

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Schichtarbeit und Krebs

Hintergründe und Herausforderungen

Thomas C. Erren, Puran Falaturi, Peter Morfeld, Peter Knauth,  
Russel J. Reiter, Claus Piekarski

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und Präventionsforschung, Universität zu Köln: Prof. Dr. med. Erren, Falaturi, Prof. em. Dr. med. Piekarski

Institut für Epidemiologie und Risikobewertung in der Arbeitswelt (IERA), Essen: PD Dr. rer. medic. Morfeld

Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Institut für Industrieertriebslehre und Industrielle Produktion, Abteilung Arbeitswissenschaft, Karlsruhe: Prof. Dr.-Ing. Knauth

Department of Cellular & Structural Biology, The UT Health Science Center, San Antonio, Texas 78229–3900, USA: Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c. mult. Reiter

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) hat im Jahr 2007 Schichtarbeit mit zirkadianer Disruption beziehungsweise Chronodisruption als wahrscheinliches Humankarzinogen eingestuft. Kurzfristige Störungen von biologischen 24-Stunden-Rhythmen als Folge von Expositionen gegenüber Licht und Dunkelheit zu ungewohnten Zeiten sind als „Jet-“ und „Shift-Lag-Beschwerden“ seit langem bekannt. Dass chronische Störungen beziehungsweise Unterbrechungen von gekoppelten, zeitlich abgestimmten zirkadianen Rhythmen (Chronodisruption) zu langfristigen Krebsentwicklungen beitragen sollen, ist dagegen eine vergleichsweise neue Vorstellung.

**Methode:** Übersicht auf der Grundlage einer selektiven Literaturrecherche über MEDLINE und ISI Web of Knowledge bis 2009 aus Sicht der Arbeitsmedizin, Epidemiologie, Chronobiologie und Arbeitswissenschaft.

**Ergebnisse:** Die postulierten Kausalzusammenhänge zwischen Schichtarbeit und Krebsentwicklungen beim Menschen sind aufgrund von experimentellen Studienergebnissen biologisch plausibel. Gleichwohl fehlen epidemiologische Studien, die mögliche Risiken beim Menschen beschreiben oder ausschließen könnten. Auch wenn in Dänemark bereits Brustkrebsfälle bei Nachtschichtarbeiterinnen entschädigt wurden, fehlen nach deutschem Berufskrankheitenrecht die wissenschaftlichen Voraussetzungen zur Anerkennung der „generellen Geeignetheit“ und damit zur Schaffung einer neuen Berufskrankheit. Die Autoren stellen den Stand des Wissens für die Prävention vor.

**Schlussfolgerung:** Obwohl es keinesfalls belegt ist, dass Schichtarbeit zur Krebsentwicklung beiträgt, sollten vorsorglich bei Schichtplangestaltungen Einsichten aus der Arbeitsmedizin, Chronobiologie und Arbeitswissenschaft stärker berücksichtigt werden.

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) hat im Oktober 2007 Schichtarbeit mit zirkadianer Disruption beziehungsweise Chronodisruption (CD) als wahrscheinliches Humankarzinogen eingestuft (Gruppe-2A-Karzinogen) (1). Die Einstufung als „wahrscheinlich krebserregend“ wurde vorgenommen, da die Belege beim Menschen zwar „begrenzt“, aber in Tierexperimenten bereits ausreichend schienen.

Als Einrichtung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erarbeitet die IARC mit großer Signalwirkung Monografien zu Krebsrisiken. Mit der aktuellen Einschätzung kommen nun bestimmte Formen der Schichtarbeit als „wahrscheinlich krebserregend für Menschen“ in der gleichen Risikoklassifizierung wie zum Beispiel die UV-Strahlung, Benzo(a)pyren und Acrylamid vor.

Dass kurzfristige Störungen von zirkadianen Rhythmen Ursache für Gesundheitsbeeinträchtigungen wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Appetitlosigkeit und eine allgemein verminderte Leistungsfähigkeit sein können, kennen wir seit Jahrzehnten als „Jet-“ und „Shift-Lag-Beschwerden“. Pathomechanistisch führen hierbei Expositionen gegenüber Licht und Dunkelheit zu ungewohnten Zeiten bei Betroffenen dazu, dass Schlaf-Wach-Rhythmen aus dem physiologischen Takt kommen und dass – unter anderem – üblicherweise kurzfristige und reversible Veränderungen der Aktivitäts- und Essenszeiten sowie der Hormonproduktion und Körpertemperatur beobachtet werden. Dass chronische Störungen beziehungsweise Unterbrechungen („disruptions“) der zeitlichen Organisation von aufeinander abgestimmten biologischen 24-Stunden-Rhythmen, die den Menschen physiologisch an den täglichen Wechsel von Licht und Dunkelheit beziehungsweise an den täglichen Wechsel von Tag und Nacht koppeln, langfristig zu Krebsentwicklungen beitragen sollen, ist dagegen eine vergleichsweise neue Vorstellung (Chronodisruptions-Krebs-Theorie) (2, 3).

Vor diesem Hintergrund werden nachfolgend experimentelle Erkenntnisse skizziert und epidemiologische Studienergebnisse genauer exploriert, die die mögliche Bedeutung für den Menschen beleuchten könnten. Anschließend stellen die Autoren den Stand des Wissens für die Risikokommunikation und theoretisch denkbare Kompensationen sowie die Prävention vor und geben einen Ausblick. Grundlage für den kritischen Überblick ist eine selektive Literaturrecherche über MEDLINE und das ISI-Web-of-Knowledge bis 2009.

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(38): 657–62  
DOI: 10.3238/arztebl.2010.0657

**TABELLE 1**

Metaanalysen: Flugpersonal und Brust- oder Prostatakrebsrisiken (4)

	Zahl der Studien	RR (95%-KI) feste Effekte	RR (95%-KI) zufällige Effekte
<b>Brustkrebs</b>			
alle Studien	12	1,7 (1,4–2,1)	1,7 (1,4–2,1)
Kohorten	9	1,6 (1,3–2,0)	1,6 (1,3–2,0)
Fall-Kontroll	3	2,8 (1,3–6,0)	2,8 (1,3–6,2)
SIR	5	1,8 (1,4–2,3)	1,8 (1,4–2,3)
SMR	3	1,2 (0,7–1,9)	1,2 (0,7–1,9)
Europa	10	1,6 (1,2–2,1)	1,6 (1,2–2,1)
Nordamerika	2	1,8 (1,3–2,6)	1,8 (1,3–2,6)
<b>Prostatakrebs</b>			
alle Studien	9	1,4 (1,1–1,8)	1,4 (1,1–1,8)
SIR	6	1,5 (1,1–1,9)	1,5 (1,1–1,9)
SMR	3	1,1 (0,7–1,8)	1,1 (0,7–1,8)
Europa	8	1,1 (0,8–1,5)	1,1 (0,8–1,5)

(mit freundlicher Genehmigung von Springer Science + Business Media) SIR, standardisierte Inzidenzrate; SMR, standardisierte Mortalitätsrate; RR, relatives Risiko; KI, Konfidenzintervall

**Experimentelle Hintergründe und epidemiologische Datenlage**

Bezüglich der möglichen Beziehungen zwischen Lichtexpositionen zu ungewöhnlichen Zeiten und Krebsentwicklungen hat die IARC-Arbeitsgruppe im Dezember 2007 die folgenden mechanistischen Erkenntnisse in einer knappen Publikation hervorgehoben (1): Licht in der „biologischen Nacht“ stört das zirkadiane System, verändert Schlaf-Aktivitäts-Muster, unterdrückt die Melatoninproduktion und dereguliert zirkadiane Gene für Krebs-signalwege. Die ausführliche Monografie der IARC mit Einzelheiten zu der Einstufung von Schichtarbeit mit zirkadianer Disruption als wahrscheinliches Humankarzinogen ist bis heute nicht publiziert.

In der Gesamtschau der Experimente bei Tieren und an Zellen kann aber kein Zweifel daran bestehen, dass Schichtarbeit in Verbindung mit chronischen Störungen von biologischen 24-Stunden-Rhythmen mechanistisch plausibel zu langfristigen Krebsentwicklungen beitragen könnte (2–4). Gleichwohl stellt sich die zentrale Frage, ob Schichtarbeit mit CD tatsächlich solche Effekte beim Menschen hat. Vor diesem Hintergrund ist es sicherlich von Interesse, was epidemiologische Studien in diesem wichtigen Themenfeld abbilden.

Zwei generelle Anmerkungen sind für die nachfolgend benannten epidemiologischen Studien angemessen:

- In allen Studien wurden – wenn auch unterschiedlich – gesicherte beziehungsweise denkbare Störvariablen berücksichtigt.

- Alle den Autoren bekannten Studien zu diesem Themenfeld sind selbstverständlich unabhängig davon, ob sie positive, neutrale oder negative Risikoegebnisse abgebildet haben, aufgenommen.

Als „historisch erste Hinweise“ auf die postulierten Krebsrisiken von Schichtarbeitern könnten zwei Mortalitätsstudien in England und Wales (e1) sowie in Island (e2) interpretiert werden. In der britischen Kohorte von 8 603 Schicht- und Tagarbeitern wiesen Schichtarbeiter ein signifikant erhöhtes Gesamtkrebsrisiko auf (e1), und im Rahmen einer Mortalitätsstudie in der Düngerindustrie kam für eine Kohorte von 603 Arbeitern eine insgesamt erhöhte Krebsmortalität zur Darstellung (e2).

Vor wenigen Jahren haben dann Arbeitsgruppen an den Universitäten in Köln und San Antonio – zeitgleich mit, aber unabhängig von der IARC – epidemiologische Studien systematisch mit dem Ziel ausgewertet, die Gültigkeit der biologisch plausiblen Experimentergebnisse für den Menschen zu überprüfen (4). Als Studienpopulationen wurde Flug- und Schichtpersonal ausgewählt, da es bei diesen Populationen zu ausgeprägten Störungen des inneren Zeitgefüges der Physiologie durch Transmeridianflüge und durch Nacht- und Schichtarbeit kommt.

Epidemiologische Studien, die in Journalen mit Peer-Review publiziert waren und Informationen zu Krebsrisiken bei Flug- und Schichtpersonal und zu Kovariablen der Expositionen und der Endpunkte lieferten, wurden systematisch über MEDLINE und das ISI-Web-of-Knowledge identifiziert. Insgesamt wurden 30 epidemiologische Studien eingeschlossen, die Informationen zu dem Problemfeld Schichtarbeit, CD und Krebs bereitstellten und eine Gesamtstudienpopulation von circa 240 000 Menschen (Flugpersonal: circa 70 000; Schichtpersonal: circa 170 000) untersucht haben (e3–e32). Kernergebnisse der Metaanalysen mit etablierten Standardverfahren (5, 6) sind in den *Tabellen 1 und 2* zusammengefasst (4).

Homogenitätstests und die Vergleichbarkeit der Risikoschätzer, die bei Metaanalysen mit festen und mit zufälligen Effekten berechnet wurden, vermitteln, dass statistisch keine starken Vorbehalte bestehen, die Ergebnisse der Einzelstudien zusammenzuführen. Betrachtet man die verschiedenen Gesamtschätzer, so sind die Risikoergebnisse mit Vorhersagen aus der Chronodisruptions-Krebs-Theorie (2) vereinbar: die empirischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass Störungen des inneren Zeitgefüges der Physiologie durch Transmeridianflüge und durch Nacht- und rotierende Schichtarbeit mit signifikant erhöhten Brust- und Prostatakrebsrisiken assoziiert sein können.

Gleichwohl bleiben aufgrund von Unterschieden wie Expositionen gegenüber CD und Ko-Faktoren der Krebsendpunkte, die in den Einzelstudien berücksichtigt wurden, mindestens Zweifel, ob die erhöhten Krebsrisiken tatsächlich Zeitzonenfliügen und Schichtarbeit kausal zugeordnet werden können. Die intensiv erforschte potenzielle Rolle der kosmischen Höhenstrahlung trägt übrigens gemäß einer sehr aktuellen

Auswertung epidemiologischer Studien – falls überhaupt – wenig zu erhöhten Krebsrisiken bei fliegendem Personal bei (e33).

In einer nachträglichen Fall-Kontroll-Analyse zu Nachtarbeit (Interviewdaten) und Brustkrebsinzidenz im Rahmen der deutschen GENICA-Studie ergab sich für Frauen mit Hinweis auf Nachtarbeit insgesamt kein Risikoexzess (7), jedoch zeigten sich nichtsignifikante Risikoerhöhungen bei mindestens 20 Jahren Nachtarbeit (OR 2,48; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,62–9,99).

Zwei Studien zu Prostatakrebsrisiken bei Schichtpersonal (8, 9) dokumentierten erhöhte Krebsrisiken von 3,0 (95%-KI: 1,2–7,7) beziehungsweise 1,3 (95%-KI: 1,0–1,7). Eine weitere, sehr große Kohortenstudie von Schwartzbaum und Kollegen (10) ermittelte keine Risikoerhöhung; die Autoren dieser ökologischen Studie und ein Begleiteditorial (e34) haben aber auf den kritischen Umstand hingewiesen, dass die Verwendung von aggregierten statt Individualdaten zu Missklassifikationen der Schichtarbeitsabschätzungen geführt haben kann. Solcherart fehlerhafte Abschätzungen könnten mögliche Risikoerhöhungen maskieren.

Über Brust- und Prostatakrebsrisiken hinaus wurden epidemiologische Studien zu Darmkrebs- (11) beziehungsweise Gebärmutterkrebsrisiken (12) bei Nachtarbeit durchgeführt. Im Rahmen der prospektiven „Nurses’ Health Study“, die auch Daten für zwei in die Metaanalysen eingeschlossene Brustkrebsstudien geliefert hat (e29, e30), wurden erhöhte Risiken für kolorektale und für endometriale Karzinome bei Krankenschwestern abgebildet, die mindestens 15 ([e29] Risikoschätzer 1,35; 95%-KI: 1,03–1,77) beziehungsweise mindestens 20 Jahre lang [e30] Risikoschätzer: 1,47; 95%-KI: 1,03–2,10) rotierende Schichtarbeit geleistet hatten.

Neben der vorgängig explorierten Vorhersage „Schichtpersonal, zu ungewohnten Zeiten gegenüber Licht exponiert, hat höhere Krebsrisiken“, wurden drei weitere Vorhersagen, die alle in der Chronodisruptions-Krebs-Theorie logisch zusammengeführt wurden (2), epidemiologisch ausgewertet: In weitestgehender Übereinstimmung mit den Risikovorhersagen „Populationen, die weniger gegenüber Licht exponiert sind, weisen niedrigere Krebsrisiken auf“ zeigte sich das vorhergesagte Ergebnismuster („Dunkelheit schützt vor Krebs“) insofern, als die Inzidenzen von Brust- und Prostatakrebs in der Arktis ebenso erniedrigt sind (e35–e37, 13: die Literatur zu genetischen, reproduktiven, Ernährungs- und Lifestyle-Faktoren bot keine offensichtliche Erklärung für die auffälligen Krebsmuster in der Arktis) wie die Inzidenz für Brustkrebs bei blinden Frauen (14–18; Ausnahme: 19) und bei Frauen, die sich während ihres Lebens durch längere Schlafzeiten auszeichnen (20, 21; Ausnahme: 22). Eine Einzelstudie zu Prostatakrebs vermittelte, dass Schlafmangel von mindestens neun Stunden mit einer geringeren Inzidenz assoziiert waren (23) (Risikoschätzer: 0,48; 95%-KI: 0,29–0,79).

**TABELLE 2**

Metaanalysen: Schichtpersonal und Brustkrebsrisiken (4)

	Zahl der Studien	RR (95%-KI) feste Effekte	RR (95%-KI) zufällige Effekte
<b>Brustkrebs</b>			
alle Studien	7	1,4 (1,3–1,6)	1,5 (1,2–1,8)
Kohorten	2	1,4 (1,1–1,8)	1,4 (1,1–1,8)
Fall-Kontroll	5	1,4 (1,2–1,7)	1,5 (1,1–2,0)
Europa	3	1,6 (1,3–1,8)	1,6 (1,2–2,2)
Nordamerika	4	1,3 (1,1–1,6)	1,4 (1,1–1,8)

(mit freundlicher Genehmigung von Springer Science + Business Media)  
RR, relatives Risiko; KI, Konfidenzintervall

Diese Studienansätze und Ergebnisse sind einerseits mit Prädiktionen aus der Chronodisruptions-Krebstheorie vereinbar, erhöhen andererseits aber auch die Komplexität der Kausalüberlegungen (2, e38). So wurden zum Beispiel in allen bis heute durchgeführten Beobachtungsstudien mögliche Interaktionen von mehreren denkbaren Kausalfaktoren nicht berücksichtigt und kontrolliert (e38) – neben den spezifischen Schichtarbeitsbedingungen könnten Schlafstörungen, Lärmexpositionen während der biologischen Nacht und möglicherweise auch Lichtbedingungen aufgrund der geografischen Lokalisation für das Schlüsselglied Chronodisruption in der postulierten Entwicklungskette für Krebs relevant sein.

### „Risiko“-Kommunikation und denkbare Kompensationen

Bezüglich der vier Evidenzsäulen, die bei einer Risikoabschätzung („Risikoidentifikation“, „Dosis-Wirkungs-Abschätzung“, „Expositionsabschätzung“, „Risikocharakterisierung“) zu beachten sind (e39), ist derzeit allein die Frage, „ob Schichtarbeit mit Chronodisruption Krebsrisiken erhöht“ von der IARC-Arbeitsgruppe beantwortet worden („Risikoidentifikation“: „wahrscheinlich karzinogen“) (1).

Gleichwohl ist zu erwarten, dass die IARC-Klassifizierung in Deutschland und anderswo Unsicherheit bei Versicherten und auch Besorgnis erzeugen wird (e40, 24); tatsächlich leisten 15 bis 20 Prozent der Beschäftigten in Europa und den USA Nacht- und Schichtarbeit (1), und bei fliegendem Personal sind Schichtarbeit und Zeit-Zonen-Flüge im Wesentlichen unvermeidbar.

Grundsätzlich wird die Stärke eines Risikofaktors durch die Prävalenz aller Kausalfaktoren bestimmt, die eine Krankheit (mit-)verursachen (e41). Mit dieser Prämisse sind etwa für Brust- und Prostatakrebs allenfalls schwache Risikofaktoren identifiziert. Die Tatsache, dass Schichtarbeit und möglicherweise assoziierte Chronodisruptionen in Populationen weit verbreitet sein können, kann implizieren, dass dieses „wahrscheinliche Humankarzinogen“ ein starker Risikofak-

tor für Krebsentwicklungen ist (4). Da derzeit aber keinesfalls belegt ist, dass Schichtarbeit mit zirkadianer Disruption beziehungsweise Chronodisruption zu Krebsentwicklungen beiträgt, erscheint uns eine Abschätzung von möglicherweise attributablen Fällen spekulativ und nicht angemessen.

Mit Bezug auf theoretisch denkbare Kompensationen gewährte man 2008 in Dänemark bereits erste Entschädigungen für 38 Nachtschichtarbeiterinnen mit Brustkrebs (e40, e42), und eine Aufnahme in die dortige Liste der Berufskrankheiten wird geprüft. Diese Anerkennungs- und Entschädigungspraxis hat zu intensiven Diskussionen in Australien, Neuseeland, Asien, Nordamerika und besonders auch in England, den Niederlanden und in Belgien geführt, aber auch auf der letztjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin in Aachen (e43).

In Deutschland ist die notwendige Voraussetzung für eine Anerkennung als Berufskrankheit („die postulierte Kausalbeziehung ist zweifelsfrei belegt“) aber derzeit ebenso wenig erfüllt wie die Konvention einer Risikoverdoppelung (e44) und von positiven Dosis-Wirkungs-Beziehungen.

Diese Konventionen finden neben Deutschland (e45) übrigens auch im Vereinigten Königreich (e46), in Kanada (e47) und den USA (e44) Anwendung.

### Prävention

Sowohl mit Bezug auf Schichtarbeit als auch mit Bezug auf die Chronobiologie blicken wir – insbesondere in Deutschland – auf eine erfolgreiche Forschungstradition, verbunden mit den Namen von zum Beispiel Rutenfranz und Aschoff. Gleichwohl ist die Frage, ob Schichtarbeit über zirkadiane Disruption beziehungsweise Chronodisruption zu Krebsentwicklungen beiträgt, eine sehr neue Frage mit vergleichsweise wenigen Studien zur praktischen Prävention.

Über die wissenschaftlichen Erkenntnisse zu den biologisch plausibel erscheinenden Kausalzusammenhängen zwischen Schichtarbeit, CD und Krebsentwicklungen – und ihre derzeitigen Limitierungen und Unsicherheiten – sollte angemessen informiert werden (e40, 24).

Bezüglich der Arbeitszeiten von Nacht- und Schichtarbeitnehmern gilt gemäß des Arbeitszeitgesetzes, dass diese nach gesicherten arbeitswissenschaftlichen Erkenntnissen zu gestalten sind. Vor dem Hintergrund der biologisch plausiblen Zusammenhänge zwischen Schichtarbeit, Chronodisruption und Krebsentwicklungen sollten sich Arbeitsmediziner und Schichtarbeitsforscher im Sinne einer „prudent avoidance“ abstimmen, welche Schichtplangestaltung am ehesten geeignet ist, CD zu vermindern und dieses Wissen nutzen, Arbeitnehmer von Gesundheitsvorteilen möglicher Änderungen zu überzeugen. Wo Wahlmöglichkeiten bestehen, sollte Schicht- und Flugpersonal nach Schlafpräferenzen gefragt werden (e48). So könnte der Chronotyp – „freiwillige“ Frühaufsteher („Lerchen“), die in der Bevölkerung am meisten verbreiteten Normaltypen, sowie Spätaufsteher („Eulen“) – bei

der Schichtplangestaltung individuell berücksichtigt werden. Nachtschichten werden von „Eulen“ als deutlich weniger belastend wahrgenommen als von „Lerchen“. Trotzdem ist Dauernachtschicht für „Eulen“ keine akzeptable Lösung (25).

Darüber hinaus kann die folgende Frage dazu beitragen, einen Einblick in sich über das Lebensalter verändernde CD-Toleranzen zu gewinnen und präventiv zu nutzen: „Verglichen mit anderen Beschäftigten Ihres Alters, wie kommen Sie mit Schichtarbeit und Zeitzoneflügen klar: sehr gut, gut oder schlecht?“ (4). Tatsächlich nimmt die Verträglichkeit von Schichtarbeit bei vielen Betroffenen mit zunehmendem Alter ab.

Generell könnten Präventivmaßnahmen gegen CD Schichtpersonal über denkbare Krebsrisiken hinaus vor weiteren, kurz- und mittelfristigen Gesundheitsstörungen wie Schlaf- und gastrointestinalen Störungen schützen. Auch wenn in absehbarer Zeit kein individueller Marker für potenziell erhöhte Krebsrisiken verfügbar sein wird, können arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen einen Beitrag zur Prävention leisten (24). Schichtpersonal hat nach dem Arbeitszeitgesetz den gesetzlichen Anspruch, vor Aufnahme der Tätigkeit und anschließend bis zum 50. Lebensjahr alle drei Jahre und ab dem 50. Lebensjahr jährlich kostenfrei betriebsmedizinisch untersucht und beraten zu werden.

Die traditionellen, immer noch weit verbreiteten Schichtpläne mit wöchentlich und rückwärts wechselnden Schichten (erst Nacht-, dann Spät- und danach Frühschichten) entsprechen nicht den neueren arbeitswissenschaftlichen Erkenntnissen (25). Innerhalb einer Nachtschichtwoche schafft es der Körper nicht, sich vollständig an Nachtarbeit anzupassen, sondern er erreicht nur eine Teilanpassung (e49). Nach der Nachtschichtwoche benötigen die Reentrainment-Prozesse wieder mehrere Tage. Je kürzer dagegen die Nachtschichtperiode ist, desto geringer ist die Störung der Tagesrhythmik und einer möglichen CD. Wenn man also trotz Nachtarbeit möglichst nahe an der normalen Tagesrhythmik bleiben und dem Körper unnötige „Umstellungsarbeit“ ersparen möchte, müssen möglichst kurze Nachtschichtperioden empfohlen werden. Bei Beachtung entsprechender arbeitswissenschaftlicher Empfehlungen zur Schichtplangestaltung (e49) wurden positive Effekte auf die Gesundheit wie auf Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (e51) oder die subjektive Einschätzung der Gesundheit („work ability index) (e50) gefunden.

Die Vorstellung, Schichtpersonal durch den Einsatz von geeigneten Lichtquellen oder Brillen- und Linsenfilter vor dem endokrin relevanten Lichtanteil (460 bis 480 Nanometer Wellenlänge) zu schützen, erscheint den Autoren in seinen Auswirkungen etwa auf die Aufmerksamkeit der Betroffenen keinesfalls ausreichend untersucht (e52) und theoretisch vor dem Hintergrund der Vielzahl von Zeitgebern im Rahmen von Schichtarbeit reduktionistisch und derzeit unangemessen (e38, e53).

## Ausblick

Erfahrungsgemäß wird die International Agency for Research on Cancer in einigen Jahren eine erneute Standortbestimmung vornehmen. Es erscheint nicht unrealistisch, dass eine erneute Evaluation bei Vorliegen einiger neuer Studien mit „positivem“ Risikoegebnis zu einer Klassifikation in Gruppe 1 führen wird, in der sich zum Beispiel Tabakrauch, Asbest, Arsen und ionisierende Strahlung befinden. Eine solche Einstufung wurde – nach persönlicher Mitteilung mehrerer Experten der IARC-Expertengruppe – bereits im Jahr 2007 erwogen.

Problematisch erscheint den Autoren, dass aus zwei Gründen – womöglich irreführend – eher „positive“ Risikostudien zur Berücksichtigung kommen werden. Zum einen werden „positive“ Studien erfahrungsgemäß eher veröffentlicht (e54) – nota bene: die IARC berücksichtigt ausschließlich Studienergebnisse, die bei Zusammentreten der Expertenrunde in Peer-Reviewed Journals veröffentlicht oder zur Publikation angenommen sind. Zum anderen haben populationsbasierte Fall-Kontroll-Studien mit Fragebogen- oder Interviewerhebung der Schichtarbeitsgeschichte die Tendenz, aus Gründen von Selektionsverzerrungen und der fallimmanenten Erinnerung von suspekten Expositionen positiv verzerrte Risikoschätzer zu generieren (e55).

Solche Studien werden vergleichsweise schnell durchgeführt und sind daher in größerer Zahl bis zu einer zweiten Evaluation durch die IARC von Schichtarbeit, CD und Krebs zu erwarten. Ein markantes Beispiel für derartige Verzerrungen wurde zur lange diskutierten Frage eines möglichen Brustkrebsrisikos nach Passivrauchexposition publiziert (e56): die 17 Studien mit nachträglich erhobener Expositionsinformation suggerierten irreführend einen möglichen Ursache-Wirkungs-Zusammenhang mit einem statistisch signifikant erhöhten Relativen Risiko von circa 1,2.

Interessanterweise wurde nach dem Ende der Literaturrecherche (2009) im April 2010 eine epidemiologische Studie zu Nachtschichtarbeit und Brustkrebsrisiken aus China publiziert. In dieser prospektiven, populationsbasierten Kohortenstudie war Nachtschichtarbeit, die sowohl über eine Job-Expositions-Matrix als auch über Interviewerhebungen rekonstruiert wurde, nicht mit einer Risikoerhöhung für Brustkrebs assoziiert (Risikoschätzer: 0,9; 95%-KI: 0,7–1,1).

In der Gesamtschau ergeben sich angesichts der postulierten und biologisch plausiblen Kausalzusammenhänge zwischen weit verbreiteten Schichtarbeitsbedingungen auf der einen und Krebsendpunkten mit großer Häufigkeit auf der anderen Seite erhebliche Herausforderungen.

Um Fehlentscheidungen zu vermeiden, muss es trotz drängender Fragen aus der Praxis ein zentrales Ziel sein, belastbare epidemiologische Studien durchzuführen, die kausal interpretierbar und untereinander vergleichbar sind.

## KERNAUSSAGEN

- Im Jahr 2007 hat die Internationale Agentur für Krebsforschung der WHO Schichtarbeit mit zirkadianer Disruption beziehungsweise Chronodisruption als wahrscheinliches Humankarzinogen eingestuft.
- Die Theorie, dass chronische Störungen beziehungsweise Unterbrechungen von gekoppelten, zeitlich abgestimmten zirkadianen Rhythmen (Chronodisruption) zu langfristigen Krebsentwicklungen beitragen sollen, ist vergleichsweise neu.
- Auf der Basis von experimentellen Studienergebnissen sind postulierte Kausalzusammenhänge zwischen Schichtarbeit und Krebsentwicklungen beim Menschen biologisch plausibel; epidemiologische Studien, die mögliche Risiken beim Menschen überzeugend beschreiben oder ausschließen könnten, liegen derzeit jedoch nicht vor.
- Im Jahr 2008 wurden in Dänemark Brustkrebserkrankungen bei 38 Nachtschichtarbeiterinnen als beruflich verursacht anerkannt und Entschädigungen gewährt. Nach deutschem Berufskrankheitenrecht liegen die wissenschaftlichen Voraussetzungen zur Anerkennung der „Generellen Geeignetheit“ und damit zur Schaffung einer neuen Berufskrankheit derzeit nicht vor.
- Auch wenn es nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand keinesfalls gesichert ist, dass Schichtarbeit zu Krebsentwicklungen beiträgt, sollten bei Schichtplangestaltungen Einsichten aus der Arbeitsmedizin, der Chronobiologie und der Arbeitswissenschaft vorsorglich stärker berücksichtigt werden.

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

### Manuskriptdaten

eingereicht: 7. 1. 2010, revidierte Fassung angenommen: 19. 4. 2010

### LITERATUR

1. Straif K, Baan R, Grosse Y, et al.: Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1065–6.
2. Erren TC, Reiter RJ: A generalized theory of carcinogenesis due to chronodisruption. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 815–21.
3. Erren TC, Reiter RJ: Defining chronodisruption. *J Pineal Res* 2009; 46: 245–7.
4. Erren TC, Pape HG, Reiter RJ, Piekarski C: Chronodisruption and cancer. *Naturwissenschaften* 2008; 95: 367–82.
5. Greenland S: Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 1–30.
6. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 3: 177–88.
7. Pesch B, Harth V, Rabstein S, et al.: Night work and breast cancer – results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health* 2009; 29: 23.
8. Kubo T, Ozasa K, Mikami K, et al.: Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 549–55.

9. Conlon M, Lightfoot N, Kreiger N: Rotating shift work and risk of prostate cancer. *Epidemiology* 2007; 18: 182–3.
10. Schwartzbaum J, Ahlbom A, Feychting M: Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33: 336–43.
11. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al.: Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 825–8.
12. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES: Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 10618–22.
13. Erren TC, Piekarski C: Does winter darkness in the Arctic protect against cancer? The melatonin hypothesis revisited. *Med Hypotheses* 1999; 53: 1–5.
14. Hahn RA: Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer. *Epidemiology* 1991; 2: 208–10.
15. Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A: Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology* 1998; 9: 490–4.
16. Verkasalo PK, Pukkala E, Stevens RG, Ojamo M, Rudanko SL: Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland. *Br J Cancer* 1999; 80: 1459–60.
17. Kliukiene J, Tynes T, Andersen A: Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment. *Br J Cancer* 2001; 84: 397–9.
18. Pukkala E, Ojamo M, Rudanko SL, Stevens RG, Verkasalo PK: Does incidence of breast cancer and prostate cancer decrease with increasing degree of visual impairment. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 573–6.
19. Pukkala E, Verkasalo PK, Ojamo M, Rudanko SL: Visual impairment and cancer: a population-based cohort study in Finland. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 13–20.
20. Verkasalo PK, Lillberg K, Stevens RG, et al.: Sleep duration and breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Res* 2005; 65: 9595–600.
21. Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, et al.: Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2008; 99: 1502–5. Epub 2008; Sep 23.
22. Pinheiro SP, Schernhammer ES, Tworoger SS, Michels KB: A prospective study on habitual duration of sleep and incidence of breast cancer in a large cohort of women. *Cancer Res* 2006; 66: 5521–5.
23. Kakizaki M, Inoue K, Kuriyama S, et al.: Sleep duration and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2008; 99: 176–8. Epub 2008; Jun 10.
24. Erren TC, Morfeld P, Stork J, et al.: Shift work, chronodisruption and cancer?—the IARC 2007 challenge for research and prevention and 10 theses from the Cologne Colloquium 2008. *Scand J Work Environ Health* 2009; 35: 74–9.
25. Seibt A, Knauth P, Griefahn B: Arbeitsmedizinische Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Nacht- und Schichtarbeit, Arbeitsmedizin – Sozialmedizin – Umweltmedizin (ASU) 2006; 41(8): 390–7. <http://www.dgaum.med.uni-rostock.de/leitlinien/NachtuSchichtarbeit%20280205.pdf>

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Thomas C. Erren, MPH  
 Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin,  
 Umweltmedizin und Präventionsforschung der Universität zu Köln  
 Kerpener Straße 62, 50937 Köln  
 E-Mail: [tim.erren@uni-koeln.de](mailto:tim.erren@uni-koeln.de)  
 bis Januar 2011: Visiting Scholar; School of Public Health  
 University of California, Berkeley  
 E-Mail: [erren\\_tc@berkeley.edu](mailto:erren_tc@berkeley.edu)

**SUMMARY**

**Shift Work and Cancer—The Evidence and the Challenge**

**Background:** In 2007, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified shift work with circadian disruption or chronodisruption as a probable human carcinogen. Short-term disturbances of biological 24-hour-rhythms following exposures to light and darkness at unusual times are well-known as „jet-lag“ and „shift-lag“ symptoms. However, that chronic disturbances or disruptions of timely sequenced circadian rhythms (chronodisruption) should contribute to long-term developments of cancer is a relatively new concept. This review provides background and practical information with regard to the open question „does shift-work cause cancer?“

**Methods:** Overview on the basis of a selective literature search via Medline and ISI Web of Knowledge until 2009 from the viewpoints of occupational medicine, epidemiology, chronobiology, and occupational science.

**Results:** The postulated causal links between shift-work and cancer in humans are biologically plausible in the light of experimental findings, but to date we lack epidemiological studies which could describe or exonerate risks in humans. Monetary compensation has already been paid for such cases in at least one country (Denmark). In Germany, however, according to the applicable law, a new occupational disease can only be recognized when certain conditions for the recognition of „general scientific merit“ have been met. We present the current state of knowledge regarding prevention.

**Conclusion:** While causal links between shift-work and cancer developments are not established, future shift-work planning should pay more attention to insights from occupational medicine, chronobiology, and occupational science.

**Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(38): 657–62**  
**DOI: 10.3238/arztebl.2010.0657**

 **Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:**  
[www.aerzteblatt.de/lit3810](http://www.aerzteblatt.de/lit3810)

**The English version of this article is available online:**  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Schichtarbeit und Krebs

Hintergründe und Herausforderungen

Thomas C. Erren, Puran Falaturi, Peter Morfeld, Peter Knauth, Russel J. Reiter, Claus Piekarski

## eLITERATUR

- e1. Taylor PJ, Pocock SJ: Mortality of shift and day workers 1956–68. *Br J Ind Med* 1972; 29: 201–7.
- e2. Rafnsson V, Gunnarsdóttir H: Mortality study of fertiliser manufacturers in Iceland. *Br J Ind Med* 1990; 47(11): 721–5.
- e3. Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G: Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants 1967–92. *BMJ* 1995; 311(7006): 649–52.
- e4. Lyng E: Risk of breast cancer is also increased among Danish female airline cabin attendants. *BMJ* 1996; 312(7025): 253.
- e5. Wartenberg D, Stapleton CP: Risk of breast cancer is also increased among retired US female airline cabin attendants. *BMJ* 1998; 316(7148): 1902–16.
- e6. Ballard T, Lagorio S, De Angelis G, Verdecchia A: Cancer incidence and mortality among flight personnel: a meta-analysis. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71(3): 216–24.
- e7. Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, Hrafnkelsson J: Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control* 2001; 12(2): 95–101.
- e8. Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U: Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. *Int J Epidemiol* 2001; 30(4): 825–30.
- e9. Ballard TJ, Lagorio S, De Santis M, et al.: A retrospective cohort mortality study of Italian commercial airline cockpit crew and cabin attendants, 1965–96. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8(2): 87–96.
- e10. Reynolds P, Cone J, Layefsky M, Goldberg DE, Hurlley S: Cancer incidence in California flight attendants (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13(4): 317–24.
- e11. Blettner M, Zeeb H, Langner I, Hammer GP, Schaff T: Mortality from cancer and other 35 causes among airline cabin attendants in Germany, 1960–1997. *Am J Epidemiol* 2002; 156(6): 556–65.
- e12. Paridou A, Velonakis E, Langner I, Zeeb H, Blettner M, Tzonou A: Mortality among pilots and cabin crew in Greece, 1960–1997. *Int J Epidemiol* 2003; 32(2): 244–7.
- e13. Rafnsson V, Sulem P, Tulinius H, Hrafnkelsson J: Breast cancer risk in airline cabin attendants: a nested case-control study in Iceland. *Occup Environ Med* 2003; 60(11): 807–9.
- e14. Linnertsjo A, Hammar N, Dammstrom BG, Johansson M, Eliasch H: Cancer incidence in airline cabin crew: experience from Sweden. *Occup Environ Med* 2003; 60(11): 810–4.
- e15. Kojo K, Pukkala E, Auvinen A: Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study. *Occup Environ Med* 2005; 62(7): 488–93.
- e16. Band PR, Le ND, Fang R, et al.: Cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. *Am J Epidemiol* 1996; 143(2): 137–43.
- e17. Irvine D, Davies DM: British airways flightdeck mortality study, 1950–1992. *Aviat Space Environ Med* 1999; 70(6): 548–55.
- e18. Gundestrup M, Storm HH: Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 354(9195): 2029–31.
- e19. Rafnsson V, Hrafnkelsson J, Tulinius H: Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med* 2000; 57(3): 175–9.
- e20. Irvine D, Davies DM: British airways flightdeck mortality study, 1950–1992. *Aviat Space Environ Med* 1999; 70(6): 548–55.
- e21. Gundestrup M, Storm HH: Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 354(9195): 2029–31.
- e22. Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U: Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. *Int J Epidemiol* 2001; 30(4): 825–30.
- e23. Hammar N, Linnertsjo A, Alfredsson L, Dammstrom BG, Johansson M, Eliasch H: Cancer incidence in airline and military pilots in Sweden 1961–1996. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73(1): 2–7.
- e24. Ballard TJ, Lagorio S, De Santis M, et al.: A retrospective cohort mortality study of Italian commercial airline cockpit crew and cabin attendants, 1965–96. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8(2): 87–96.
- e25. Zeeb H, Blettner M, Hammer GP, Langner I: Cohort mortality study of German cockpit crew, 1960–1997. *Epidemiology* 2002; 13(6): 693–9.
- e26. Tynes T, Hannevik M, Andersen A, Vistnes AI, Haldorsen T: Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control* 1996; 7(2): 197–204.
- e27. Hansen J: Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001; 12(1): 74–7.
- e28. Davis S, Mirick DK, Stevens RG: Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(20): 1557–62.
- e29. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al.: Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(20): 1563–8.
- e30. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE: Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006; 17(1): 108–11.
- e31. Lie JA, Roessink J, Kjaerheim K: Breast cancer and night work among Norwegian nurses. *Cancer Causes Control* 2006; 17(1): 39–44.
- e32. O'Leary ES, Schoenfeld ER, Stevens RG, Kabat GC, Henderson K, Grimson R, Gammon MD, Leske MC: Shift work, light at night, and breast cancer on Long Island, New York. *Am J Epidemiol* 2006; 164(4): 358–66.
- e33. Hammer GP, Blettner M, Zeeb H: Epidemiological studies of cancer in aircrew. *Radiat Prot Dosimetry* 2009; 136(4): 232–9.
- e34. Pukkala E, Härmä M: Does shift work cause cancer? *Scand J Work Environ Health* 2007; 33(5): 321–3.
- e35. Miller AB, Gaudette LA: Breast cancer in circumpolar Inuit 1969–1988. *Acta Oncol* 1996; 35: 577–80.
- e36. Prener A, Storm HH, Nielsen NH: Cancer of the male genital tract in circumpolar Inuit. *Acta Oncol* 1996; 35: 589–93.

- e37. Erren TC, Meyer-Rochow VB, Erren M: Health clues from polar regions. *Science* 2007; 316(5824): 540.
- e38. Erren TC, Falaturi P, Reiter RJ: Research into the chronodisruption-cancer theory: The imperative for causal clarification and the danger of causal reductionism. *Neuroendocrinology Letters*. 2010 (in press).
- e39. Samet JM, Schnatter R, Gibb H: Epidemiology and risk assessment. *Am J Epidemiol* 1998; 148(10): 929–36.
- e40. Erren TC, Falaturi P, Morfeld P, Reiter RJ: Shift work and cancer: risk, compensation, challenges. *BMJ* 2009; 339: b3430. doi: 10.1136/bmj.b3430. 31
- e41. Rothman K: *Epidemiology—an introduction*. New York: Oxford University Press 2002; 24–5.
- e42. Fritschi L: Shift work and cancer. *BMJ* 2009; 339: b2653
- e43. Erren TC, Morfeld P, Stork J, et al.: IARC 2007: Schichtarbeit, Chronodisruption und Krebs? 10 Thesen zur Forschung und zur Prävention als Ergebnisse des Kölner Kolloquiums 2008. In: Kraus T, Gube M, Kohl R (eds.) 49. Wissenschaftliche Jahrestagung in Aachen: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) 2009; 242–5.
- e44. Greenland S: Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodological error that has become a social problem. *Am J Public Health* 1999; 89: 1166–9.
- e45. Morfeld P: Years of life lost due to exposure: causal concepts and empirical shortcomings epidemiologic perspectives & innovations 2004; 1: 5. doi:10.1186/1742–5573–1–5.
- e46. Wakeford R, Antell BA, Leigh WJ: A review of probability of causation and its use in a compensation scheme for nuclear industry workers in the United Kingdom. *Health Phys* 1998; 74(1): 1–9.
- e47. Armstrong B, Thériault G: Compensating lung cancer patients occupationally exposed to coal tar pitch volatiles. *Occup Environ Med* 1996; 53(3): 160–7.
- e48. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M: Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003; 18: 80–90.
- e49. Knauth P: Schichtarbeit. In: Letzel S, Nowak D (eds.): *Handbuch für Arbeitsmedizin*. Landsberg/Lech: ecomed Medizin, Verlagsgruppe Hüthig 2008; 1–29.
- e50. Knauth P, Karl D, Elmerich K: *Lebensarbeitszeitmodelle. Chancen und Risiken für das Unternehmen und die Mitarbeiter*. Karlsruhe: Universitätsverlag Karlsruhe 2009.
- e51. Bøggild H, Jeppesen HJ: Intervention in shift schedule and changes in risk factors of cardiovascular disease. *Shiftwork International Newsletter* 1999; 16(2): 78.
- e52. Kayumov L, Casper RF, Hawa RJ, Perelman B, Chung SA, Sokalsky S, Shapiro CM: Blocking low-wavelength light prevents nocturnal melatonin suppression with no adverse effect on performance during simulated shift work. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2755–61.
- e53. Reiter RJ, Tan DX, Erren TC, Fuentes-Broto L, Paredes SD: Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integr Cancer Ther* 2009; 8(4): 354–60.
- e54. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, et al.: Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One* 2008; 3(8): e3081.
- e55. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL: *Modern epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008.
- e56. Pirie K, Beral V, Peto R, Roddam A, Reeves G, Green J for the Million Women Study Collaborators: Passive smoking and breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 1069–79.
- e57. Pronk A, Ji BT, Shu XO, et al.: Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of chinese women. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 953–9.