindel¹ 

Institute

- 1 Clinic for Radiology, University of Münster and University Hospital Münster, Münster, Germany
- 2 Department of Neurosurgery, University of Münster and University Hospital Münster, Münster, Germany
- 3 Institute for Diagnostic and Interventional Radiology, Caritas Hospital Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany

Schlüsselwörter

brain, MR-spectroscopy, technical aspects, tissue characterization, glioma, metabolism

eingereicht 28.11.2023

akzeptiert nach Revision 4.3.2024

Artikel online veröffentlicht 22.4.2024

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2024; 196: 1228–1235

DOI 10.1055/a-2285-4923

ISSN 1438-9029

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Jochen Bauer

Clinic for Radiology, University of Münster and University Hospital Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Germany

jochen.bauer@uni-muenster.de



English version at: <https://doi.org/10.1055/a-2285-4923>.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Das mutierte Enzym Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) 1 und 2 wurde in verschiedenen Tumorentitäten wie z. B. Gliomen nachgewiesen und kann α -Ketoglutarat in den Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG) konvertieren. Dieses neuroonkologisch bedeutsame Stoffwechselprodukt ist MR-spektroskopisch nachweisbar und eignet sich deshalb zur nichtinvasiven Gliomklassifizierung und Therapieüberwachung.

Methode Die vorliegende Arbeit gibt einen aktuellen Überblick über die Methodik und Relevanz der ¹H-MR-Spektroskopie (MRS) in der onkologischen Primär- und Verlaufsdagnostik von Gliomen. Anhand der verfügbaren Literatur werden die Möglichkeiten und Grenzen dieser MR-spektroskopischen Untersuchung beleuchtet.

Ergebnisse und Schlussfolgerung Die MRS kann durch den Nachweis von 2-HG prinzipiell eine nicht-invasive Alternative zur immunhistologischen Analyse bieten und so in einigen Fällen einen operativen Eingriff vermeiden. Neben einem angepassten und optimierten Untersuchungsprotokoll sind aber die individuellen in der Untersuchungsregion vorliegenden Messbedingungen von entscheidender Bedeutung. Aufgrund des inhärent kleinen Signals von 2-HG können ungünstige Messbedingungen die Nachweissicherheit beeinflussen.

Kernaussagen

- MR-Spektroskopie ermöglicht die nicht-invasive Detektion von 2-Hydroxyglutarat.
- Hiermit ist der Nachweis einer IDH-Mutation in Gliomen möglich.
- Besondere Bedeutung kommt der Wahl der MRS-Untersuchungsmethodik zu.
- Die Detektionssicherheit wird beeinflusst von Gliomgröße, nekrotischem Gewebe und den vorliegenden Messbedingungen.

Zitierweise

- Bauer J, Raum HN, Kugel H et al. 2-Hydroxyglutarate as an MR spectroscopic predictor of an IDH mutation in gliomas. Fortschr Röntgenstr 2024; 196: 1228–1235

ABSTRACT

Background The mutated enzyme isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 and 2 has been detected in various tumor entities such as gliomas and can convert α -ketoglutarate into the oncometabolite 2-hydroxyglutarate (2-HG). This neuro-oncologically significant metabolic product can be detected by MR spectroscopy and is therefore suitable for noninvasive glioma classification and therapy monitoring.

Method This paper provides an up-to-date overview of the methodology and relevance of ¹H-MR spectroscopy (MRS) in the oncological primary and follow-up diagnosis of gliomas.

The possibilities and limitations of this MR spectroscopic examination are evaluated on the basis of the available literature. **Results and Conclusion** By detecting 2-HG, MRS can in principle offer a noninvasive alternative to immunohistological analysis thus avoiding surgical intervention in some cases. However, in addition to an adapted and optimized examination protocol, the individual measurement conditions in the examination region are of decisive importance. Due to the inherently small signal of 2-HG, unfavorable measurement conditions can influence the reliability of detection.

Key Points

- MR spectroscopy enables the non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate.
- The measurement of this metabolite allows the detection of an IDH mutation in gliomas.
- The choice of MR examination method is particularly important.
- Detection reliability is influenced by glioma size, necrotic tissue and the existing measurement conditions.

Einleitung

Diffuse Gliome sind eine heterogene Gruppe infiltrativ wachsender hirneigener Tumore mit hoher krankheits- und behandlungsassoziierter Morbidität sowie Mortalität. Niedrig-maligne Formen weisen häufig Mutationen in den Genen auf, die für das Stoffwechsellenzym Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) kodieren [1]. IDH liegt in mehreren Isoformen vor und ist durch die Katalyse der Reaktion Isocitrat zu α -Ketoglutarat ein wichtiger Bestandteil des Citratzyklus. Tumor-assoziierte *Gain-of-function*-Mutationen verleihen dem Enzym die Fähigkeit, eine Umsetzung von α -Ketoglutarat zu 2-Hydroxyglutarat (2-HG) zu katalysieren [2, 3]. 2-HG reichert sich im Tumorgewebe an und hemmt Enzyme, die ein breites Spektrum von Zellfunktionen steuern [4]. Im Vergleich zu Gliomen ohne IDH-Mutationen weisen IDH-mutierte Gliome eine andere molekulare Pathogenese mit günstigerer Prognose auf [5, 6, 7, 8]. In Gliomen wurde die Isoform 1 (IDH1) bisher nur im Zytoplasma und IDH2 in den Mitochondrien detektiert [9].

Die Analyse und Einbeziehung solcher genetischer und molekularer Marker wie des IDH-Status ist in neuroonkologischen Tumorboards heute Standard, insbesondere an onkologischen Spitzenzentren. Diese Übersichtsarbeit beschreibt die Bedeutung des MR-spektroskopisch nachweisbaren Metaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG), der im Rahmen der neuroonkologischen Diagnostik in Ergänzung der molekularen Pathologie bei Gliomen auf das Vorliegen einer IDH-Mutation hinweist, auch wenn seine zuverlässige Detektion und Quantifizierung eine methodische Herausforderung darstellt. Hierzu wurden repräsentative Arbeiten anhand einer Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, SCOPUS und WEB of SCIENCE unter Verwendung folgender Schlagwörter und Suchoperatoren ausgewählt: Glioma AND (2-Hydroxyglutarate OR 2-HG OR 2HG) AND (MRS OR MR spectroscopy), mit eigenen Untersuchungen und Messungen ergänzt und in dieser narrativen Übersicht zusammengefasst.

Protonen-MR-Spektroskopie (^1H -MRS) und spektrale Charakteristik von 2-Hydroxyglutarat

Die Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (^1H -MRS oder MRS) ist eine nicht-invasive Methode, die die Quantifizierung der Konzentration bekannter Metaboliten wie Trimethylamin-haltige

Metaboliten – meist als Cholin (Cho bzw. totales Cho/tCho) zusammengefasst –, N-Acetyl-Aspartat (NAA oder totales NAA/tNAA, zusammengefasst mit N-Acetyl-Aspartat-Glutamat), Laktat und myo-Inositol erlaubt, und damit Aussagen bezüglich Proliferation, neuronaler Integrität oder Energiestoffwechsel (aerob/anaerob) von intrakraniellen Geweben ermöglicht. Diese Informationen erweitern und ergänzen die klassische Bildgebung bei unklaren Hirnläsionen und können wertvolle Informationen liefern.

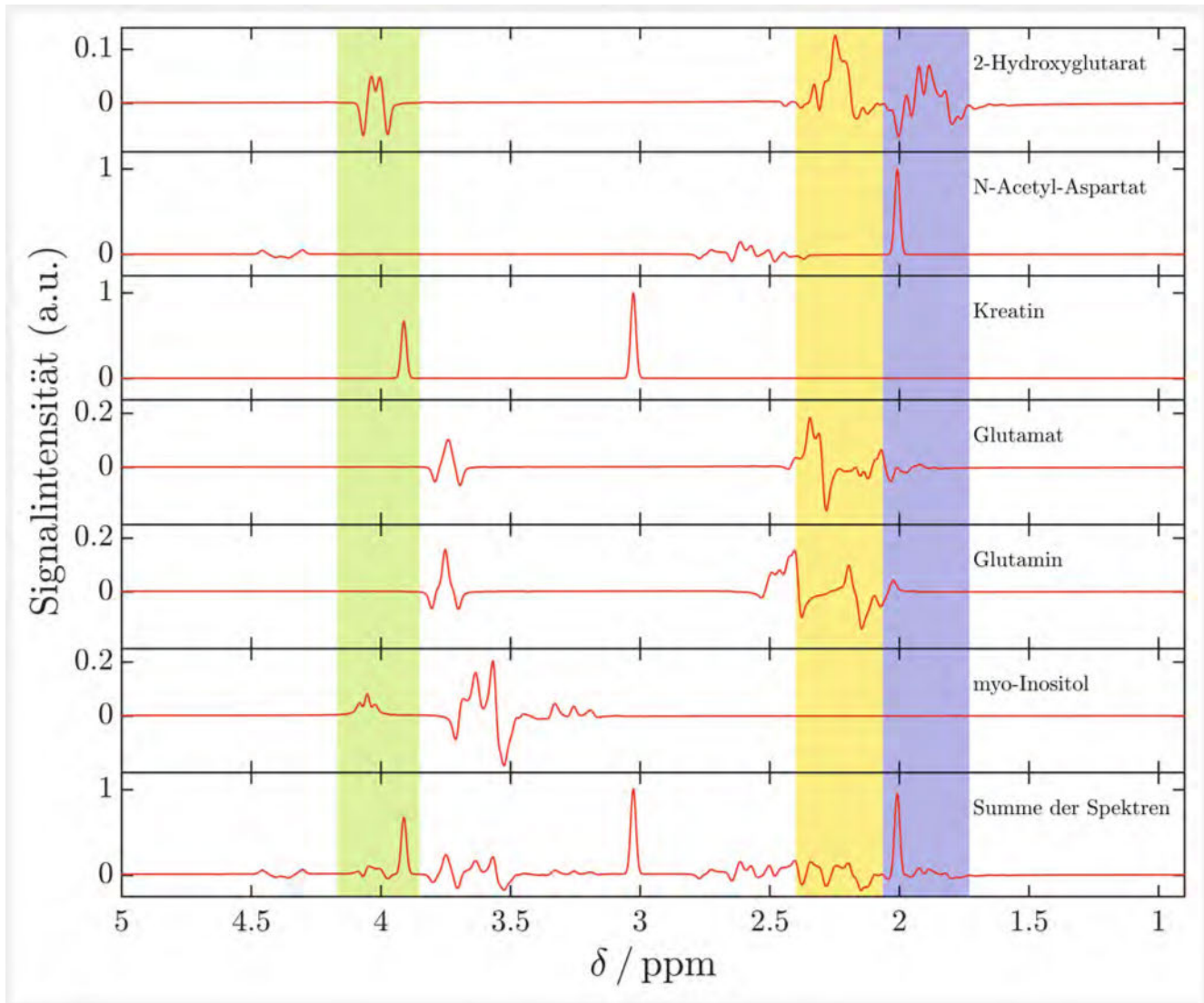
2-Hydroxyglutarat oder auch 2-Hydroxyglutarsäure besitzt ein skalar-gekoppeltes Spin-System mit 5 sich nicht austauschenden Wasserstoff-Protonen. Hieraus ergibt sich im NMR-Spektrum ein komplex aufgespaltenes Resonanzmuster bestehend aus drei Multipletts mit chemischen Verschiebungen von ca. 4,02 ppm, 2,25 ppm und 1,9 ppm [10]. Im Spektrum zeigt sich wegen der Aufspaltung (Multiplizität) und Entwicklung der Kopplung eine nur geringe Peakhöhe. Zudem kommt es im *in-vivo*-Spektrum zu Überlagerungen und Überlappungen mit den Signalen von Metaboliten mit ähnlicher chemischer Verschiebung wie NAA (Singulett bei 2,01 ppm), Glutamin und Glutamat (Multipletts zwischen 2,0 ppm bis 2,4 ppm), Kreatin (Singulett bei 3,9 ppm) und myo-Inositol (Tripletts bei 4,1 ppm) [11]. In **Abb. 1** sind die erwähnten Metaboliten simuliert und verdeutlichen die Schwierigkeit einer robusten, isolierten Detektion von 2-HG.

Prinzipiell können alle drei Resonanzen von 2-HG zur Detektion herangezogen werden. Durch die spektrale Nähe zu Wasser (4,7 ppm), das im menschlichen Gehirn in einer etwa 10.000-fach höheren Konzentration vorkommt und daher messtechnisch und durch Nachverarbeitungsmaßnahmen unterdrückt werden muss, ist die 2-HG-Resonanz bei 4,02 ppm nur bedingt geeignet. Ebenso maskiert die in der Regel sehr prominente NAA-Resonanz das Multiplett bei 1,9 ppm. Das Multiplett bei 2,25 ppm liefert den größten Signalbeitrag und wird deshalb meist zur Quantifizierung herangezogen.

Je nach MRS-Akquisitionsmethode werden 2-HG-Konzentrationen bis zu 14 mM berichtet [12], wobei festgestellt wurde, dass Gliome mit einer IDH2-Mutation mehr 2-HG anreichern als solche mit IDH1-Mutation [13, 14].

MR-spektroskopischer Nachweis von 2-HG

Neben der Einzel-Volumen-Spektroskopie (*Single Voxel Spectroscopy*, SVS), die einen Einblick in den Metabolismus in einem kleinen quaderförmigen Volumen zulässt, sind auch Multivoxeltechniken wie

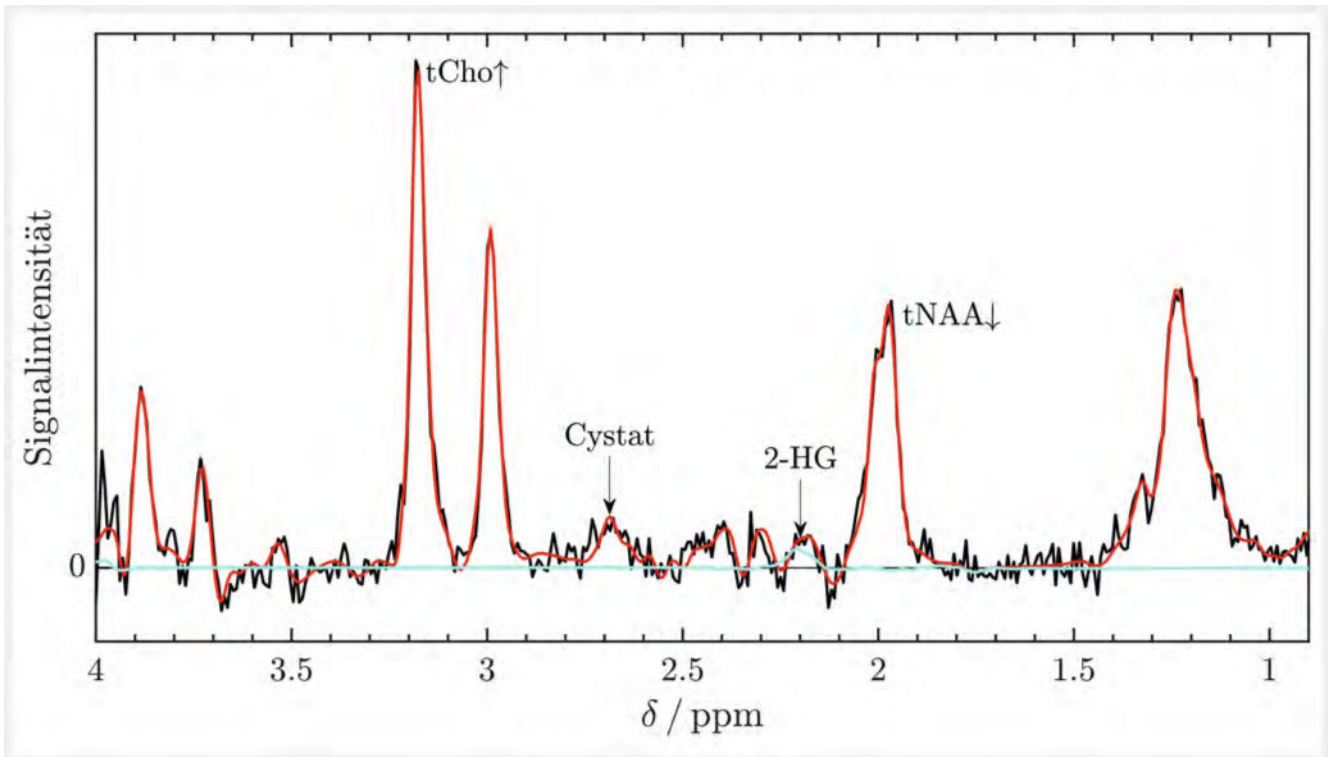


► **Abb. 1** Simulation von 2-HG und der Überlappungsresonanzen einiger Metaboliten. Simuliert wurde eine PRESS-Sequenz mit $TE_1 = 32$ ms, $TE_2 = 65$ ms [10]. Farblich markiert sind die Überlappungsfrequenzen zu erkennen, wodurch es im in-vivo-Spektrum zu einer Überlagerung mit den dargestellten, teils prominenteren Metaboliten kommt. In der Simulation nicht berücksichtigt sind die in der Praxis auftretenden deutlich größeren Linienbreiten (Full Width at Half Maximum, FWHM) der Resonanzpeaks aufgrund des typischerweise unperfekten Shims des Messvolumens. Zu beachten ist die unterschiedliche Skalierung der Einzelspektren. Im Summenspektrum (unten) sind die realen Intensitätsverhältnisse verdeutlicht. Aufgrund der in-vivo vorliegenden Konzentrationen sind die überlappenden Metabolitenpeaks in der Regel nochmals höher als die 2-HG-Signalintensität.

die spektroskopische Bildgebung (*Chemical Shift Imaging*, CSI oder *MR Spectroscopic Imaging*, MRSI) möglich. Typische Voxelvolumina der SVS betragen ca. $1\text{--}8\text{ cm}^3$ und können je nach erforderlichem Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) in etwa 3–5 min gemessen werden. Im Gegensatz hierzu wird bei der spektroskopischen Bildgebung eine gesamte Matrix (2D oder 3D) von beispielsweise 1 cm^3 großen Voxeln akquiriert, für die ein großes Gesamtvolumen von bis zu 300 cm^3 im Hirn selektiert und angeregt wird. Die notwendigen Phasenkodierschritte bedingen eine deutlich längere Messzeit, außerdem kann das B_0 -Feld bei solch großem Gesamtvolumen schlechter geschimmt werden, was vor allem die Wasserunterdrückung erschwert. Die mit der spektroskopischen Bildgebung gewonnenen räumlichen Zusatzinformationen können als sogenann-

te Metaboliten-Karten – meist als Metabolitenverhältnisse – veranschaulicht und einem anatomischen Bild überlagert werden. Für die Bestimmung der Absolutkonzentration detektierbarer Metaboliten ist die SVS aufgrund der messtechnisch bedingt typischerweise höheren spektralen Auflösung und leichteren Aufnahme von Referenzsignalen besser geeignet. Vorgeschlagene technisch aufwändige MRSI-Methoden wie der Einsatz spezifischer Auslesetechniken mit Akquisitionszeiten von fast 16 min [15] sind für den Einsatz in der klinischen Routine eher bedingt geeignet.

Eine im klinischen Alltag gebräuchliche Akquisitionsmethode ist die *Point Resolved Spectroscopy Sequence* (PRESS) [16, 17]. Wegen der Möglichkeit sehr kurze Echozeiten realisieren zu können, wird häufig auch *STimulated Echo Acquisition Mode* (STEAM) [18]



► **Abb. 2** In-vivo-Spektrum eines Oligodendroglioms nach Strahlentherapie und Chemotherapie akquiriert bei 3 Tesla mit PRESS, TE = 97 ms (TE1 = 32 ms, TE2 = 65 ms). Zusätzlich zur 2-HG-Detektion zeigt sich die typische tNAA-Abnahme und tCho-Zunahme. Das große Signal bei etwa 1,2 ppm ist ein Lipidsignal. In cyan ist das angefittete Basisdatensignal von 2-HG dargestellt. Die kenntlich gemachte Resonanz von Cystathionin (Cystat) deutet auf eine 1p/19q-Kodeletion hin [24].

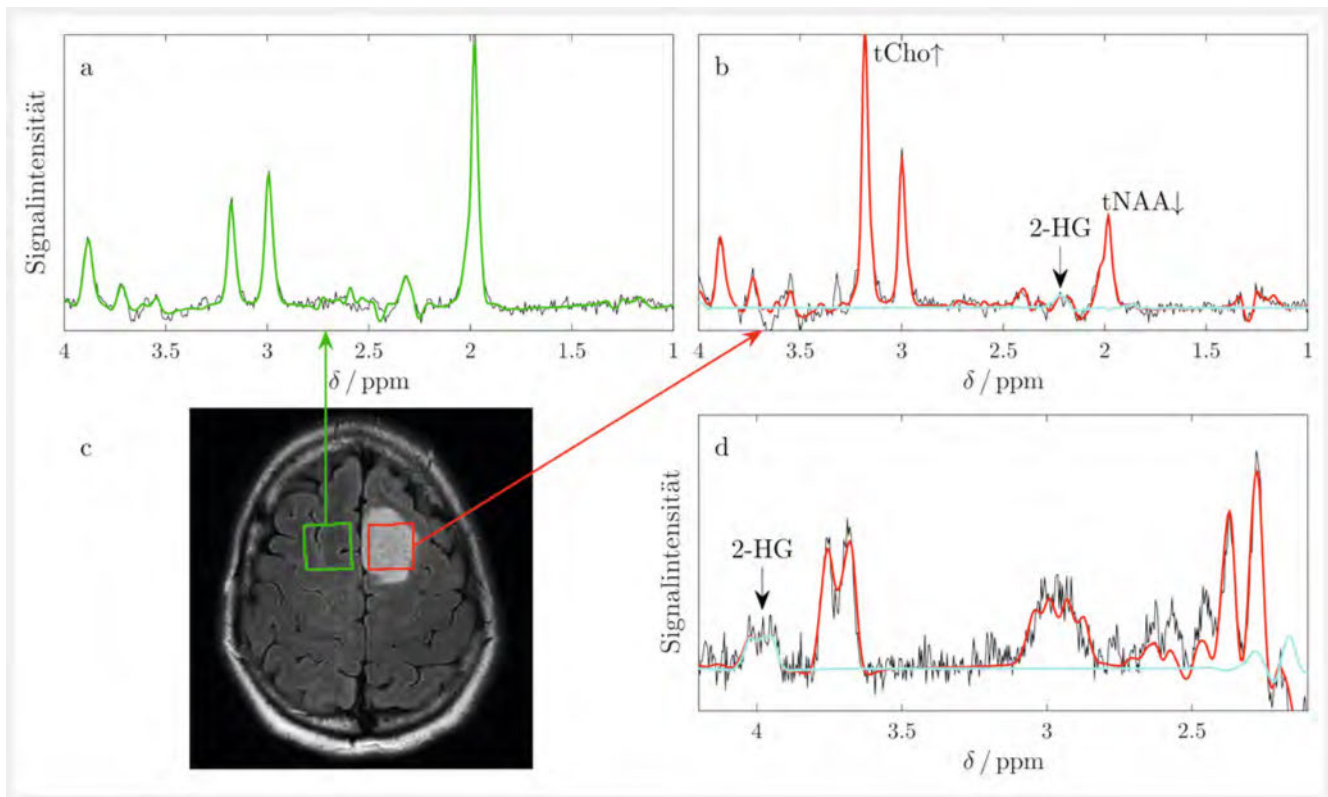
verwendet, dessen Signalintensität jedoch nur halb so hoch wie bei PRESS ist. Das Problem der chemischen Versetzungsartefakte (*Chemical Shift Displacement, CSD*) bei der Lokalisation der Messvolumina kann durch den Einsatz adiabatischer Refokussierungspulse, wie in der *semi-Localized by Adiabatic SElective Refocusing-Sequence* (sLASER oder semi-LASER) [19], vermindert werden.

Eine besondere Bedeutung kommt bei allen Akquisitionsmethoden die Wahl der Echozeit TE zu. Zu 2-HG finden sich in der Literatur sowohl Untersuchungen mit kurzer [20, 21, 22] als auch mit langer TE [23]. Eine optimierte PRESS-Version wurde durch Choi *et al.* [10] vorgeschlagen. Durch eine numerische Simulation und anschließende Phantommessungen wurden die Zeiten zwischen den Hochfrequenzpulsen optimiert. Bei einer gesamten TE von 97 ms, zusammengesetzt aus 32 ms (TE1, zwischen erstem und zweitem HF-Puls) und 65 ms (TE2, zwischen zweitem und drittem Puls), konnte so eine sehr gute Detektierbarkeit erreicht werden. ► **Abb. 2** zeigt ein Spektrum, welches mit einer nach diesen Vorgaben modifizierten PRESS erhoben wurde.

Insgesamt erscheint die Anwendung längerer Echozeiten zu zuverlässigeren Ergebnissen zu führen. Suh *et al.* [12] zeigten eine höhere Falsch-Positiv-Rate und damit eine schlechtere diagnostische Performanz für Untersuchungen mit kurzer TE. Ein Grund dafür kann sein, dass sich bei langen Echozeiten überlappende Metaboliten wie Glutamat und Glutamin, bedingt durch die unterschiedliche Entwicklung ihrer skalaren Kopplungsmuster (J-Kopplung) von dem Muster der 2-HG-Resonanz bei 2,25 ppm besser differenzieren lassen.

Die Mescher-Garwood-Methode (MEGA) [25] greift das Problem der Überlappung von Metabolitensignalen mit ähnlicher chemischer Verschiebung auf und wird als MEGA-PRESS und auch MEGA-sLASER verwendet. Bei 2-HG erfolgt ein frequenzselektiver Sättigungspuls (ON) auf die funktionelle Gruppe bei 1,9 ppm. Hierdurch kann die skalare Kopplung zu der funktionellen Gruppe bei 4,02 ppm refokussiert werden (sogenannte Editierung). In einem zweiten Experiment erfolgt ein gleichartiger frequenzselektiver Puls (OFF) in einem nicht relevanten Frequenzbereich, das Signal bei 4,02 ppm bleibt hierbei unverändert. Durch Subtraktion erhält man im Idealfall ein Differenzspektrum ohne die nicht editierten bzw. nicht skalar gekoppelten Resonanzgruppen (im Idealfall durch Subtraktion eliminiert). Diese Methode ist jedoch wesentlich anfälliger auf wechselnde und inhomogene Messbedingungen wie beispielsweise B_0 -Inhomogenitäten oder Frequenzdrifts, die unter klinischen Untersuchungsbedingungen vorkommen. Zudem muss hierfür wegen geringerer Sensitivität eine längere Aquisitionszeit und ein größeres Messvolumen eingeplant werden. Eine Untersuchung von 2-HG mit sLASER im Vergleich zu MEGA-sLASER an einem 7 Tesla-System ergab, dass die klassische, nicht-editierende Akquisitionstechnik die robustere und damit im klinischen Einsatz geeignetere Methode [26] ist. Bei 3 Tesla konnte Branzoli *et al.* [27] allerdings eine bessere Detektionsgüte für den Einsatz der MEGA-PRESS verglichen mit PRESS zeigen.

► **Abb. 3** zeigt die Detektion eines niedriggradigen Astrozytoms mit der PRESS- und mit der MEGA-PRESS-Methode. Hier ist ersichtlich, dass das optimierte PRESS-Spektrum zusätzliche Infor-



► **Abb. 3** MR-Spektroskopie (3 Tesla) eines niedriggradigen, therapie-naiven Glioms (rot) und der kontralateralen Seite (grün). Immunhistochemisch wurde ein Astrozytom, IDH-mutiert, Grad 2 bestätigt. **a** kontralaterales PRESS-Spektrum ($TE_1 = 32$ ms, $TE_2 = 65$ ms, $(2 \times 2 \times 2)$ cm³) und **b** Gliom-Spektrum mit erhöhtem tCho, 2-HG und erniedrigtem tNAA. Die PRESS-Spektren wurden anhand der Kreatin-Peakfläche bei ca. 3 ppm skaliert. **c** Anatomische Lage der VOI-Lokalisation auf transversalem FLAIR-Bild (Field of View 154 mm x 163 mm). **d** Korrespondierendes Gliom-MEGA-PRESS-Spektrum ($(3 \times 3 \times 3)$ cm³, $TE = 68$ ms, MEGA-Puls mit 85 Hz Bandbreite, ON = 1,89 ppm, OFF = 7,46 ppm). Die angefitzten 2-HG-Basisdaten sind jeweils in cyan dargestellt.

mationen über relevante Metabolite wie Cholin, Kreatin und NAA liefert, welche im MEGA-PRESS-Differenz-Spektrum eliminiert sind. Es besteht jedoch die Möglichkeit, das OFF-Spektrum ohne entkoppelnden Puls diesbezüglich zu analysieren.

Quantifizierung

Für eine qualitative Beurteilung von 2-HG reicht der Nachweis der typischen Peaks oft aus. Um die 2-HG-Konzentration zu quantifizieren, sind weitere Schritte nötig. In der Regel wird hierfür eine Referenz mit einer bekannten Konzentration im Spektrum benötigt, wobei als Referenzsignal Kreatin oder Wasser in Frage kommen. Durch die Verhältnisbildung zu Kreatin, das als konstant angenommen wird, werden Akquisitions- und Gerätevariablen wie beispielsweise Verstärkungsfaktoren herausgekürzt, zusätzliche Messungen sind nicht nötig. Allerdings ist eine Abschätzung der absoluten Konzentration nur eingeschränkt möglich, da sich tatsächlich die Kreatin-Konzentration zwischen weißer und grauer Substanz stark unterscheidet [28] und bei Gliomen und anderen Läsionen erheblich variieren kann [29].

Bei der Verwendung von Gewebewasser als interne Referenz [30] muss hingegen ein zusätzliches Vergleichsspektrum ohne Wasserunterdrückung aufgenommen werden. Die Bestimmung

der Wasserkonzentration im Voxel kann über die Segmentierung von anatomischen Aufnahmen in graue und weiße Substanz und Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) und die Hinzunahme von gewebspezifischen Parametern erfolgen [31]. Bei Raumforderungen oder Läsionen ist die Genauigkeit dieser Methode eingeschränkt, wenn der Wassergehalt des Gewebes unsicher ist. In diesem Fall kann die Wasserkonzentration auch über eine protonendichtegewichtete Aufnahme abgeschätzt werden, indem die mittlere Signalintensität der Voxel im Gewebe mit der des CSF verglichen wird, dessen MR-sichtbare Wasserkonzentration (97 %) bekannt ist [32]. Der Einfluss unterschiedlicher Relaxationseffekte kann vor allem bei intermediären oder langen Echozeiten zu Unsicherheiten führen, wenn die gewebspezifischen transversalen Relaxationszeiten nicht bekannt sind. Dieser Problematik kann durch eine zusätzliche T2-Messung und nachfolgender Relaxationskorrektur begegnet werden. Außerdem hängt die ermittelte Metabolitenkonzentration über die Wasserreferenzierung unter Umständen auch von der Pulssequenz des Herstellers ab [33], was bei der Verhältnisbildung mittels Kreatin nicht beobachtet wurde [34].

Die Verarbeitung und Quantifizierung der gemessenen Spektren erfolgt üblicherweise mit Hilfe Software-basierter Methoden im Zeit- oder Frequenzbereich und kann neben der Fourier-Transformation Signalverarbeitungsschritte wie Wirbelstromkorrektur,

numerische Restwasserunterdrückung, Frequenz- und Phasenkorrektur, Apodisierung, Zero-filling und Basislinienkorrektur beinhalten [35]. Ein passend zu den Akquisitionsparametern simulierter oder *in-vitro* gemessener sogenannter Basisdatensatz, der alle relevanten Metaboliten enthält wird an das *in-vivo*-Spektrum angepasst. Als Maß für die Güte eines Fits haben sich die relativen Cramér-Rao-Untergrenzen (*Cramér-Rao-Lower-Bounds*, CRLB) etabliert.

Um im Sinne einer diagnostischen Zusatzinformation lediglich eine IDH-Mutation durch die Detektion von 2-HG nachzuweisen, ist eine sichere Detektion ausreichend. Wesentlich anspruchsvoller ist eine Quantifizierung zur longitudinalen Beobachtung der 2-HG-Konzentration im Rahmen einer Therapieüberwachung. Hierzu ist eine möglichst gleichbleibende Datenqualität erforderlich, um die Detektion auch kleiner Konzentrationsänderungen zu ermöglichen. Choi *et al.* [36] konnten in Oligodendrogliomen eine schnelle 2-HG-Konzentrationsabnahme als Reaktion auf eine Chemotherapie nachweisen, während die Abnahme der 2-HG-Konzentration in Astrozytomen langsamer verlief. Der medikamentöse Einsatz von IDH-Inhibitoren zur Tumortherapie konnte von Di Stefano *et al.* [37] über die 2-HG-Konzentrationsdynamik erfolgreich verfolgt werden.

Detektionssicherheit

Da bei der Nachverarbeitung der MRS-Daten meist die gesamten Signalbearbeitungs- und Quantifizierungsschritte durchlaufen werden, eignet sich für eine sichere Detektion die Festlegung eines unteren Grenzwertes (Cut-off). Je nach Untersuchung und Akquisitionssequenz werden Konzentrationen zwischen 0,897 mM [21] und 1,8 mM hierfür berichtet [22] bzw. als Verhältnis zu Kreatin ein Wert von 0,11 [38].

Suh *et al.* [12] berichten in einer Meta-Analyse aus 14 wissenschaftlichen Publikationen mit insgesamt 460 therapie-naiven Patienten von einer gepoolten Sensitivität der spektroskopischen Detektion von 2-HG von 95 % (95 % Konfidenzintervall KI, 85–98 %) bei einer Spezifität von 91 % (95 % KI, 83–96 %). Zu beachten ist hierbei, dass die Detektionssicherheit bei bereits chemotherapeutisch oder neurochirurgisch behandelten Patienten deutlich verringert ist. In einer kürzlich erschienen Studie zeigten Di Stefano *et al.* [37] eine Abnahme der Sensitivität von 95 % auf 62 % in behandelten Patienten – bedingt durch kleinere Tumorumfänge und damit einer ungünstigen Voxelabdeckung (Partialvolumeneffekt).

De la Fuente *et al.* [39] konnten für PRESS einen Zusammenhang der Sensitivität für die 2-HG-Detektion mit dem Voxelvolumen zeigen. Für Volumina < 3,4 mL konnte nur in 8 % der Messungen (2 von 24) spektroskopisch 2-HG in Patienten mit IDH-mutierten Gliomen nachgewiesen werden, für Volumina ≥ 8 mL dagegen in 20 von 22 (91 %) Fällen. Die Arbeit von Di Stefano *et al.* [37] unterstreicht dies mit einem hochsignifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$) der 2-HG-Detektion mit MEGA-PRESS und der erreichten Voxelabdeckung.

Verglichen mit einem immunhistochemischen Nachweis bzw. einer genomischen Sequenzierung berichten Suh *et al.* [40] von einer Falsch-Positiv-Rate der 2-HG Detektion von 21 % in Glioblast-

tomen. Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang von nekrotischem Gewebe im Untersuchungsvolumen und der Falsch-Positiv-Rate. Durch die hohe Konzentration an Lipiden in diesem Gewebe zeigen sich Signale zwischen 2,0 ppm und 2,9 ppm, die die 2-HG-Resonanz bei 2,25 ppm vortäuschen können. Durch den Einsatz von Editierungstechniken (MEGA) lässt sich dies vermeiden, wie Branzoli *et al.* [27] zeigen konnten. Sowohl für den Nachweis als auch für die Bestimmung der Konzentration von 2-HG (verglichen mit analytisch bestimmten Konzentrationen per Gaschromatografie mit Massenspektrometrie-Kopplung) zeigte sich die MEGA-PRESS als höher performante Akquisitionsmethode.

Klinische Bedeutung

Die 2021 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlichte neue Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems integriert verstärkt molekulargenetische Veränderungen. Dem Nachweis von Mutationen in den Genen der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) und des chromosomalen Verlustes der Arme 1p und 19q kommt hierbei die entscheidendste Bedeutung zu [1]. Üblicherweise wird eine IDH-Mutation über eine neuropathologische Aufarbeitung des im Rahmen einer Biopsie oder einer mikrochirurgischen Resektion gewonnenen Tumorgewebes nachgewiesen. Ein verlässlicher spektroskopischer Nachweis von 2-HG könnte diagnostische und prognostische Erstinformation liefern. Dies gilt insbesondere für die Situation der Differenzierung zwischen unspezifischen inzidentellen Hirnläsionen und IDH-mutierten Gliomen. Schließlich muss bei hochgradigem Verdacht auf ein IDH-mutiertes Gliom eine operative Resektion oder, falls aus funktionellen Gründen nicht möglich, eine Biopsie angestrebt und bei Tumornachweis eine Behandlung eingeleitet werden [41].

Darüber hinaus gibt es Arbeiten, die Konzentrationsdynamiken von 2-HG im Rahmen des Monitoring laufender Tumortherapien untersuchen [42]. Diese Form der Therapieüberwachung kann insbesondere für zukünftige molekulare Therapien mit IDH-Inhibitoren hochrelevant sein [43]. Eine verlässliche Detektion und Quantifizierung erfordert jedoch methodische Vorerfahrung, sodass dieses Verfahren eher von Einrichtungen mit entsprechenden Spektroskopiekenntnissen realisiert werden kann.

Differenzialdiagnostisch ist zu beachten, dass 2-HG auch bei der sehr seltenen angeborenen 2-Hydroxyglutarazidurie auftritt [44]. Hierbei ist eine massiv erhöhte 2-HG-Konzentration im Urin und im Liquor beobachtet worden [45].

Zusammenfassung und Ausblick

Durch den MR-spektroskopischen Nachweis und die Quantifizierung der 2-Hydroxyglutaratsäure steht der Radiologie bei hirneigenen Tumoren eine effektive Methode zur Verfügung, um die morphologischen Charakteristika aus der MR-Bildgebung um relevante metabolische Informationen zu erweitern. Mit akzeptablen Akquisitionszeiten für eine Einzelvolumen-MR-Spektroskopie können Zusatzinformationen generiert werden, welche sowohl den diagnostischen Ablauf als auch die prognostische Beratung von Patienten mit bisher unklaren Hirnläsionen erleichtern können [43]. Aufgrund des recht kleinen und aufgespaltenen MRS-Signals von

2-HG sind entsprechend hohe Anforderungen an die Qualität der Daten wie ein guter Shim und ein adäquates SNR erforderlich. Dies ist unter klinischen Bedingungen nicht immer gegeben. Insbesondere die Messung bereits vorbehandelter Gliome gestaltet sich auf Grund von nekrotischem Gewebe, großen Suszeptibilitätsdifferenzen, Liquor im Resektionsvolumen oder auch einem zu kleinen (Rest-) Tumorvolumen als anspruchsvoll und teilweise nicht möglich. Editierungstechniken (MEGA) erlauben eine gezielte Adaption an das Resonanz- und Kopplungsmuster des Metaboliten und erscheinen somit – verglichen mit nicht-Editierungsverfahren – als die spezifischere Methode, speziell bei einer Feldstärke von 3 Tesla. Allerdings ist diese Technik – wie bereits erwähnt – aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegenüber inhomogenen Messbedingungen und auch der Notwendigkeit längerer Akquisitionszeiten und größerer Messvolumina nicht ohne Einschränkungen vorzuziehen. Die wesentliche Herausforderung bei der spektroskopischen Messung von 2-HG ist ein gut an die klinische Fragestellung und die vorliegenden Messbedingungen adaptiertes Protokoll, sowie eine kompetente Datennachverarbeitung und -quantifizierung.

Mit einem hochsignifikanten Zusammenhang von Cystathionin (Cystat) und einer 1p/19q-Kodeletion in IDH-mutierten Gliomen konnte Branzoli *et al.* [24] auf einen weiteren, möglicherweise onkologisch bedeutsamen Metaboliten aufmerksam machen. Somit könnte die MR-spektroskopische Differenzierung durch 2-HG (IDH-Mutation vs. IDH-Wildtyp) zukünftig um ein zusätzliches, in der WHO-Klassifizierung definiertes Unterscheidungskriterium (1p/19q-Kodeletion vs. 1p/19q intakt) erweitert werden. Die hierdurch mögliche, nicht-invasive Abgrenzung eines IDH-mutierten Oligodendroglioms von einem IDH-mutierten Astrozytom zeigt erneut das große Potenzial der MR-Spektroskopie als „virtuelles“ Biopsieverfahren auf. Aus ► **Abb. 2** ist die Lage der detektierbaren Cystathionin-Resonanz ersichtlich. Damit kann das in diesem Fall durch eine neuropathologische Aufarbeitung identifizierte Oligodendrogliom auch MR-spektroskopisch bestätigt werden.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Louis DN, Perry A, Wesseling P *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro-Oncology* 2021; 23: 1231–1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
- [2] Dang L, White DW, Gross S *et al.* Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009; 462: 739–744. doi:10.1038/nature08617
- [3] Ward PS, Patel J, Wise DR *et al.* The Common Feature of Leukemia-Associated IDH1 and IDH2 Mutations Is a Neomorphic Enzyme Activity Converting α -Ketoglutarate to 2-Hydroxyglutarate. *Cancer Cell* 2010; 17: 225–234. doi:10.1016/j.ccr.2010.01.020
- [4] Xu W, Yang H, Liu Y *et al.* Oncometabolite 2-Hydroxyglutarate Is a Competitive Inhibitor of α -Ketoglutarate-Dependent Dioxygenases. *Cancer Cell* 2011; 19: 17–30. doi:10.1016/j.ccr.2010.12.014
- [5] Cancer Genome Atlas Research Network. Brat DJ, Verhaak RG *et al.* Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 2481–2498. doi:10.1056/NEJMoa1402121
- [6] Losman JA, Kaelin WG. What a difference a hydroxyl makes: mutant IDH, (R)-2-hydroxyglutarate, and cancer. *Genes & Development* 2013; 27: 836–852. doi:10.1101/gad.217406.113
- [7] Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K *et al.* Identification of a CpG Island Methylator Phenotype that Defines a Distinct Subgroup of Glioma. *Cancer Cell* 2010; 17: 510–522. doi:10.1016/j.ccr.2010.03.017
- [8] Turcan S, Rohle D, Goenka A *et al.* IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 2012; 483: 479–483. doi:10.1038/nature10866
- [9] Yen KE, Bittinger MA, Su SM *et al.* Cancer-associated IDH mutations: Biomarker and therapeutic opportunities. *Oncogene* 2010; 29: 6409–6417. doi:10.1038/onc.2010.444
- [10] Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ *et al.* 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nature Medicine* 2012; 18: 624–629. doi:10.1038/nm.2682
- [11] Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR in Biomedicine* 2000; 13: 129–153
- [12] Suh CH, Kim HS, Jung SC *et al.* 2-Hydroxyglutarate MR spectroscopy for prediction of isocitrate dehydrogenase mutant glioma: A systemic review and meta-analysis using individual patient data. *Neuro-Oncology* 2018; 20: 1573–1583. doi:10.1093/neuonc/now113
- [13] Berrington A, Voets NL, Larkin SJ *et al.* A comparison of 2-hydroxyglutarate detection at 3 and 7 T with long-TE semi-LASER. *NMR in Biomedicine* 2018; 31: e3886. doi:10.1002/nbm.3886
- [14] Shen X, Voets N, Larkin S *et al.* A Noninvasive Comparison Study between Human Gliomas with IDH1 and IDH2 Mutations by MR Spectroscopy. *Metabolites* 2019; 9: 35. doi:10.3390/metabo9020035
- [15] An Z, Tiwari V, Baxter J *et al.* 3 D high-resolution imaging of 2-hydroxyglutarate in glioma patients using DRAG-EPSI at 3 T in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine* 2019; 81: 795–802. doi:10.1002/mrm.27482
- [16] Bottomley P. Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. *Ann NY Acad Sci* 1987; 508: 333–348. doi:10.1111/j.1749-6632.1987.tb32915.x
- [17] Ordidge R, Bendall M, Gordon R *et al.* Volume selection for in vivo biological spectroscopy. In: *Magnetic Resonance in Biology and Medicine* New Delhi: Tata McGraw-Hill; 1985: 387–397
- [18] Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W. Localized proton spectroscopy using stimulated echoes. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1987; 72: 502–508. doi:10.1016/0022-2364(87)90154-5
- [19] Scheenen TWJ, Klomp DWJ, Wijnen JP *et al.* Short echo time 1H-MRSI of the human brain at 3 T with minimal chemical shift displacement errors using adiabatic refocusing pulses. *Magnetic Resonance in Medicine* 2008; 59: 1–6. doi:10.1002/mrm.21302
- [20] Pope WB, Prins RM, Albert Thomas M *et al.* Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate and other metabolites in IDH1 mutant glioma patients using magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Neuro-Oncology* 2012; 107: 197–205. doi:10.1007/s11060-011-0737-8
- [21] Natsumeda M, Motohashi K, Igarashi H *et al.* Reliable diagnosis of IDH-mutant glioblastoma by 2-hydroxyglutarate detection: a study by 3-T magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurgical Review* 2018; 41: 641–647. doi:10.1007/s10143-017-0908-y
- [22] Nagashima H, Tanaka K, Sasayama T *et al.* Diagnostic value of glutamate with 2-hydroxyglutarate in magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma. *Neuro-Oncology* 2016; 18: now090. doi:10.1093/neuonc/now090
- [23] Emir UE, Larkin SJ, De Pennington N *et al.* Noninvasive quantification of 2-hydroxyglutarate in human gliomas with IDH1 and IDH2 mutations. *Cancer Research* 2016; 76: 43–49. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-0934
- [24] Branzoli F, Liserre R, Deelchand DK *et al.* Neurochemical Differences between 1p/19q Codeleted and Noncodeleted IDH-mutant Gliomas by in Vivo MR Spectroscopy. *Radiology* 2023; 308: e223255. doi:10.1148/radiol.223255

- [25] Mescher M, Merkle H, Kirsch J et al. Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR in Biomedicine* 1998; 11: 266–272
- [26] Shams Z, van der Kemp WJM, Emir U et al. Comparison of 2-Hydroxyglutarate Detection With sLASER and MEGA-sLASER at 7 T. *Frontiers in Neurology* 2021; 12: 1–10. doi:10.3389/fneur.2021.718423
- [27] Branzoli F, Di Stefano AL, Capelle L et al. Highly specific determination of IDH status using edited in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Neuro-Oncology* 2018; 20: 907–916. doi:10.1093/neuonc/nox214
- [28] Wang Y, Li SJ. Differentiation of metabolic concentrations between gray matter and white matter of human brain by in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine* 1998; 39: 28–33. doi:10.1002/mrm.1910390107
- [29] Hattingen E, Raab P, Franz K et al. Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology* 2008; 50: 759–767. doi:10.1007/s00234-008-0409-3
- [30] Keevil SF, Barbiroli B, Brooks JCW et al. Absolute metabolite quantification by in vivo NMR spectroscopy: II. A multicentre trial of protocols for in vivo localised proton studies of human brain. *Magnetic Resonance Imaging* 1998; 16: 1093–1106. doi:10.1016/S0730-725X(98)00118-0
- [31] Gasparovic C, Song T, Devier D et al. Use of tissue water as a concentration reference for proton spectroscopic imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2006; 55: 1219–1226. doi:10.1002/mrm.20901
- [32] Ernst T, Kreis R, Ross BD. Absolute Quantitation of Water and Metabolites in the Human Brain. I. Compartments and Water. *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 1993; 102: 1–8
- [33] Mikkelsen M, Rimbault DL, Barker PB et al. Big GABA II: Water-referenced edited MR spectroscopy at 25 research sites. *NeuroImage* 2019; 191: 537–548. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.02.059
- [34] Mikkelsen M, Barker PB, Bhattacharyya PK et al. Big GABA: Edited MR spectroscopy at 24 research sites. *NeuroImage* 2017; 159: 32–45. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.07.021
- [35] Near J, Harris AD, Juchem C et al. Preprocessing, analysis and quantification in single-voxel magnetic resonance spectroscopy: experts' consensus recommendations. *NMR in Biomedicine* 2021; 34: 1–23. doi:10.1002/nbm.4257
- [36] Choi C, Raisanen JM, Ganji SK et al. Prospective longitudinal analysis of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy identifies broad clinical utility for the management of patients with IDH-mutant glioma. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 4030–4039. doi:10.1200/JCO.2016.67.1222
- [37] Di Stefano AL, Nichelli L, Berzero G et al. In Vivo 2-Hydroxyglutarate Monitoring With Edited MR Spectroscopy for the Follow-up of IDH -Mutant Diffuse Gliomas. *Neurology* 2023; 100: e94–e106. doi:10.1212/WNL.0000000000201137
- [38] Zhou M, Zhou Y, Liao H et al. Diagnostic accuracy of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy in newly diagnosed brain mass and suspected recurrent gliomas. *Neuro-Oncology* 2018; 20: 1262–1271. doi:10.1093/neuonc/noy022
- [39] de la Fuente MI, Young RJ, Rubel J et al. Integration of 2-hydroxyglutarate-proton magnetic resonance spectroscopy into clinical practice for disease monitoring in isocitrate dehydrogenase-mutant glioma. *Neuro-Oncology* 2016; 18: 283–290. doi:10.1093/neuonc/nov307
- [40] Suh CH, Kim HS, Paik W et al. False-positive measurement at 2-hydroxyglutarate MR spectroscopy in isocitrate dehydrogenase wild-type glioblastoma: A multifactorial analysis. *Radiology* 2019; 291: 752–762. doi:10.1148/radiol.2019182200
- [41] Weller M, van den Bent M, Preusser M et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2021; 18: 170–186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z
- [42] Andronesi OC, Loebel F, Bogner W et al. Treatment Response Assessment in IDH-Mutant Glioma Patients by Noninvasive 3 D Functional Spectroscopic Mapping of 2-Hydroxyglutarate. *Clinical Cancer Research* 2016; 22: 1632–1641. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0656
- [43] Mellingshoff IK, Lu M, Wen PY et al. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial. *Nature Medicine* 2023; 29: 615–622. doi:10.1038/s41591-022-02141-2
- [44] Barth PG, Hoffmann GF, Jaeken J et al. L-2-hydroxyglutaric acidemia: A novel inherited neurometabolic disease. *Annals of Neurology* 1992; 32: 66–71. doi:10.1002/ana.410320111
- [45] Hußmann O, Haas D, Neubauer BA et al. L-2-hydroxy-glutarazidurie – Eine seltene Differenzialdiagnose der Makrozephalie. *Klin Padiatr* 2006; 218: 72–73. doi:10.1055/s-2005-836848