



Schichtarbeit und chronische Erkrankungen

Stand der Forschung

Sylvia Rabstein, Thomas Behrens, Dirk Pallapies, Christian Eisenhawer, Thomas Brüning

In den letzten Jahrzehnten wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Schichtarbeit und Herz-Kreislauf-Erkrankungen intensiv erforscht. Auch die Rolle von Nachtarbeit bei Krebserkrankungen ist Gegenstand vieler Studien und wurde 2019 von einer Expertengruppe der Internationalen Krebsagentur erneut begutachtet. Wie ist die wissenschaftliche Datenlage zu diesen beiden Themen aktuell einzuschätzen?

Die Zahl der Menschen, die im Schichtdienst tätig sind, steigt laut nationaler wie internationaler Arbeitszeiterhebungen stetig an. Gleichzeitig werden aktuell in einer Vielzahl wissenschaftlicher Studien verschiedene biologische Mechanismen für die Entstehung chronischer Erkrankungen und gesundheitlicher Störungen aufgrund von Schicht- und Nachtarbeit diskutiert. Aus Sicht der Wissenschaft und des Arbeitsschutzes stellt sich die Frage zum ursächlichen Zusammenhang, das heißt welche Belastungen oder Expositionen für die Gesundheit bei der Arbeit relevant sind und wie Schichtsysteme aus präventiver Sicht besser auf die Gesundheit der Beschäftigten ausgerichtet werden können. Hieraus könnten sich auch weitere Diskussionen zur Anerkennungsfähigkeit wie eine Berufskrankheit beziehungsweise nach § 9 Abs. 2 SGB VII ergeben. Der folgende Beitrag erläutert die aktuelle Problemlage und stellt den epidemiologischen Sachstand zum Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Herz-Kreislauf-Erkrankungen beziehungsweise Krebserkrankungen dar.

Störung der circadianen Rhythmen und Schichtarbeit

In Deutschland arbeiteten laut Mikrozensus 2018 über 5,8 Millionen Beschäftigte in Wechselschicht, davon knapp 43

Prozent Frauen. Schicht- und Nachtarbeit wird vor allem in der Grundversorgung von Patienten und Pflegebedürftigen, zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit, im Transportwesen, in der Energieversorgung, in der Gastronomie, im Bauwesen, in Serviceeinrichtungen und verschiedenen Industrien geleistet. Die Tendenz ist insbesondere bei den Spätschichten steigend (Statistisches Bundesamt 2019).

Zwar kann sich der Körper Änderungen im Tagesablauf kurzfristig anpassen, jedoch wird vermutet, dass immer wiederkehrende Störungen der natürlichen biologischen Rhythmen gesundheitliche Auswirkungen haben. In der Schichtarbeitsforschung kommt daher dem Begriff „circadiane Störung“, also der Störung biologischer Rhythmen des Tages und deren Desynchronisation, eine Schlüsselrolle zu.

Dabei scheint das Risiko für Herzinfarkte und plötzlicher Herztod insbesondere am Anfang und am Ende der Nacht erhöht (Lavery et al. 1997). Blutdruck sowie die parasympathische und sympathische Modulation der Herzfrequenz folgen einem circadianen Rhythmus (Scheer et al. 2010; Boudreau et al. 2012). Diese unterliegen einem starken Einfluss von

Kurz gefasst

Schlaf und insbesondere Schlafqualität (Boudreau et al. 2013). Auch geht man davon aus, dass das oft als „Dunkelheitshormon“ bezeichnete Melatonin, einer der wichtigsten endogenen Signalgeber für die circadianen Rhythmen im Körper, einen starken Einfluss auf kardiovaskuläre Prozesse hat. So konnte in einem Placebo kontrollierten Experiment gezeigt werden, dass sich Herzfrequenz und Herz-Raten-Variabilität bei gezieltem Einsatz von Melatonin modifizieren ließen (Vandewalle et al. 2007). Der Einsatz von Melatonin als Therapeutikum wird insbesondere bei kardiovaskulären Erkrankungen diskutiert (Sun et al. 2016). Die sogenannte „Light-at-Night Hypothese“ postuliert Veränderungen in circadianen Rhythmen der Hormonfreisetzung insbesondere infolge des Einflusses von blauem Licht in der Nacht auf die Ausschüttung von Melatonin durch die Zirbeldrüse (Saper 2013). Die Freisetzung von Melatonin steigt mit Beginn der Dunkelheit stark an und hat bei den meisten Menschen einen Peak zwischen zwei und fünf Uhr in der Nacht. Die Melatonin-Freisetzung bei Lichtexposition wird jedoch nicht nur nach hinten verschoben, sondern verringert sich auch etwas. Diese Hypothese hat insbesondere in der Krebsforschung eine besondere Rolle, da es Hinweise auf antikanzerogene Effekte von Melatonin gibt (Stevens 2005; Hill et al. 2015).

Im Hinblick auf Störungen in den Tagesrhythmen bei Schichtarbeit wird aber noch eine Reihe von weiteren Mechanismen diskutiert, die bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen von Bedeutung sein könnten. Dazu gehören gestörter Schlaf, psychomentele Belastungen oder ein Vitamin-D-Mangel (Fritschi et al. 2011; Moreno et al. 2019). Letzterer scheint zumindest bei Schichtarbeitenden mit nur wenigen Nachtschichten im Monat – wie auch in der IPA Feldstudie zu Schichtarbeit bestätigt – nicht besonders stark ausgeprägt zu sein (Lehnert et al. 2018).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schichtarbeit

Koronare Herzerkrankungen gehören (KHK) in Deutschland zu den häufigsten Erkrankungen und stellen auch eine der häufigsten Todesursachen dar. Männer haben ein höheres Risiko als Frauen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erkranken: Es wird geschätzt, dass bei etwa sieben Prozent der Frauen und zehn Prozent der Männer in Deutschland im Laufe des Lebens eine koronare Herzerkrankung diagnostiziert wird. Das Risiko steigt mit dem Alter an: Ab einem Alter von 65 Jahren erkranken circa 28 Prozent der Männer und 18 Prozent der Frauen an einer KHK im Laufe ihres Lebens (Bundesärztekammer 2019). Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schlaganfällen betreffen überwiegend die so genannten „klassischen“ Lebensstilfaktoren wie Rauchen, mangelnde körperliche Ak-

- Der Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Herz-Kreislauf- beziehungsweise Krebserkrankungen wird intensiv erforscht.
- Die bisherige wissenschaftliche Datenlage ist zu heterogen, um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und den beiden Erkrankungen eindeutig herzustellen.
- Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen bei Schichtarbeitenden sollten somit zurzeit auch nicht als Berufskrankheit anerkannt werden.

tivität, Übergewicht, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, hoher Alkoholkonsum, ungesunde Ernährung und Diabetes mellitus. Zusätzlich können familiäre Faktoren und psychosoziale Belastungen eine Rolle spielen (Ptushkina et al. 2018).

In den letzten Jahrzehnten wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Schichtarbeit und Herz-Kreislauf-Erkrankungen intensiv erforscht (Strohmaier et al. 2018). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2012 legte für jegliches koronares Ereignis beziehungsweise für einen akuten Myokardinfarkt ein gepooltes, um 20 Prozent erhöhtes Risiko nahe. Jedoch konnten nur bei einem Teil der eingeschlossenen Studien umfangreiche Adjustierungen für wichtige Risikofaktoren vorgenommen werden (Vyas et al. 2012). Von höherer Wertigkeit ist deshalb eine Auswertung der Nurses' Health Study (NHS), die das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen bei Beschäftigung in rotierenden Schichtsystemen prospektiv untersuchte (Vetter et al. 2016). In dieser Analyse wurde für eine Vielzahl von möglichen Störfaktoren adjustiert, unter anderem Alter, eine positive Familienanamnese, Ernährung, körperliche Aktivität, Body-Mass-Index (BMI), Packungsjahre Zigaretten, Alkoholkonsum, Geburtenanzahl, Menopausenstatus, das Vorliegen von Bluthochdruck, Diabetes und einer Hypercholesterinämie. Insgesamt schwächten die umfangreichen Adjustierungen für die genannten Störfaktoren das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung bei Beschäftigten in Schichtarbeit ab. Insbesondere Wechselwirkungen mit bei Schichtarbeit häufiger auftretenden schädlichen Lebensstilfaktoren wie einem erhöhten BMI sowie häufigerem Rauchen scheinen dabei von Bedeutung zu sein. Insgesamt zeigte sich auch nach Adjustierung ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch rotierende Schichtarbeit, wobei letzteres mit zunehmender Dauer der Tätigkeit anstieg (bei mehr als 10-jähriger Tätigkeit in rotierenden Schichten um 30 Prozent). Die Ergebnisse der NHS deuteten darüber hinaus an, dass das Risiko nach Beendigung der Schichtarbeit wieder sinken kann (Vetter et al. 2016). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr

2018 mit insgesamt zwölf Studien, davon fünf mit detaillierten Informationen zur Schichtarbeits-Exposition, zeigte eine Risikoerhöhung um sieben Prozent alle fünf Jahre nach den ersten fünf Jahren in Schichtarbeit (Torquati et al. 2018). Das Risiko für einen Schlaganfall scheint nach einer aktuellen Meta-Analyse infolge von Schichtarbeit, wenn überhaupt, nur leicht erhöht zu sein (Li et al. 2016).

Individuelle Faktoren spielen für eine mögliche kardiovaskuläre Beanspruchung durch Schichtarbeit eine bedeutende Rolle. Neben den Faktoren Alter und Geschlecht wird in neueren Studien auch der individuelle Chronotyp von Beschäftigten berücksichtigt. Dieser beschreibt die tageszeitliche Lage der biologischen Rhythmen, also ob jemand eher ein Morgen- oder Abendtyp ist (Roenneberg et al. 2007). Viele bei kardiovaskulären Erkrankungen relevanten ungünstigen Lebensstilfaktoren – wie ungesunde Ernährung, Rauchen, Alkoholkonsum oder wenig Sport – sind mit Schichtarbeit assoziiert (Bekkers et al. 2015). So wurde beispielsweise in einer Meta-Analyse zu longitudinalen Studien Schichtarbeit mit Gewichtszunahme und Übergewicht assoziiert (Proper et al. 2016). Dies ist bei in Schicht arbeitenden Beschäftigten auch mit einem geringeren Einkommen und Sozialstatus verknüpft. Typische Schichtarbeits-Berufe gehen häufig mit zum Teil hohen Belastungsfaktoren einher. Im Rahmen einer australischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Karzinogenen am Arbeitsplatz wie Diesel, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen oder ionisierender Strahlung unter Schichtarbeitenden höher ist als bei Beschäftigten, die nur tagsüber arbeiten (El-Zaemey and Carey 2019). Belastende Expositionen treten aber insbesondere zu Zeitpunkten auf, wenn die körpereigene Abwehr aufgrund der circadianen Rhythmik möglicherweise geringer ist. So zeigen z. B. physikalische Stressoren wie Lärm oder Hitze in tierexperimentellen Studien stark zeitabhängige Reaktionen (Smolensky et al. 2019).

Bewertung der Studien zur Risikoerhöhung für Herz-Kreislauf-Erkrankung durch Schichtarbeit

Für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zeigt sich ein Zusammenhang mit Schichtarbeit, der mit langjähriger Schichtarbeit stärker wird. Insgesamt bleiben die gepoolten Risikoschätzer aus Meta-Analysen sowie die Befunde aus der großen NHS-Kohorte deutlich unterhalb einer Verdoppelung des Erkrankungsrisikos. Die multikausalen, in erster Linie dem allgemeinen Lebensstil zuzuordnenden Ursachen dieser Erkrankungen stellt eine zusätzliche Komplexität dar. Wechselwirkungen mit ungünstigen Lebensstilfaktoren bei Beschäftigten in Schichtarbeit können häufiger auftreten. Insgesamt ist das Ausmaß der Risikoerhöhung für Herz-Kreislauf-Er-

krankungen nach Schichtarbeit gering, so dass gegenwärtig unklar ist, ob diese nicht im Wesentlichen auf die mit einer Tätigkeit in Schichtarbeit assoziierten Lebensstilfaktoren zurückzuführen ist. Es ist nicht auszuschließen, dass zukünftige Studien mit einer besseren Trennschärfe nach unterschiedlichen Schichtsystemen, individuellen Faktoren und verschiedenen Begleitexpositionen Szenarien aufdecken, die zu einer besonderen Gefährdung beitragen.

Ansatzpunkte für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen infolge Schichtarbeit

Nach den vorliegenden wissenschaftlichen Studien könnte wahrscheinlich insbesondere die Verbesserung der nächtlichen Lichteinwirkung Ansatzpunkte bieten, gesundheitliche Gefährdungen zu verringern. Allerdings ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar, wie eine verbesserte Beleuchtung genau aussehen könnte. Die Identifikation besonders empfänglicher Subgruppen sowie die Früherkennung von starker gesundheitlicher Beanspruchung sollte insbesondere für die Prävention vorangetrieben werden. Aktuell werden – vielfach auch kritisch – Optionen einer Beleuchtung am Arbeitsplatz, die mögliche negative Folgen von nächtlicher Arbeit abmildern könnten, diskutiert (Kantermann et al. 2018; Lowden et al. 2019).

Krebserkrankungen und Schichtarbeit

Aktuell wird auch der mögliche Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Krebserkrankungen vermehrt diskutiert. Grund dafür ist die Bekanntmachung der Internationalen Krebsagentur (IARC) zur Einstufung von Nacharbeit im Sommer 2019. Dabei wurde „Nacharbeit“ – wie zwölf Jahre zuvor „Schichtarbeit, die mit circadianen Störungen verbunden ist“ – in Gruppe 2A wahrscheinlich krebserregend eingestuft. Der aktuelle Forschungsstand zu Schichtarbeit und Krebserkrankungen wird auch in einer Übersichtsarbeit im Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie dargestellt (Rabstein et al. 2020). Die Evidenz aus den epidemiologischen Studien wurde als begrenzt eingeschätzt, während tierexperimentelle Studien laut IARC eine ausreichende Evidenz für einen Einfluss von Änderungen im Licht-Dunkel-Zyklus lieferten (IARC Monographs Vol 124 group 2019).

Auch im Rahmen des National Toxicology Programs der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde wurde die vorliegende epidemiologische Evidenz zu Schichtarbeit und Krebserkrankungen ausführlich diskutiert (Office of the Report on Carcinogens, Division of the National Toxicology Program 2018). Beide Bewertungen stellen die aktuellen Erkenntnisse zur Light-at-Night Hypothese in den Vordergrund, jedoch wurden

die Auswirkungen von Licht auf chronische Erkrankungen und das Ausmaß einer circadianen Störung in epidemiologischen Studien bisher wegen fehlender methodischer Ansätze kaum untersucht.

Studien zum Krebsrisiko infolge von Schichtarbeit sehr heterogen

In der Einschätzung der IARC stand insbesondere das Risiko für Frauen, an Brustkrebs zu erkranken, im Vordergrund (IARC Monographs Vol 124 group 2019). Erhöhte Risiken zeigten sich vor allem in den bisher publizierten Fall-Kontroll-Studien, während in Kohortenstudien insgesamt keine deutliche Tendenz für eine Risikoerhöhung gezeigt werden konnte.

In mehreren epidemiologischen Studien wurden darüber hinaus mögliche Zusammenhänge zwischen Schichtarbeit und Prostatakrebs untersucht. Die bisher publizierte Evidenz weist allerdings ein sehr heterogenes Bild mit zum Teil erhöhten Risiken, zum Teil aber auch nicht auffälligen Ergebnissen auf. Bei längerer Schichtarbeitsdauer wurden tendenziell höhere Risikoschätzer beobachtet, jedoch zumeist ohne konsistente Dosis-Effekt-Beziehung (Office of the Report on Carcinogens, Division of the National Toxicology Program 2018).

Die Zusammenfassung der Evidenz zu Schichtarbeit auf Grundlage epidemiologischer Studien ist, wie bereits im IPA Journal 03/2017 berichtet wurde, zum Teil mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden (Rabstein et al. 2017). Insgesamt erschwert die Heterogenität der bisherigen Studien hinsichtlich Art der Studienpopulation, Auswahl der Vergleichspersonen, Detailtiefe der erhobenen Schichtangaben, der unterschiedlichen Adjustierungen sowie der Durchführung in unterschiedlichen Ländern die übergreifende Interpretation der Ergebnisse. Zudem beobachteten die meisten Studien in Subgruppenanalysen (z. B. nach Dauer in Schichtarbeit) nur wenige exponierte Fälle, so dass die Konfidenzintervalle für diese Risikoschätzer sehr weit sind.

Ein wesentliches Problem bei der Interpretation von Ergebnissen sind große Unterschiede zwischen Kohorten-Studien, die eine Exposition gegenüber Schichtarbeit oftmals eher grob einschätzen, und Fall-Kontroll-Studien, bei denen die Aussagekraft durch einen möglichen Recall Bias (fehlerhafte Erinnerung an zurückliegende Expositionen) eingeschränkt sein kann. Dies kann die Betrachtung des in diesem Kontext am häufigsten untersuchten Endpunkt Brustkrebs verdeutlichen: Meta-Analysen der über 30 Originalstudien weisen für Fall-Kontroll-Studien eine Risikoerhöhung um circa 50 Prozent für eine jemals ausgeübte Beschäftigung in Nachtarbeit auf. Werden zum gleichen Zusammenhang die Ergebnisse aus

Kohorten-Studien zusammengefasst, zeigt sich keine Risikoerhöhung (siehe z. B. Office of the Report on Carcinogens, Division of the National Toxicology Program 2018). In der vom IPA initiierten gepoolten Analyse aus Fall-Kontroll-Studien zu Brustkrebs mit ausführlicher Berufsbiographie konnte ein genereller Zusammenhang zwischen langjähriger Nachtarbeit und Brustkrebs nicht gezeigt werden. In der Studienpopulation, die mehr als 12.000 Fälle und Kontrolle umfasste, wurde allerdings ein Zusammenhang für die Gruppe der prämenopausalen Frauen und bei hoher Nachtarbeitsintensität (lange Nachtschichten und mehr als drei Nachtschichten pro Woche) beobachtet (Cordina-Duverger et al. 2018).

Fazit

In Deutschland werden Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Krebserkrankungen bei Schichtarbeitenden zurzeit nicht als Berufskrankheit anerkannt. Auch gibt es bisher keine anerkannten Fälle nach § 9 Abs. 2 SGB VII. Hiernach können nur dann Erkrankungen wie eine Berufskrankheit als Versicherungsfall anerkannt werden, sofern zum Zeitpunkt der Entscheidung hierfür neue Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft vorliegen und dies von der Mehrheit der auf dem jeweiligen Fachgebiet tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern vertreten wird.

Die bisherige wissenschaftliche Datenlage für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder Krebserkrankungen nach langjähriger Schicht- und Nachtarbeit ist sehr heterogen, so dass diese Voraussetzungen zur Anerkennung derzeit nicht gegeben sind.

Insbesondere liegen keine genauen Erkenntnisse vor:

- ob genaue Aussagen im Hinblick auf die Zielerkrankungen getroffen werden können,
- ab wann Schichtarbeit als schädlich einzuschätzen ist oder
- welche Schichtsysteme mit einer geringeren Belastung einhergehen.

Diese Fragestellungen müssen in weiteren Studien untersucht werden.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Behrens,
Prof Dr. Thomas Brüning, Dr. Christian Eisenhauer,
Dr. Dirk Pallapies, Dr. Sylvia Rabstein
 IPA

Literatur

Bekkers MBM, Koppes LLJ, Rodenburg W, van Steeg H, Proper KI. Relationship of night and shift work with weight change and lifestyle behaviors. *J Occup Environ Medicine* 2015; 57: e37 doi:10.1097/JOM.0000000000000426

Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB. A circadian rhythm in heart rate variability contributes to the increased cardiac sympathovagal response to awakening in the morning. *Chronobiol Int* 2012; 29: 757-786 doi:10.3109/07420528.2012.674592

Boudreau P, Yeh W-H, Dumont GA, Boivin DB. Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep* 2013; 36: 1919–1928 doi:10.5665/sleep.3230

Bundesärztekammer (2019) Chronische KHK, 5. Auflage: Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) [Online]. Available at: <https://www.leitlinien.de/nvl/khk> (posted 10 April 2019; verified 16 December 2019)

Cordina-Duverger E, Menegaux F, Popa A, Rabstein S, Harth V, Pesch B, Brüning T, Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Erren TC, Castaño-Vinyals G, Papantoniou K, Espinosa A, Kogevinas M, Grundy A, Spinelli JJ, Aronson KJ, Guénel P. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 369–379 doi:10.1007/s10654-018-0368-x

El-Zaemey S, Carey RN. Variations in exposure to carcinogens among shift workers and non-shift workers. *Am J Ind Med* 2019; 62: 352-356 doi:10.1002/ajim.22950

Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Aronson K, Girschik J, Boyle T, Grundy A, Erren TC. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Medic Hypotheses* 2011; 77: 430-436 doi:10.1016/j.mehy.2011.06.002

Hill SM, Belancio VP, Dauchy RT, Xiang S, Brimer S, Mao L, Hauch A, Lundberg PW, Summers W, Yuan L, Frasch T, Blask DE. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocrine-related Cancer* 2015; 22: 204 doi:10.1530/ERC-15-0030

IARC Monographs Vol 124 group (2019) Carcinogenicity of night shift work. *Lancet. Oncology* 2019; 20: 1058–1059 doi:10.1016/S1470-2045(19)30455-3

Kantermann T, Schierz C, Harth V (2018) Gesicherte arbeitsschutzrelevante Erkenntnisse über die nichtvisuelle Wirkung von Licht auf den Menschen: Eine Literaturstudie [Online]. Available at: <https://www.kan.de/publikationen/> (verified 1 April 2019)

Lavery CE, Mittleman MA, Cohen MC, Muller JE, Verrier RL. Nonuniform nighttime distribution of acute cardiac events: a possible effect of sleep states. *Circulation* 1997; 96: 3321–3327 doi:10.1161/01.cir.96.10.3321

Lehnert M, Beine A, Burek K, Putzke S, Schlösser S, Pallapies D, Brüning T, Behrens T, Rabstein S. Vitamin D supply in shift working nurses. *Chronobiol Int* 2018; 35: 724-729 doi:10.1080/07420528.2018.1424719

Li M, Huang J-T, Tan Y, Yang B-P, Tang Z-Y. Shift work and risk of stroke: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 214: 370-373 doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.052

Lowden A, Öztürk G, Reynolds A, Bjorvatn B. Working Time Society consensus statements: Evidence based interventions using light to improve circadian adaptation to working hours. *Ind Health* 2019; 57: 213-227 doi:10.2486/indhealth.SW-9

Moreno CRC, Marqueze EC, Sargent C, Wright Jr KP, Ferguson SA, Tucker P. Working Time Society consensus statements: Evidence-based effects of shift work on physical and mental health. *Ind Health* 2019; 57: 139-157 doi:10.2486/indhealth.SW-1

Office of the Report on Carcinogens, Division of the National Toxicology Program (2018) Draft Report on Carcinogens Monograph on night shift work and light at night: Draft RoC Monograph on Night Shift Work and Light at Night [Online]. Available at: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/monopeerrvw/2018/october/landraftmonograph20180824.pdf (verified 13. März 2020)

Proper KI, van de Langenberg D, Rodenburg W, Vermeulen RCH, van der Beek AJ, van Steeg H, van Kerkhof LWM. The relationship between shift work and metabolic risk factors: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Am J Prev Med* 2016; 50: e147-e157 doi:10.1016/j.amepre.2015.11.013

Ptushkina V, Jacobs E, Schipf S, Völzke H, Markus MRP, Nauck M, Meisinger C, Peters A, Maier W, Herder C, Roden M, Rathmann W. Regional differences of macrovascular disease in Northeast and South Germany: the population-based SHIP-TREND and KORA-F4 studies. *BMC public health* 2018; 18: 1331 doi:10.1186/s12889-018-6265-0

Rabstein S, Behrens T, Pallapies D, Eisenhawer C, Brüning T. Schichtarbeit und Krebserkrankungen: Über circadiane Störungen, epidemiologische Evidenz und Berufskrankheiten-Kriterien. *Zbl Arbeitsmed* 2020; accepted

Rabstein S, Behrens T, Pallapies D, Brüning T. Warum Schichtarbeit nicht gleich Schichtarbeit ist: Was bedeutet dies für die Einschätzung potenzieller Gesundheitsrisiken? *IPA-Journal* 2017; 3: 16–19

Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Meroow M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 429–438. doi:10.1016/j.smr.2007.07.005

Saper CB. The central circadian timing system. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 747–751. doi:10.1016/j.conb.2013.04.004

Scheer FAJL, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF, Shea SA. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 20541–20546. doi:10.1073/pnas.1006749107

Smolensky MH, Reinberg AE, Fischer FM. Working Time Society consensus statements: Circadian time structure impacts vulnerability to xenobiotics-relevance to industrial toxicology and nonstandard work schedules. *Ind Health* 2019; 57: 158–174 doi:10.2486/indhealth.SW-2

Statistisches Bundesamt (2019) Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Erwerbsbeteiligung der Bevölkerung. Ergebnisse des Mikrozensus zum Arbeitsmarkt – 2018. Fachserie 1, Reihe 4.1 [Online]. Available at: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Arbeit/Arbeitsmarkt/Erwerbstaetigkeit/Publikationen/Downloads-Erwerbstaetigkeit/erwerbsbeteiligung-bevoelkung-2010410187004.html> (posted 28 August 2019; verified 16 December 2019)

Stevens RG (2005) Circadian disruption and breast cancer: from melatonin to clock genes. *Epidemiol* 2005; 16: 254–258

Strohmaier S, Devore EE, Zhang Y, Schernhammer ES. A review of data of findings on night shift work and the development of DM and CVD events: a synthesis of the proposed molecular mechanisms. *Curr Diabetes Rep* 2018; 18: 132 doi:10.1007/s11892-018-1102-5

Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 408–413 doi:10.1097/MOL.0000000000000314

Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand J Work, Environ & Health* 2018; 44: 229–238 doi:10.5271/sjweh.3700

Vandewalle G, Middleton B, Rajaratnam SMW, Stone BM, Thorleifsdottir B, Arendt J, Dijk D-J. Robust circadian rhythm in heart rate and its variability: influence of exogenous melatonin and photoperiod. *J Sleep Res* 2007; 16: 148–155 doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00581.x

Vetter C, Devore EE, Wegrzyn LR, Massa J, Speizer FE, Kawachi I, Rosner B, Stampfer MJ, Schernhammer ES. Association between rotating night shift work and risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 2016; 315: 1726–1734 doi:10.1001/jama.2016.4454

Vyas MV, Garg AX, Jansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE, Janszky I, Mrkobrada M, Parraga G, Hackam DG. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345, e4800.