

DIN EN ISO 20166-4



ICS 11.100.10

**Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren –
Spezifikationen für präanalytische Prozesse für formalinfixierte und
paraffineingebettete (FFPE-) Gewebeproben –
Teil 4: In-situ-Detektionstechniken (ISO 20166-4:2021);
Deutsche Fassung EN ISO 20166-4:2021**

Molecular in vitro diagnostic examinations –
Specifications for preexamination processes for formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE)
tissue –
Part 4: In situ detection techniques (ISO 20166-4:2021);
German version EN ISO 20166-4:2021

Analyses de diagnostic moléculaire in vitro –
Spécifications relatives aux processus préanalytiques pour les tissus fixés au formol et inclus
en paraffine (FFPE) –
Partie 4: Techniques de détection in situ (ISO 20166-4:2021);
Version allemande EN ISO 20166-4:2021

Gesamtumfang 38 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 20166-4:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-03-03 AA „Qualitätsmanagement in medizinischen Laboratorien“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

DIN EN ISO 20166 besteht unter dem allgemeinen Titel *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für formalinfixierte und paraffineingebettete (FFPE)-Gewebe* aus den folgenden Teilen:

- Teil 1: *Isolierte RNA*
- Teil 2: *Isolierte Proteine*
- Teil 3: *Isolierte DNS*

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 15189	siehe	DIN EN ISO 15189
ISO 20387	siehe	DIN EN ISO 20387
ISO/IEC 17020	siehe	DIN EN ISO/IEC 17020
ISO/IEC 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 15189, *Medizinische Laboratorien — Anforderungen an die Qualität und Kompetenz*

DIN EN ISO 20387, *Biotechnologie - Biobanking — Allgemeine Anforderungen an das Biobanking*

DIN EN ISO/IEC 17020, *Konformitätsbewertung — Anforderungen an den Betrieb verschiedener Typen von Stellen, die Inspektionen durchführen*

DIN EN ISO/IEC 17025, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien*

Deutsche Fassung

Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren —
Spezifikationen für präanalytische Prozesse für
formalinfixierte und paraffineingebettete
(FFPE-) Gewebeproben —
Teil 4: In-situ-Detektionstechniken (ISO 20166-4:2021)

Molecular in vitro diagnostic examinations —
Specifications for preexamination processes for
formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissue —
Part 4: In situ detection techniques (ISO 20166-4:2021)

Analyses de diagnostic moléculaire in vitro —
Spécifications relatives aux processus préanalytiques
pour les tissus fixés au formol
et inclus en paraffine (FFPE) —
Partie 4: Techniques de détection in situ
(ISO 20166-4:2021)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 20. Mai 2021 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim CEN-CENELEC-Management-Zentrum oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	7
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	7
4 Allgemeine Betrachtungen	15
5 Tätigkeiten außerhalb des Labors	17
5.1 Entnahme der Primärprobe	17
5.1.1 Allgemeines	17
5.1.2 Angaben zum Patienten/Primärprobenspender	17
5.1.3 Angaben zur Primärprobe	18
5.1.4 Aufbereitung der Primärprobe, Zwischenlagerung und Vorbereitung für den Transport	18
5.2 Transport	19
6 Aktivitäten innerhalb des Labors	19
6.1 Entgegennahme der Primärprobe	19
6.2 Formalinfixierung der Primärprobe oder Probe(n)	20
6.3 Beurteilung der Pathologie des Untersuchungsmaterials und Auswahl der Probe(n)	21
6.3.1 Allgemeines	21
6.3.2 Makroskopische Beurteilung	21
6.3.3 Auswahl der Probe(n)	22
6.4 Nachträgliche Fixierung gefrorener Proben nach intraoperativer Rücksprache	23
6.5 Entkalkung/Enthärtung der Probe	23
6.6 Gewebeprozessierung und Paraffineinbettung	24
6.6.1 Allgemeines	24
6.6.2 Dehydrierung und Clearing	25
6.6.3 Infiltration mit Paraffin und Paraffineinbettung	25
6.7 Lagerung von FFPE-Gewebeblöcken	26
6.8 Mikrotomie von FFPE-Gewebeblöcken und Lagerung von auf Objektträgern aufgebrachten Schnitten	26
6.9 Entparaffinierung und Rehydrierung von auf Objektträgern aufgebrachten Schnitten	28
6.10 Vorbehandlung von auf Objektträgern aufgebrachten Schnitten für <i>In-situ</i> - Nachweisverfahren	28
6.10.1 Allgemeines	28
6.10.2 Vorbehandlung für <i>In-situ</i> -Nachweisverfahren auf der Basis von Antikörpern oder anderen Affinitätsbindern	28
6.10.3 Vorbehandlung für <i>In-situ</i> -Nachweisverfahren auf der Basis von Hybridisierung	29
6.10.4 Vorbehandlung für andere <i>In-situ</i> -Nachweisverfahren	29
6.11 Qualitätsbewertung der präanalytischen Phase des <i>In-situ</i> -Nachweises	29
Anhang A (informativ) Empfehlungen im Zusammenhang mit der Verifizierung und Validierung von im Labor entwickelten <i>In-situ</i> -Nachweisprüfungen	31
Anhang B (informativ) Beispielprotokoll für die Gewebeprozessierung	32
Literaturhinweise	33

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 20166-4:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Januar 2022, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Juli 2024 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Entsprechend der CEN-CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die Republik Nordmazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 20166-4:2021 wurde von CEN als EN ISO 20166-4:2021 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212, *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems*, erarbeitet.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 20166 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Die molekulare *In-vitro*-Diagnostik, darunter auch die molekulare Pathologie, hat bedeutende Fortschritte in der Medizin ermöglicht. Weitere Fortschritte werden von neuen Technologien erwartet, mit denen die Gewebemorphologie sowie Biomoleküle wie z. B. Proteine, DNA, RNA und/oder Metaboliten (z. B. Glukose) in menschlichen Geweben und Körperflüssigkeiten analysiert werden.

In der Pathologie beruht die Mehrzahl der Diagnosen auf der *In-situ*-Färbung von formalinfixierten und paraffineingebetteten (FFPE-)Gewebeschnitten. Im Zusammenhang mit der personalisierten Medizin wird die klassische histologische Färbung (z. B. mit Hämatoxylin und Eosin) zur morphologischen Beurteilung zunehmend ergänzt durch zusätzliche *In-situ*-Nachweistechiken, beispielsweise die Immunhistochemie oder *In-situ*-Hybridisierung sowie die molekulare Analyse isolierter Biomoleküle. So beruhen zum Beispiel viele der von den Genehmigungsbehörden zugelassenen Begleitdiagnostika in der Onkologie auf *In-situ*-Nachweisverfahren, die auf FFPE-Gewebeschnitte angewendet werden. Die Entwicklungen in der personalisierten Medizin und neue Technologien, wie die Mehrfach-Immunmarkierung und computer-gestützte Analyse digitaler (z. B. mithilfe eines Slide-Scanners erzeugter) Bilder, stellen neue Anforderungen an die Normierung der präanalytischen Verfahren, um reproduzierbare qualitative und quantitative Ergebnisse zu erhalten.

Die Profile und/oder Integrität von Biomolekülen und ihre Lokalisation *in situ*, ihre Menge sowie die Zugänglichkeit für den *In-situ*-Nachweis in Geweben können sich im Verlauf des präanalytischen Prozesses, bestehend aus Entnahme der Primärprobe sowie Gewebeprozessierung, Einbettung, Transport, Lagerung, Mikrotomie und Vorbehandlung für den *In-situ*-Nachweis, drastisch verändern. Das macht das Ergebnis des *In-situ*-Nachweises in Diagnostik oder Forschung unzuverlässig oder sogar unmöglich, da die anschließende Untersuchung nicht den *In-vivo*-Zustand von Molekülen, sondern stattdessen ein künstliches Profil oder eine künstliche Morphologie repräsentiert, welches während des präanalytischen Prozesses entstanden ist.

Daher ist eine Normung des gesamten präanalytischen Verfahrens von FFPE-Gewebeproben, die für *In-situ*-Untersuchungen der Morphologie und von Biomolekülen an FFPE-Gewebeschnitten mittels verschiedener *In-situ*-Nachweisverfahren vorgesehen sind, erforderlich.

Es liegen mehrere wissenschaftliche Belege dafür vor, dass mehrere Faktoren der präanalytischen Phase der Untersuchung das Ergebnis (z. B. die Qualität oder Quantität in Bezug auf Spezifität oder Sensibilität) des *In-situ*-Nachweises beeinflussen und folglich eine große Auswirkung auf die diagnostischen Ergebnisse haben können.

Bei der Organisierung und Normung der einzuhaltenden Schritte während der sogenannten präanalytischen Phase für mit Formalin fixiertes und in Paraffin eingebettetes Gewebe (FFPE-Gewebe) im Rahmen verschiedener *In-situ*-Nachweisverfahren stützt sich dieses Dokument auf diese Arbeiten. Dieses Dokument gilt für die präanalytische Phase von *In-situ*-Nachweisverfahren und ist auf das gesamte Spektrum der *In-situ*-Nachweisverfahren anwendbar.

Diese schließen folgende ein, sind aber nicht darauf begrenzt:

- klassische histologische Färbung, z. B. Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung);
- histochemische Techniken, z. B. Lipidfärbung, Periodsäure-Schiff-(PAS-)Reaktion, Berliner-Blau-Reaktion nach Perl, Feulgen-Reaktion, Enzymhistochemie;
- immunhistochemische (IHC-)Färbung oder Immunfluoreszenz-Färbung mithilfe von Antikörpern (polyklonale, monoklonale oder rekombinante Antikörper) oder anderen Affinitätsbindern;

- auf Hybridisierung basierende Techniken wie RNA- oder DNA-*In-situ*-Hybridisierungs-(ISH-)Techniken, z. B. Fluoreszenz-*In-situ*-Hybridisierung (FISH), chromogene *In-situ*-Hybridisierung (CISH) oder silberverstärkte *In-situ*-Hybridisierung (SISH);
- molekulare Analyse isolierter Biomoleküle, die einer festgelegten Region eines FFPE-Gewebeschnitts zugeordnet werden können (z. B. durch *In-situ*-Sequenzierung, bildgebende Massenspektrometrie).

In diesem Dokument werden die folgenden Verbformen verwendet:

- „muss“ gibt eine Anforderung an;
- „sollte“ gibt eine Empfehlung an;
- „darf“ gibt eine Zulässigkeit an;
- „kann“ gibt eine Möglichkeit oder ein Vermögen an.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt Anforderungen an die Entnahme, Handhabung, Dokumentation, den Transport sowie die Lagerung und Verarbeitung von formalinfixierten und paraffineingebetteten (FFPE-)Gewebeproben während der präanalytischen Phase fest, die für die qualitative und/oder (semi-)quantitative *In-situ*-Untersuchung der Morphologie und von Biomolekülen, beispielsweise Metaboliten, Proteinen, DNA und/oder RNA, an FFPE-Gewebeschnitten mittels verschiedener *In-situ*-Nachweisverfahren vorgesehen sind, und enthält entsprechende Empfehlungen.

Dieses Dokument ist anzuwenden für *In-vitro*-diagnostische Untersuchungen, bei denen *In-situ*-Nachweisverfahren angewendet werden. Dazu zählen auch im Labor entwickelte Prüfverfahren, die von pathologischen Laboratorien (histopathologischen Laboratorien) sowie von molekulopathologischen Laboratorien und anderen medizinischen Laboratorien durchgeführt werden. Es soll auch von Laborkunden, Entwicklern und Herstellern von *In-vitro*-Diagnostika, Biobanken, Einrichtungen und kommerziellen Organisationen, die in der biomedizinischen Forschung tätig sind, sowie Aufsichtsbehörden eingesetzt werden.

Dieses Dokument ist nicht anzuwenden für die präanalytische Phase der Untersuchung von RNA, Proteinen und DNA, die zu Untersuchungszwecken aus FFPE-Gewebeproben isoliert wurden. Diese werden in ISO 20166-1, ISO 20166-2 und ISO 20166-3, *Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for isolated RNA, proteins and DNA* behandelt.

Für die präanalytischen Prozesse von Feinnadelaspiraten (FNAs) sind andere zweckbestimmte Maßnahmen zu treffen. Diese werden in CEN WI 00140128, CEN WI 00140126 und CEN WI 00140129, *Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for Fine Needle Aspirates (FNAs) isolated cellular RNA, isolated proteins, and isolated genomic DNA* behandelt.

ANMERKUNG Für bestimmte Bereiche, die in diesem Dokument behandelt werden, können auch internationale, nationale oder regionale Bestimmungen oder Anforderungen gelten.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 15189, *Medical laboratories — Requirements for quality and competence*

ISO 15190, *Medical laboratories — Requirements for safety*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 15189 und die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>

3.1

Affinitätsbinder

Moleküle, u. a. Affibodies, Peptide, Fragmente von *Antikörpern* (3.3) oder andere kleine Moleküle, die mit *Biomolekülen* (3.6) und Strukturen innerhalb einer Zelle interagieren und in *In-situ-Nachweisverfahren* (3.27) verwendet werden können

3.2

Umgebungstemperatur

ungeregelte Temperatur der Umgebungsluft

[QUELLE: ISO 20166-1:2018, 3.2]

3.3

Antikörper

Protein (3.36) (Immunglobulin), das als Antwort auf ein als fremd erkanntes Molekül (*Antigen*) (3.4) von B-Lymphozyten produziert und abgesondert wird und in der Lage ist, an dieses spezifische *Antigen* (3.4) zu binden

[QUELLE: ISO 16577:2016, 3.10, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde gelöscht.]

3.4

Antigen

Substanz, die die Produktion von *Antikörpern* (3.3) stimuliert und mit diesen reagiert

[QUELLE: ISO 15089:2000, 3.5]

3.5

Antigendemaskierung

Epitodemaskierung

Verfahren zur Demaskierung von *Antigenen* (3.4)/*Epitopen* (3.14) und Wiederherstellung ihrer Bindungseigenschaften für *Antikörper* (3.3), die in der *Immunhistochemie* (3.25) eingesetzt werden, durch Neutralisieren der durch die *Formalinfixierung* (3.19), *Gewebeprozessierung* (3.47) und *Paraffineinbettung* (3.33) eingeführten Modifikationen des Gewebes

3.6

Biomolekül

organisches, in lebenden Organismen produziertes Molekül, das an der Aufrechterhaltung und den Stoffwechselprozessen der Organismen beteiligt ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Beispiele für organische Moleküle sind *Proteine* (3.37), Kohlenhydrate, Lipide oder Nukleinsäuren.

3.7

Clearing

Verfahrensschritt in der *Gewebeprozessierung* (3.47), bei dem formalinfixiertes Gewebe aus dem *Dehydrierungsreagenz* (3.10) in das Klärungsmittel (z. B. Xylol) überführt wird, um das Gewebe für die *Infiltration* (3.26) vorzubereiten

3.8

kalte Ischämie

Zustand nach der Gewebeentnahme aus dem Körper bis zur Stabilisierung oder Fixierung

[QUELLE: ISO 20166-1:2018, 3.5]

3.9

Entkalkung

Verfahren zur Entfernung von Mineral (anorganischem Kalzium) aus Knochen oder anderem kalzifizierten Gewebe mithilfe von chemischen Mitteln, um die Hartgewebebestandteile an den Weichheitsgrad des *Paraffins* (3.32) zur Anfertigung von Gewebeschnitten anzupassen

3.10

Dehydrierung

Verfahrensschritt in der *Gewebeprozessierung* (3.47) zur Entfernung des Wassers aus formalinfixiertem Gewebe durch Eintauchen des Gewebes in eine Reihe von Lösungen eines Dehydrierungsreagenz mit ansteigender Konzentration, die mit wasserfreier (100%iger) Lösung abschließt

3.11

Abweichung

Abweichen von einer/einem zugelassenen Anweisung, Verfahren und/oder Methode

[QUELLE: ISO 15378:2017, 3.7.5, modifiziert — „zugelassene Standardverfahrensanweisung“ („approved (3.7.1) standard operating procedure (SOP) (3.7.10)“ ersetzt durch „zugelassene Anweisung, Verfahren und/oder Methode“ („instruction, procedure and/or method“).]

3.12

Diagnose

Feststellung eines Gesundheits- oder Erkrankungszustands anhand seiner Anzeichen und/oder Symptome, wobei im diagnostischen Verfahren *Untersuchungen* (3.15) und Prüfungen zur Einordnung des Zustands einer Person in getrennte und verschiedene Kategorien und Unterkategorien enthalten sein können, auf deren Grundlage medizinische Entscheidungen zur Behandlung und Prognose getroffen werden können

[QUELLE: ISO 20166-1:2018, 3.7]

3.13

DNA

Desoxyribonukleinsäure

Polymer von Desoxyribonukleotiden, das in Doppelstrangform (dsDNA) oder in Einzelstrangform (ssDNA) vorkommt

[QUELLE: ISO 22174:2005, 3.1.2]

3.14

Epitop

Bindungsstelle auf einem *Biomolekül* (3.6), die als *Antigen* (3.4) fungiert und an die ein *Antikörper* (3.3) bindet

3.15

Untersuchung

analytische Prüfung

Folge von Handlungen, deren Ziel die Bestimmung des numerischen Wertes oder der Merkmale einer Eigenschaft ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Prozesse, die mit dem *In-situ-Nachweis* (3.27) mithilfe von *Antikörpern* (3.3), Nukleinsäure-Sonden oder Farbstoffen beginnen und jegliche Art von Parameterprüfung oder chemischer Bearbeitung für die quantitative oder qualitative Untersuchung umfassen.

[QUELLE: ISO 15189:2012, 3.7, modifiziert — Anmerkungen 1 bis 3 zum Begriff wurden entfernt. Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt und „analytische Prüfung“ wurde als eine Vorzugsbenennung hinzugefügt.]

3.16

Hersteller des Untersuchungsverfahrens

Hersteller des analytischen Prüfverfahrens

Entität, die das Verfahren für die spezifische *analytische Prüfung* (3.15) herstellt

3.17

FFPE-Gewebe

formalinfixiertes, paraffineingebettetes Gewebe

Gewebe-*Primärproben* (3.42)/-*Proben* (3.41), nachdem sie der Fixierung in *Formalin* (3.18, 3.19), *Gewebeprozessierung* (3.47) und *Paraffineinbettung* (3.33) in einer Gewebekassette unterzogen worden sind

3.18

Formalin

gesättigte, wasserhaltige Formaldehydlösung, die bei 100 % einen Massenanteil an Formaldehyd von 37 % (entspricht einem Volumenanteil von 40 %) enthält

[QUELLE: ISO 20166-1:2018, 3.11]

3.19

Formalinfixierung

Behandlung einer *Probe* (3.41) mit *standardgepuffelter Formalinlösung* (3.45) zur Stabilisierung

[QUELLE: ISO 20166-1:2018, 3.12]

3.20

Formalinpigment

saures Formalin-/Hämatinpigment

Hämatin

schwarze bis braune amorphe bis mikrokristalline Granula, die als Artefakt in histologischen Schnitten, welche aus in *Formalin* (3.18, 3.19) fixiertem Gewebe mit erhöhter Ameisensäurekonzentration präpariert wurden, auftreten und durch die Einwirkung von Ameisensäure auf Hämoglobin entstehen

3.21

Zuschneiden

makroskopische Untersuchung

Untersuchung von pathologischen *Primärproben* (3.42) mit dem bloßen Auge zum Erhalt diagnostischer Informationen, während sie für eine weitere mikroskopische *Untersuchung* (3.15) verarbeitet werden

[QUELLE: ISO 20166-1:2018, 3.13]

3.22

histochemische Technik(en)

Technik(en) des *In-situ-Nachweises* (3.27) zur Visualisierung und Charakterisierung von *Biomolekülen* (3.6), an der/denen chemische Reaktionen mit spezifischen Gruppen, Radikalen oder chemischen Bindungen in *Biomolekülen* (3.6) beteiligt sind und die Informationen über die *In-situ-Lokalisation* der *Biomoleküle* (3.6) in *Gewebeschnitten* (3.49) liefert/liefern

Anmerkung 1 zum Begriff: Beispiele für *Biomoleküle* (3.6) sind Kohlenhydrate, Lipide, andere Metabolite, *Proteine* (3.36), Aminosäuren, Nukleinsäuren, Pigmente oder Enzyme usw.

3.23

histologische Färbung

Technik des *In-situ-Nachweises* (3.27), die angewendet wird, um *Gewebeschnitte* (3.49) herzustellen, bei denen histologische Farbstoffe (z. B. Hämatoxylin und Eosin (HE-Färbung), Chromotrop-Anilinblau (CAB)) zur Hervorhebung von Merkmalen am *Gewebeschnitt* (3.49) und zur Verstärkung des Kontrasts von *Gewebeschnitten* (3.49) eingesetzt werden