

Wissenschaftliche Stellungnahme
zu der Berufskrankheit Nr. 4112 der Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung
„Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei
nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung
(Silikose oder Siliko-Tuberkulose)“

Bek. des BMAS vom 5. Oktober 2015

- IVa 4-45222-4112 -

GMBI. 61/2015, S. 1199 ff.

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat am 23. Juni 2015 folgende wissenschaftliche Stellungnahme zu der genannten Berufskrankheit beschlossen:

Nach der wissenschaftlichen Empfehlung (BMA 2001) und nach dem Merkblatt (BMA 2002) sind Steinkohlenbergleute von der Berufskrankheit Nr. 4112 ausgenommen. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat stellt hierzu Folgendes fest:

Diese Aussage entspricht nicht mehr dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft. Die nach § 9 SGB VII erforderlichen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Anerkennung von Lungenkrebs in Verbindung mit Silikose bei Steinkohlenbergleuten liegen inzwischen vor. Die Begründung lautet wie folgt:

1. Einleitung

Quarzstaub (SiO₂) wurde 1997 von der IARC als gesichertes humanes Kanzerogen (IARC 1997) und 1999 entsprechend von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die "Kategorie 1" der krebserzeugenden Arbeitsstoffe eingestuft (Deutsche Forschungsgemeinschaft 2012; Greim 1999).

Nach der wissenschaftlichen Begründung der Berufskrankheit (BK) Nr. 4112 „Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Steinstaublungenerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose)“ aus dem Jahr 2001 (BMA 2001) sowie dem dazugehörigen Merkblatt (BMA 2002) werden jedoch Steinkohlenbergleute derzeit von dieser Berufskrankheit ausgenommen.

Als Grund für den Ausschluss dieser beruflichen Gruppe wurde die damalige inkonsistente Studienlage bezüglich des Lungenkrebsrisikos in dieser Berufsgruppe angeführt. Zudem standen zu diesem Zeitpunkt weitere Ergebnisse aus laufenden relevanten Untersuchungen noch aus (Greim 1999).

Auf Basis des damaligen Kenntnisstandes wurde angeführt, dass im Steinkohlenbergbau ebenfalls eine Exposition gegenüber kristallinem Siliziumdioxid (SiO_2) auftritt und in diesem Kontext Quarzstaublungenkrankungen zu beobachten sind. Der mineralische Anteil, so auch Quarz, differiert in der Kohle und im Taubgestein in den verschiedenen Lagerstätten, aber auch in den einzelnen Kohleflözen (Greim 1998).

Es wurde nunmehr unter Berücksichtigung insbesondere der neueren Literatur geprüft, ob das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken unter Steinkohlenbergleuten, welche bereits an einer CWP (coalworkers' pneumoconiosis – Bergarbeiter-Pneumokoniose) leiden, erhöht ist und somit der bisher geltende Ausschluss dieser Berufsgruppe aus der BK Nr. 4112 nunmehr aufgehoben werden sollte.

Die vorliegende Literaturbewertung stellt einen Überblick über den aktuellen epidemiologischen Kenntnisstand zum Lungenkrebsrisiko von Bergleuten mit bestehender CWP aus dem untertägigen Steinkohlenbergbau dar.

2 Methodik

Aufbauend auf den Ergebnissen der IARC 1997 (IARC 1997) und der MAK-Kommission 1998 (Greim 1998) erfolgte eine neue Literaturrecherche in PubMed, welche sich auf den Zeitraum bis zum Jahresende 2014 erstreckte.

Die Referenzlisten der durch die PubMed-Suche identifizierten Artikel wurden nach zusätzlichen relevanten Publikationen durchsucht. Das Ergebnis des Selektionsprozesses erbrachte insgesamt 6 relevante Studienpopulationen mit Angaben von geeigneten Risikoschätzern, wie das Standardisierte Mortalitäts-Ratio (SMR) oder das Standardisierte Inzidenz-Ratio (SIR). Alle selektierten Studien sind vom Studientyp her retrospektive Kohortenstudien. Es erfolgte zuerst eine separate Bewertung von inzidenzbasierten und mortalitätsbasierten Studien. Sofern es mehrere Publikationen zu einer Kohorte gab, wurde jeweils die jüngste Publikation berücksichtigt, sofern sie die erforderlichen Angaben enthielt.

Bei den mortalitätsbasierten Kohortenstudien ist zu beachten, dass die Analyse von vorerkrankten Berufs-Kohorten mit den üblichen statistischen Verfahren zur Risikoschätzung mittels SMR zu Verzerrungen führen, da sich die Exzess-Mortalität bezüglich der Vorerkrankung – hier die CWP – nicht in den populationsbezogenen Referenzraten widerspiegelt. Um diesen Bias zu reduzieren und somit eine realistischere Risikoabschätzung zu erhalten, werden die Risikoschätzer aus diesen Kohortenstudien entsprechend adjustiert (Möhner 2015).

Die Literaturrecherche ergab keine Fall-Kontroll-Studien zu der zu untersuchenden Fragestellung, was durch deren Spezifik, d.h. insbesondere durch das Vorhandensein der CWP als Vorerkrankung bedingt war.

3. Ergebnisse

3.1 Inzidenzbasierte Kohortenstudien

Nach Erstellung der wissenschaftlichen Begründung für die BK 4112 sind erstmals Ergebnisse von Kohortenstudien unter Steinkohlenbergleuten publiziert worden, in welchen als Zielgröße die Lungenkrebs-Inzidenz verwendet wurde: Morfeld et al. und Tomaskova et al. (Morfeld et al. 2005; Tomaskova et al. 2012).

In der Kohortenstudie betrachten Morfeld et al. (Morfeld et al. 2005) die Krebsmorbidity eines Kollektivs von 4.261 saarländischen Steinkohlenbergleuten. Im Vergleich zur saarländischen Bevölkerung zeigt sich unter saarländischen Steinkohlenbergleuten mit einer CWP $\geq 1/1$ gemäß ILO 1980 ein signifikant erhöhtes SIR bezüglich Lungenkrebs (SIR=1,75 [1,33 – 2,26]95%). Für die Bergleute ohne CWP liegt das SIR hingegen signifikant unter 1 (SIR=0,72 [0,59 – 0,88]95%). Setzt man die SIR der Bergleute mit CWP ins Verhältnis zu der SIR der Bergarbeiter ohne CWP, so besteht für die an CWP erkrankten Bergleute ein ca. 2,4-fach erhöhtes Risiko nachfolgend auch noch an Lungenkrebs zu erkranken. Auch die internen Analysen über Cox-Modelle zeigen den signifikanten Einfluss der CWP. Die Analysen können jedoch keinen bedeutsamen Effekt der Quarz-A-Staubexposition per se belegen.

Die Autoren schreiben in ihrer Diskussion im Follow-up 2004: *„Die Studie belegt sowohl eine eindeutige Assoziation zwischen der Quarz-A-Staubexposition und der Pneumokoniose (Silikose) als auch zwischen der Pneumokoniose (Silikose) und dem Lungenkrebsrisiko.“* (Morfeld and Lampert 2004).

Tomaskova et al. (Tomaskova et al. 2012) untersuchen die Inzidenz von Lungenkrebs bei ehemaligen tschechischen Steinkohlenbergleuten aus der Region Ostrava-Karvina nach dem Ausscheiden aus ihrer Tätigkeit, getrennt nach CWP-Status. Sie erhalten ähnliche Ergebnisse wie in der saarländischen Studie. Für Bergleute mit CWP wird ein SIR von 2,21 [1,75 – 2,76]95% und für jene ohne CWP zum Ende der Exposition wird ein SIR von lediglich 0,87 [0,70 – 1,06]95% ermittelt. Quantitative Angaben zur Quarz-A-Staubexposition liegen für diese Studie jedoch nicht vor.

3.2 Mortalitätsbasierte Kohortenstudien

Die umfangreiche amerikanische Kohortenstudie von Graber et al. (Graber et al. 2014), welche 9.033 Kohlebergleute umfasst und ein erweitertes Follow-up einer bereits mehrfach analysierten Kohorte darstellt (Attfield and Kuempel 2008; Kuempel et al. 1995; Kuempel et al. 1996), kann zu der Fragestellung nur sehr beschränkt einen Beitrag leisten, weil die Autoren zwar die Gesamtmortalität bezüglich Lungenkrebs untersucht haben, eine Untergliederung bezüglich CWP-Status jedoch nur anhand des Status zum Zeitpunkt des Studieneintritts möglich ist. Für die Gesamtkohorte ergab sich aus insgesamt 568 Lungenkrebs-Fällen: SMR = 1,08 [1,00 – 1,18]95%. Es fällt jedoch auf, dass bei Betrachtung der einzelnen Studienregionen die SMR bezüglich Lungenkrebs und CWP negativ korreliert sind.

Eine Analyse bezüglich des CWP-Status wurde in der vorangegangenen Analyse dieser Kohorte durchgeführt (Attfield and Kuempel 2008). Für die schwerste Form der CWP, die PMF (progressive massive fibrosis) weisen die Autoren auf der Basis von 7 Lungenkrebsfällen SMR = 0,69 aus. Sie berücksichtigen in ihrer Analyse jedoch nicht, dass für 67 (48,9%) der Sterbefälle die CWP als Grundleiden auf dem Leichenschauschein eingetragen war und somit die CWP als dominierende konkurrierende Todesursache berücksichtigt werden muss. Das bezüglich CWP adjustierte SMR für Lungenkrebs betrug jedoch SMR* = 1,29 [0,52 – 2,66]95% (Möhner 2015).

Starzynski et al. (Starzynski et al. 1996) analysieren die Mortalität von 7.065 polnischen Steinkohlenbergleuten mit einer als BK anerkannten CWP. Bezüglich des Lungenkrebses wird ein SMR von 1,04 [0,88 – 1,22]95% ermittelt. Eine Untergliederung bezüglich des Schweregrades der CWP wird nicht vorgenommen. Mit einem SMR von 3,83 sind die nichtmalignen Atemwegserkrankungen besonders auffällig und tragen somit erheblich zur Übersterblichkeit dieser Bergleute im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bei. Nach Adjustierung bezüglich der nichtmalignen Atemwegserkrankungen steigt das SMR auf SMR* = 1,25 [1,06 – 1,47]95% an (Möhner 2015).

Analog müssen auch die Ergebnisse von Meijers et al. (Meijers et al. 1991) unter gewissem Vorbehalt betrachtet werden. In dieser Kohortenstudie wurde die Mortalität von 334 niederländischen Kohlenbergleuten mit CWP untersucht. Insgesamt verstarben 19 an Lungenkrebs, woraus die Autoren ein SMR von 1,31 [0,79 – 2,05]95% errechnete. Nach Adjustierung bezüglich CWP erhöhte sich dieser Schätzer für das relative Lungenkrebsrisiko auf $SMR^* = 1,50$ [0,91 – 2,35]95% (Möhner 2015).

Die Ergebnisdarstellung zur umfangreichen Kohortenstudie aus dem Kohlenbergbauggebiet Rhondda Fach (Wales, UK) von Atuhaire et al. (Atuhaire et al. 1986; Atuhaire et al. 1985), welche auf früheren Publikationen von Goldman (Goldman 1965) und Cochrane et al. (Cochrane et al. 1979) aufbaut, enthält zwar Angaben zur Gesamtmortalität und zur Lungenkrebsmortalität, jedoch kann auch hier der Effekt der CWP als konkurrierende Todesursache nicht berücksichtigt werden, da lediglich die Angaben zum CWP-Status aus dem Jahre 1950 vorlagen und somit Statusänderungen unberücksichtigt blieben. Die Adjustierung bezüglich der CWP führt lediglich für die CWP-Kategorien B&C zu einer deutlichen Korrektur des SMR. Mit $SMR^* = 1,73$ [1,04 – 2,70]95% wird trotz der vergleichsweise geringen Zahl von beobachteten Fällen in dieser Untergruppe ein signifikant erhöhtes Risiko ermittelt (Möhner 2015). Für die geringergradigen CWP-Kategorien blieben die Schätzer für das Lungenkrebsrisiko jedoch unauffällig.

4. Diskussion

Neben den genannten Kohortenstudien wurde in einigen Studien die Häufigkeit des Lungenkrebses unter Bergleuten auf der Basis von Sektionsergebnissen untersucht (Böhm 1978; Rooke et al. 1979). Den Autoren ist dabei durchaus bewusst, dass das Sektionsgut die Mortalität i.d.R. nicht verzerrungsfrei abbildet. So schreibt z.B. Böhm zu dieser Problematik: „Da bei der Zusammensetzung unseres Obduktionsgutes die versicherungsrechtlichen Bestimmungen wesentlich mitprägend sind, musste darauf verzichtet werden, die prozentuale Häufigkeit der Bronchialkarzinome in den Gruppen mit und ohne Silikose miteinander zu vergleichen.“ (Böhm 1978).

Bei der Bewertung der Studienergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es für die vorliegende Fragestellung eine Reihe von Möglichkeiten für eine Verzerrung der Risikoschätzer (Bias) gibt. Verzerrungspotential besteht insbesondere durch einen *diagnostic bias*. Bereits JAMES schrieb dazu: „*Moreover, the diagnosis of cancer in those with simple pneumoconiosis is relatively easy, and in those with massive pneumoconiosis the diagnosis of coexisting cancer is radiologically difficult or impossible.*“ (James 1955). In der von ihm durchgeführten Studie wurden bei der

Autopsie von Bergleuten mit PMF insgesamt 12 Lungenkrebsfälle diagnostiziert, von denen jedoch nur 2 (16%) bereits zu Lebzeiten bekannt waren.

Auch in der Untersuchung zum Lungenkrebs bei Uranbergarbeitern, welche auf den Unterlagen der früheren WISMUT basiert, erwies sich die Differenzierung zwischen den beiden Entitäten als schwierig. *„Kleinfleckige Verschattungen bei einem Lungenkrebs-Patienten können z.B. sowohl Ausdruck einer Silikose sein als auch auf eine Lymphangiosis carcinomatosa und/oder pneumonische Infiltrate bzw. TBC-Verschattungen zurückzuführen sein.“* (Brüske-Hohlfeld et al. 2006). Selbst mit solchen modernen Verfahren wie der Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) stellt die Differenzierung zwischen silikotisch verändertem Lungengewebe und einem Lungenkarzinom bei langjähriger Quarzstaubexposition noch ein diagnostisches Problem dar, wie eine Promotionsarbeit aus dem Jahre 2005 zeigt (Schmitz-Heisel 2005).

Als weitere wesentliche Quelle für eine potentielle Verzerrung von Studienergebnissen muss für den hier zu untersuchenden Zusammenhang der reporting bias genannt werden, wobei diese Bias-Form ausschließlich bei Mortalitäts- nicht aber bei Inzidenz-Studien zum Tragen kommt. In den Mortalitätsstudien kann der Tod lediglich als monokausales Ereignis betrachtet werden. In die Analysen fließt lediglich das vom Totenschein ausstellenden Arzt dokumentierte Grundleiden ein. Insbesondere dann, wenn bei dem Verstorbenen eine Silikose oder eine CWP bereits vor vielen Jahren diagnostiziert worden war, ist es denkbar, dass selbst bei einer Koinzidenz von Lungenkrebs die Silikose/CWP auf dem Totenschein als Grundleiden angegeben wird.

Im Vergleich zu Kohortenstudien in anderen silikosegefährdeten Berufsgruppen fällt auf, dass in diesen Studien auch ohne Adjustierung bezüglich der Silikose bereits hohe Risikoschätzer für das relative Lungenkrebsrisiko berechnet werden [vgl. Smith et al. (Smith et al. 1995)]. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass im untertägigen Steinkohlenbergbau im Gegensatz zu den anderen Industriezweigen das Rauchen strengstens verboten ist und die Steinkohlenbergleute dieses Verbot schon aus ihrem Selbsterhaltungstrieb heraus während der Schicht strikt einhalten. Somit erscheint es plausibel, dass der Tabakkonsum in dieser Berufsgruppe deutlich niedriger ist als in anderen quarzstaubexponierten Berufsgruppen. Diese Hypothese wird auch durch die Studie im saarländischen Steinkohlenbergbau gestützt. Für reichlich die Hälfte der Probanden lagen dort Angaben zum Raucherstatus vor. 71% dieser Probanden wurden als Raucher/Exraucher klassifiziert. Für diese Gruppe ergab sich bezüglich Lungenkrebs auf der Basis von 44 Fällen $SMR = 1,03 [0,75 - 1,38]95\%$, wobei betont werden muss, dass in der Referenzpopulation nur ca. 60% als Raucher/Exraucher klassifiziert sind.

Nicht zuletzt ist auch die Frage eines möglichen Confoundings durch das Rauchen in den oben genannten Kohortenstudien zu diskutieren. In der Kohortenstudie von Morfeld et al. wurde in der Inzidenzanalyse lediglich 2 und in der Mortalitätsanalyse sogar nur 1 Lungenkrebsfall unter Nierauchern beobachtet (Morfeld et al. 2005). Die entsprechenden Risikoschätzer liegen etwa um den Faktor 10 niedriger als bei den Rauchern und Ex-Rauchern. Eine Differenzierung bezüglich des CWP-Status ist wegen der geringen Fallzahl jedoch in dieser Studie nicht zielführend. Lediglich in der US-amerikanischen Kohortenstudie sind Angaben zum Raucherstatus erhoben worden (Attfield and Kuempel 2008). Die Basiserhebung für diese Studie zeigt, dass rund 80% der Bergleute jemals geraucht haben und dass sich das Rauchverhalten zwischen den verschiedenen CWP-Kategorien zu Studieneintritt quasi nicht unterscheidet. Ein Confounding durch den Raucherstatus kann somit weitgehend ausgeschlossen werden.

5. Schlussfolgerungen

Die inzidenzbasierten Studien zeigen beide ein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko für an CWP erkrankte Steinkohlenbergleute gegenüber Steinkohlenbergleuten ohne CWP an, wobei die Punktschätzer jeweils über dem Faktor 2 liegen. Die mortalitätsbasierten Studien weisen ebenfalls auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko hin, wobei die Signifikanzschwelle nur teilweise überschritten wird. Bei diesen Studien gilt es jedoch potentielle Verzerrungen zu berücksichtigen, welche zu einer Unterschätzung des Risikos geführt haben dürften.

Insgesamt lassen die Studien den Schluss zu, dass auch Steinkohlenbergleute mit bestehender CWP ein deutliches, signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko tragen. Der Ausschluss der Steinkohlenbergleute von der BK-Nr. 4112 ist somit unter Berücksichtigung der neueren Literatur nicht plausibel. Folglich sind Steinkohlenbergleute in die Risikogruppe für die BK4112 zu integrieren.

Literatur

- Attfield MD, Kuempel ED (2008) Mortality among U.S. underground coal miners: a 23-year follow-up. *Am J Ind Med* 51(4):231-45 doi:10.1002/ajim.20560
- Atuhaire LK, Campbell MJ, Cochane AL, Jones M, Moore F (1986) Specific causes of death in miners and ex-miners of the Rhondda Fach 1950-80. *BrJIndMed* 43(7):497-499
- Atuhaire LK, Campbell MJ, Cochrane AL, Jones M, Moore F (1985) Mortality of men in the Rhondda Fach 1950-80. *BrJIndMed* 42(11):741-745
- BMA (2001) Wissenschaftliche Begründung: Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (Silikose oder Silikotuberkulose) Bek. des BMA vom 1. August 2001 - IVa 4-45222-2106/4112. *BArbBl(09)*:37-59
- BMA (2002) Merkblatt zur BK Nr. 4112. *BArbBl(11)*:64-65
- Böhm E (1978) Zusammentreffen von Bronchialkarzinom und Anthrakosilikose der Lungen. *MedKlin* 73(18):659-663
- Brüske-Hohlfeld I, Möhner M, Wichmann HE (2006) Lungenkrebsrisiko bei Uranbergarbeitern Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. vol Fb 1086, p 54
- Cochrane AL, Haley TJ, Moore F, Hole D (1979) The mortality of men in the Rhondda Fach, 1950-1970. *British journal of industrial medicine* 36(1):15-22
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (2012) MAK- und BAK-Werte-Liste 2012, vol Mitteilung 48. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim
- Goldman KP (1965) Mortality of coal-miners from carcinoma of the lung. *British journal of industrial medicine* 22:72-77
- Graber JM, Stayner LT, Cohen RA, Conroy LM, Attfield MD (2014) Respiratory disease mortality among US coal miners; results after 37 years of follow-up. *Occup Environ Med* 71(1):30-9 doi:10.1136/oemed-2013-101597
- Greim HH (1998) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe - Toxikologische Begründung von MAK-Werten (Sonderdruck) 27. Lieferung. WILWEY-VCH München
- Greim HH (1999) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe - Toxikologische Begründung von MAK-Werten (Sonderdruck) 29. Lieferung. WILWEY-VCH München
- IARC (1997) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. , vol 68. IARC Press., Geneva
- James WR (1955) Primary lung cancer in South Wales coal-workers with pneumoconiosis. *British journal of industrial medicine* 12(2):87-91
- Kuempel ED, Stayner LT, Attfield MD, Buncher CR (1995) Exposure-response analysis of mortality among coal miners in the United States. *Am J Ind Med* 28(2):167-84
- Kuempel ED, Stayner LT, Attfield MD, Buncher CR (1996) Possible misclassification did not obscure detection of exposure-response. *Am J Ind Med* 30(5):643-644

Meijers JM, Swaen GM, Slangen JJ, van Vliet K, Sturmans F (1991) Long-term mortality in miners with coal workers' pneumoconiosis in The Netherlands: a pilot study. *Am J Ind Med* 19(1):43-50

Möhner M (2015) An approach to adjust standardized mortality ratios for competing cause of death in cohort studies. *IAOEH* (im Druck)

Morfeld P, Lampert K (2004) Staubexposition, Pneumokonioseentwicklung und Lungenkrebsmortalität: eine Längsschnittstudie an Steinkohlenbergleuten aus dem Saarbergbau. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften

Morfeld P, Stegmaier C, Ziegler H, Emmerich M (2005) Krebsmorbidity and Krebsmortality saarländischer Steinkohlenbergleute in Abhängigkeit von Staubexposition und Pneumokonioseentwicklung (Phase IV). Saarbrücken, p 107

Rooke GB, Ward FG, Dempsey AN, Dowler JB, Whitaker CJ (1979) Carcinoma of the lung in Lancashire coalminers. *Thorax* 34(2):229-33

Schmitz-Heisel M (2005) Die FDG-Positronenemissionstomographie in der diagnostischen Differenzierung von Silikose und Bronchialkarzinom. Universität des Saarlandes

Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR (1995) Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 6(6):617-624

Starzynski Z, Marek K, Kujawska A, Szymczak W (1996) Mortality among coal miners with pneumoconiosis in Poland. *Int J Occup Med Environ Health* 9(4):279-89

Tomaskova H, Jirak Z, Splichalova A, Urban P (2012) Cancer incidence in Czech black coal miners in association with coalworkers' pneumoconiosis. *Int J Occup Med Environ Health* 25(2):137-44 doi:10.2478/S13382-012-0015-9