

FAKULTÄT LIFE SCIENCES
DEPARTMENT ÖKOTROPHOLOGIE

**Nacharbeit und Mammakarzinom
- systematische Literaturrecherche und Hand-
lungsempfehlungen für die Pflegebranche -
Bachelorarbeit**

vorgelegt von Jessica Kausch XXXXXXXXXX

am 24.06.2021

1. Gutachterin: Prof. Dr. Annegret Flothow,
Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

2. Gutachterin: Prof. Dr. Birgit Peters,
Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Zusammenfassung

Hintergrund: In der heutigen Arbeitswelt sind Schichtarbeit und Nachtarbeit oftmals unumgänglich. In der Pflegebranche sind Schichtsysteme und Nachtarbeit unvermeidbar, um eine 24-stündige Versorgung von Patienten und Patientinnen zu gewährleisten. Die IARC hat Nachtarbeit als „wahrscheinlich kanzerogen für Menschen“ eingestuft, da es zu einer Unterbrechung des natürlichen Schlaf-Wach-Rhythmus kommt. Daraus ergeben sich weitgehende gesundheitliche Folgen für Nachtarbeiter:innen. Die biologischen Mechanismen, die zu dem erhöhten Krebsrisiko führen sind weitestgehend ungeklärt.

Methodik: Mittels einer systematischen Literaturrecherche wurden der aktuelle Forschungsstand zu den Zusammenhängen zwischen Nachtarbeit und dem Brustkrebsrisiko untersucht. Als Studienpopulation wurden Krankenpfleger:innen ausgewählt. Die Literaturrecherche wurde in der wissenschaftlichen Online-Datenbank PubMed mit den Suchbegriffen *night shift* AND (*breast cancer* OR *breast carcinoma*) AND (*nurse* OR *health professional*) durchgeführt. Die daraus resultierenden Ergebnisse wurden nach entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert und qualitativ bewertet. In den letzten fünf Jahren wurden sieben Artikel zur Thematik veröffentlicht, davon zwei systematische Literaturrecherchen, drei Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohortenstudien. Aus den Ergebnissen sollen Handlungsempfehlungen für die Pflegebranche abgeleitet werden.

Ergebnisse: Die untersuchten Studien zeigen eine positive Assoziation zwischen Nachtarbeit und dem Brustkrebsrisiko. Allerdings ist es angesichts der Heterogenität der Studien schwer, diese miteinander zu vergleichen. Besondere Unterschiede lassen sich hier in der Wahl der Interventions- und Kontrollgruppen finden. Einige Studien haben zwischen Tag- und Nachtarbeiter:innen unterschieden, während andere zwischen Brustkrebspatientinnen und gesunden Krankenschwestern differenziert haben. In den Studien, die biologische Marker untersucht haben, wurden negative genetische Veränderungen festgestellt, die das Risiko für eine Brustkrebserkrankungen erhöhen können. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass weitere Risikofaktoren wie ein erhöhter Body-Mass-Index und Alkohol- und Tabakkonsum vermehrt bei Nachtarbeiter:innen vorkommen.

Fazit und Handlungsempfehlungen: Aufgrund der Heterogenität der Studien, ist die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Nachtarbeit und dem Brustkrebsrisiko unstimmig. Trotzdem sollte in Betrieben das Präventionsprinzip angewandt werden. Die Auswahl von optimalen Schichtsystemen sollte nach den richtigen Kriterien ausgewählt werden und im Rahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung und dem Gesundheitsmanagement Interventionen und Aufklärungsmaßnahmen für Nachtarbeiter:innen organisiert werden. Diese sollten Informationen zur Erkrankung des Mammakarzinoms, zu den Einflüssen des Lebensstils und der Familienhistorie beinhalten. In der Forschung sollten weitere Studien zur Thematik durchgeführt werden.

Abstract

Background: In today's society, shift and night work are often unavoidable, especially in the care industry to ensure 24-hour care for patients. The IARC has classified night work as "probably carcinogenic to humans" because it disrupts the natural sleep-wake-cycle. This causes negative health consequences for night workers. The biological mechanism that lead to the increased risk of cancer are mostly unexplained.

Method: A systematic literature research was carried out to review the connection between night shift work and the risk of breast cancer. Nurses were selected as study population. The literature research was carried out in the scientific online database PubMed using the search terms *night shift* AND (*breast cancer* OR *breast carcinoma*) AND (*nurse* OR *health professional*). The results were filtered by relevant inclusion and exclusion criteria and the quality of the studies assessed. In the last five years seven studies on the topic including two systematic reviews, three case-control-studies and two cohort studies were published. The results will be used to conduct recommendations of action for the care industry.

Results: The examined studies show a positive association between night work and the risk for breast cancer. However, given the heterogeneity of the studies, it is difficult to compare them. Differences can be found in the population of the cases and controls. Some studies differentiated between day- and night workers, others between breast cancer patients and healthy nurses. The studies that examined biological markers found negative genetic changes that can result in a higher breast cancer risk. The results showed that other risk factors such as increased body-mass-index and alcohol and tobacco consumption are more common among night workers.

Conclusion and recommendation for action: Due to the heterogeneity of the studies, the evidence for a connection between breast cancer risk and night is inconsistent. Companies should still apply the prevention principle. Shift systems should be created accordingly, and occupational health promotion should plan interventions for night workers. This should include information on breast cancer, lifestyle influences and the breast cancer family history. Further studies should be carried out that examine the connection between night shift work and breast cancer risk.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	II
Abstract	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
2. Theoretische Grundlagen.....	3
2.1 Schichtarbeit/Nachtarbeit.....	3
2.2 Zirkadianer Rhythmus und Schlaf.....	7
2.3 Mammakarzinom.....	12
2.4 Fragestellungen.....	16
3. Methodik.....	17
3.1 Systematische Literaturrecherche.....	17
3.2 Recherchestrategie.....	17
4. Ergebnisse.....	19
4.1. Ergebnisse der Literaturrecherche.....	19
4.2. Bewertung der Studienqualität.....	20
4.3. Darstellung der Studien.....	24
5. Diskussion.....	36
6. Fazit und Handlungsempfehlung.....	39
Literaturverzeichnis.....	40
Anhang.....	1
Eidesstattliche Erklärung.....	13

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grundformen der Schichtsysteme nach (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), 2012, S. 60)	5
Abbildung 2: Das zirkadiane Schrittmachersystem (Born & Birbaumer, 2019, S. 805)	7
Abbildung 3: Model der Steuerung der intrazellulären zirkadianen Uhr in 6 Schritten (Born & Birbaumer, 2019, S. 806)	8
Abbildung 4: Normales Hypnogramm: schematische Darstellung der der Abfolge von Schlafstadien eines gesunden Schlafes. W wach, REM, N1/N2 Schlafstadium, N3 Tiefschlaf nach (Crönlein, et al., 2020, S. 9)	10
Abbildung 5: EEG-Indikatoren von Schlaf nach (Born & Birbaumer, 2019, S. 809)	10
Abbildung 6: Mikroskopischer Vergleich von optisch normalen Brustzellen (links) und hochmalignen, anaplastischen Brustkrebszellen (rechts) nach (Aigner, et al., 2016a, S. 6)	13
Abbildung 7: Identifizierung geeigneter Studien nach dem PRISMA Flow Diagram (Moher, et al., 2009)	20
Abbildung 8: „Evidenzpyramide“ modifiziert nach Haring Robert, 2018 (Seite 59)	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich Begriffsbestimmungen zur Nachtarbeit nach Art. 2 2003/88/EG und §2 Arbeitszeitgesetz (eigene Darstellung)	4
Tabelle 2: Symptome von Schlafstörungen nach Foster (Foster, 2020)	11
Tabelle 3: Lebensstilrisikofaktoren modifiziert nach (World Health Organization, 2021)	14
Tabelle 4: Stadieneinteilung von Mammakarzinomen modifiziert nach (Aigner, et al., 2016b, S. 138f.)	15
Tabelle 5: Therapiemöglichkeiten eines Mammakarzinoms modifiziert nach (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2020, S. 30f.)	16
Tabelle 6: Keywords und Trefferanzahl auf PubMed (eigene Darstellung)	18
Tabelle 7: Einschluss und Ausschlusskriterien (eigene Darstellung)	18
Tabelle 8: Bewertung der Systematischen Reviews nach der SIGN-Checkliste modifiziert nach (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2020a)	21
Tabelle 9: Bewertung der Fall-Kontroll-Studien nach der SIGN-Checkliste modifiziert nach (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2020b)	22
Tabelle 10: Bewertung der Kohortenstudien nach der SIGN-Checkliste modifiziert nach (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2020c)	23
Tabelle 11: Ergebnisse der ausgewählten Studien in einer "PICOR"-Tabelle (eigene Darstellung)	33

Abkürzungsverzeichnis

5mC	5-Methylcystoin
ArbSchG	Arbeitsschutzgesetz
AbZG	Arbeitszeitgesetz
AFMK	N-Acetyl-N-Formyl-5-Methoxykynuramin
BGF	Betriebliche Gesundheitsförderung
BGM	Betriebliches Gesundheitsmanagement
BMI	Body-Mass-Index
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DGAUM	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
ER	Östrogenrezeptor
EU	Europäische Union
IARC	International Agency for Research on Cancer
IG	Interventionsgruppe
KG	Kontrollgruppe
MeSH	Medical Subjects Heading
MI	Methylierungsindex
NA	Nachtarbeit
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NHS	Nurses' Health Study
NLM	National Library of Medicine
NOS	Newcastle-Ottawa-Skala
TL	Telomerlänge

PMC	PubMed Central
PR	Progesteronrezeptor
pRGC	photosensitive retinale Ganglienzellen
PRISMA	Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT	randomisiert kontrollierte Studie
SCN	Nucleus Suprachiasmaticus
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SWS	Slow-Wave-Sleep
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Aufgrund von Wandlungsprozessen in der heutigen Arbeitswelt verändert sich auch die Organisation von Arbeitszeiten. Schichtarbeit und insbesondere Nachtarbeit (NA) haben eine große Bedeutung in der Berufswelt und sind oftmals unumgänglich. Der Einsatz von Schichtarbeit in Betrieben hat vor allem ökonomische und gesellschaftliche Gründe. Aufgrund der fortschreitenden Industrialisierung und Globalisierung greifen Arbeitgeber:innen auf Schichtsysteme zurück (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), 2012).

Besonders gefragt sind Schichtsysteme im Dienstleistungsbereich und in der produzierenden Wirtschaft. Gründe hierfür sind die Nachfrage nach längeren Öffnungszeiten von Dienstleister:innen, aber auch der Bedarf in Produktionsstätten dauerhaft zu produzieren. Technische Geräte werden dadurch optimal genutzt und es werden sich Wettbewerbsvorteile auf dem Markt erhofft. Des Weiteren ist die dauerhafte Arbeit in Schichtsystemen nötig, um wichtige gesellschaftliche Prozesse aufrechtzuerhalten. Das bezieht sich sowohl auf den öffentlichen Dienst wie bei der Polizei und Feuerwehr, als auch auf andere Sektoren wie zum Beispiel beim Transport von Lebensmitteln und Waren. Von besonderer Bedeutung ist die Arbeit im Gesundheitswesen, da hier eine ununterbrochene Rund-um-die-Uhr Versorgung von Patienten und Patientinnen gesichert werden muss (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), 2012).

Schichtarbeit hat jedoch zu einer Unterbrechung des natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus zur Folge. Langfristig führt dies zu negativen gesundheitlichen Konsequenzen für den Arbeitnehmer:innen. Der Tag-Nacht-Rhythmus, oder auch das zirkadiane System genannt, ist der 24-Stunden Rhythmus der Erde, an den sich der menschliche Körper angepasst hat. Besonders Schichtarbeit, die Nachtarbeit involviert, hat zur Folge, dass sich aufgrund der Unterbrechung des zirkadianen Rhythmus, Dauer und Qualität des Schlafes verschlechtern und zu Schlaflosigkeit, Schlafmangel und übermäßiger Müdigkeit führen (Kecklund & Axelsson, 2016).

Die International Agency for Cancer Research (IARC) untersucht verschiedene vermeidbare Ursachen von Krebserkrankungen. Seit 1971 wurden Monografien zu über 100 verschiedenen Risikofaktoren veröffentlicht. Untersucht werden Wirkstoffe, Gesundheitsverhalten und berufliche Expositionen (International Agency for Research on Cancer, 2019a). Im Jahr 2007 hat die IARC eine Monografie veröffentlicht, in der Schichtarbeit mit zirkadianer Unterbrechung als „wahrscheinlich kanzerogen für Menschen“ eingestuft wird (International Agency for Research on Cancer, 2007).

Es gibt drei Evidenzgruppen:

- Gruppe 1: kanzerogen für Menschen
- Gruppe 2:
 - 2a: wahrscheinlich kanzerogen für Menschen
 - 2b: möglicherweise kanzerogen für Menschen
- und Gruppe 3: keine Einstufung möglich

(International Agency for Research on Cancer, 2019a).

Grundlage für diese Einschätzung in Evidenzgruppe 2a für Schichtarbeit sind hinreichende Beweise in Tierversuchen, in denen die Auswirkungen von Licht während der biologischen Nacht auf das Krebsrisiko erforscht wurde. Humanstudien zeigen begrenzte Beweise der Kanzerogenität von Schichtarbeit (International Agency for Research on Cancer, 2007). Im Jahr 2019 wurde eine erneute Untersuchung durchgeführt. Die IARC hat in dieser Monografie direkt Nachtarbeit als „wahrscheinlich kanzerogen“ eingestuft. Auch hier ist die Evidenz in Humanstudien limitiert (International Agency for Research on Cancer, 2019b). Nachtarbeit hat die stärksten Auswirkungen auf hormon-bezogene Krebsarten, insofern besteht eine positive Assoziation vor allem mit Brust- und Prostatakrebs, sowie Darmkrebs (Wild, et al., 2020).

In dieser Arbeit soll mittels einer Literaturrecherche eine Übersicht über die Zusammenhänge zwischen Nachtarbeit und Brustkrebsrisiko gegeben werden. Als Studienpopulation werden Krankenpfleger:innen ausgewählt. Zuerst werden die theoretischen Grundlagen und Definitionen festgelegt. Im darauffolgenden Kapitel wird detailliert die Vorgehensweise der Methodik erläutert. Nach der Darstellung der Ergebnisse werden diese methodisch und inhaltlich diskutiert und daraus Handlungsempfehlungen für die Pflegebranche abgeleitet.

2. Theoretische Grundlagen

In nachfolgenden Teil der Arbeit werden die verschiedenen theoretischen Grundlagen dargestellt. Zum einen wird Schichtarbeit und Nachtarbeit definiert. Zum anderen werden der theoretische Hintergrund des zirkadianen Rhythmus und Schlaf, sowie das Krankheitsbild des Mammakarzinoms dargestellt. Aus der bestehenden Theorie werden die Fragestellungen abgeleitet, die in dieser Arbeit bearbeitet werden.

2.1 Schichtarbeit/Nachtarbeit

In der heutigen Berufswelt ist die Arbeit in Schichtsystemen von großer Bedeutung für die Gesellschaft. Schichtarbeit ist eine besondere Form der Arbeitsorganisation, die die Arbeit zu ungewöhnlichen oder atypischen Zeiten einschließt. Es gibt verschiedene Arten von Systemen, die im Laufe des Kapitels genauer erläutert werden. Im Allgemeinen wird zwischen festen (Dauerschicht) oder rotierenden (Wechselschicht) Systemen unterschieden (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), 2012).

Gegenüber der Schichtarbeit steht die Tagarbeit. Die „normale Arbeitszeit“ wird auf Grundlage einer Fünftagewoche in der Regel zwischen Montag bis Freitag zwischen 07:00 und 19:00 Uhr beschrieben. In Deutschland arbeiten 80% der Beschäftigten in normaler Tagarbeit. An Sonntagen besteht grundsätzlich ein Beschäftigungsverbot, daher arbeiten auch 74% aller Arbeitnehmer:innen fünf Tagen in der Woche. Ausnahmen für Sonn- und Feiertagsbeschäftigungen sind nur möglich, wenn diese notwendig sind und dafür Ausgleichstage geschaffen werden (BAuA, 2016).

Auf nationaler und europäischer Ebene gibt gelten gesetzliche Vorgaben, an die sich Betriebe in Bezug auf die Arbeitszeit halten müssen. Dadurch sollen Arbeitnehmer:innen geschützt werden. Jedes Land hat verschiedene Definitionen für Schicht- und Nachtarbeit. In der Europäischen Union (EU) ist die Begriffsbestimmung in der Richtlinie 2003/88/EG definiert. Außerdem lassen sich darin weitere Aspekte zur Arbeitszeitgestaltung finden. In Deutschland werden die Rechte von Beschäftigten im Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG) aufgeführt. Der betriebliche Arbeitsschutz zur Arbeitszeitgestaltung wird im Arbeitszeitgesetz (AbZG) festgelegt.

Da sich diese Arbeit ausschließlich mit Schichten, die Nachtarbeit einschließen, beschäftigt, werden in Tabelle 1 die Begriffsbestimmung zum Thema der Arbeitszeitrichtlinie 2003/88/EG und des AbZG gegenübergestellt.

Tabelle 1: Vergleich Begriffsbestimmungen zur Nachtarbeit nach Art. 2 2003/88/EG und §2 Arbeitszeitgesetz (eigene Darstellung)

	Arbeitszeitrichtlinie 2003/88/EG	AbZG
Nachtzeit	3. jede, in den einzelstaatlichen Rechtsvorschriften festgelegte Zeitspanne von mindestens sieben Stunden, welche auf jeden Fall die Zeitspanne zwischen 24 Uhr und 5 Uhr umfasst;	(3) Nachtzeit im Sinne dieses Gesetzes ist die Zeit von 23 bis 6 Uhr, in Bäckereien und Konditoreien die Zeit von 22 bis 5 Uhr.
Nachtarbeit	-	(4) Nachtarbeit im Sinne dieses Gesetzes ist jede Arbeit, die mehr als zwei Stunden der Nachtzeit umfasst.
Nachtarbeiter	4. Nachtarbeiter: a) einerseits: jeder Arbeitnehmer, der während der Nachtzeit normalerweise mindestens drei Stunden seiner täglichen Arbeitszeit verrichtet; b) andererseits: jeder Arbeitnehmer, der während der Nachtzeit gegebenenfalls einen bestimmten Teil seiner jährlichen Arbeitszeit verrichtet, der nach Wahl des jeweiligen Mitgliedstaats festgelegt wird: 2) nach Anhörung der Sozialpartner in den einzelstaatlichen Rechtsvorschriften oder ii) in Tarifverträgen oder Vereinbarungen zwischen den Sozialpartnern auf nationaler oder regionaler Ebene;	(5) Nachtarbeitnehmer im Sinne dieses Gesetzes sind Arbeitnehmer, die 1. auf Grund ihrer Arbeitszeitgestaltung normalerweise Nachtarbeit in Wechelschicht zu leisten haben oder 2. Nachtarbeit an mindestens 48 Tagen im Kalenderjahr leisten.

Im Rahmen dieser Arbeit wird von Nachtarbeit bzw. Nachtarbeiter:innen gesprochen, wenn Arbeitnehmer:innen in Wechelschichten inklusive Nachtarbeit oder Dauernachtschicht arbeiten. Die Arbeitskräfteerhebung 2019 vom Statistischen Bundesamt führt auf, dass 4,9% von Erwerbstätigen in Deutschland regelmäßig nachts arbeiten. Mit 6,2% arbeiten Männer circa doppelt so häufig in der Nacht wie Frauen (3,3%) (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019).

Schichtarbeit wird häufig eingesetzt, um Arbeitsplätze länger als die üblichen acht Stunden pro Tag zu besetzen, da mehr Arbeit anfällt als in diesen Zeitraum zu schaffen ist. Dies bedeutet, dass mehrere Arbeitnehmer:innen die gleichen Aufgaben erledigen. In Wechelschichtsystemen rotieren Arbeitnehmer:innen innerhalb eines bestimmten Rhythmus in verschiedenen Schichten. Bei Permanent-schichtsystemen arbeiten Beschäftigte dauerhaft entweder am Vormittag, Nachmittag oder in der Nacht. Genannt werden diese Schichten Früh-, Spät- oder Nachtschicht (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), 2012).

Es gibt verschiedene Arten, Schichtsysteme aufzubauen. Dauer, Lage, Verteilung und Rhythmus sind entscheidende Aspekte. Hierbei kommt es auf die Anzahl der verschiedenen Schichten an, die involviert werden. Gibt es beispielweise zwei Schichten, einmal von 06:00 bis 14:00 Uhr (Früh- schicht) und von 14:00 bis 22:00 Uhr (Spätschicht), handelt es sich um ein Zweischnittsystem. Bei einem Dreischichtsystem gibt es zusätzlich eine Nachtschicht von 22:00 bis 06:00 Uhr. Werden je nach Belegschaftsgröße mehr Schichten hinzugefügt, kann es auch zu Vier- und Fünfschnittsystemen kommen. Wenn es gemeinsame Übergangszeiten zwischen den Schichten gibt, handelt es sich um überlappende Schichten (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), 2012).

Abbildung 1 zeigt einen Überblick über die Grundformen der Schichtsysteme. Ist im Schichtsystem keine Nachtarbeit involviert, handelt es sich um ein diskontinuierliches System, ungeachtet davon, ob am Wochenende gearbeitet wird oder nicht. Hierzu gehört das Zweischnittsystem. Die Nachtschnittsystemen umfassen die vollkontinuierliche oder die teilkontinuierliche Variante, je nachdem, ob es Wochenendarbeit einschließt oder nicht. Das Dreischichtsystem ist eine teilkontinuierliche Schichtplanart (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), 2012).

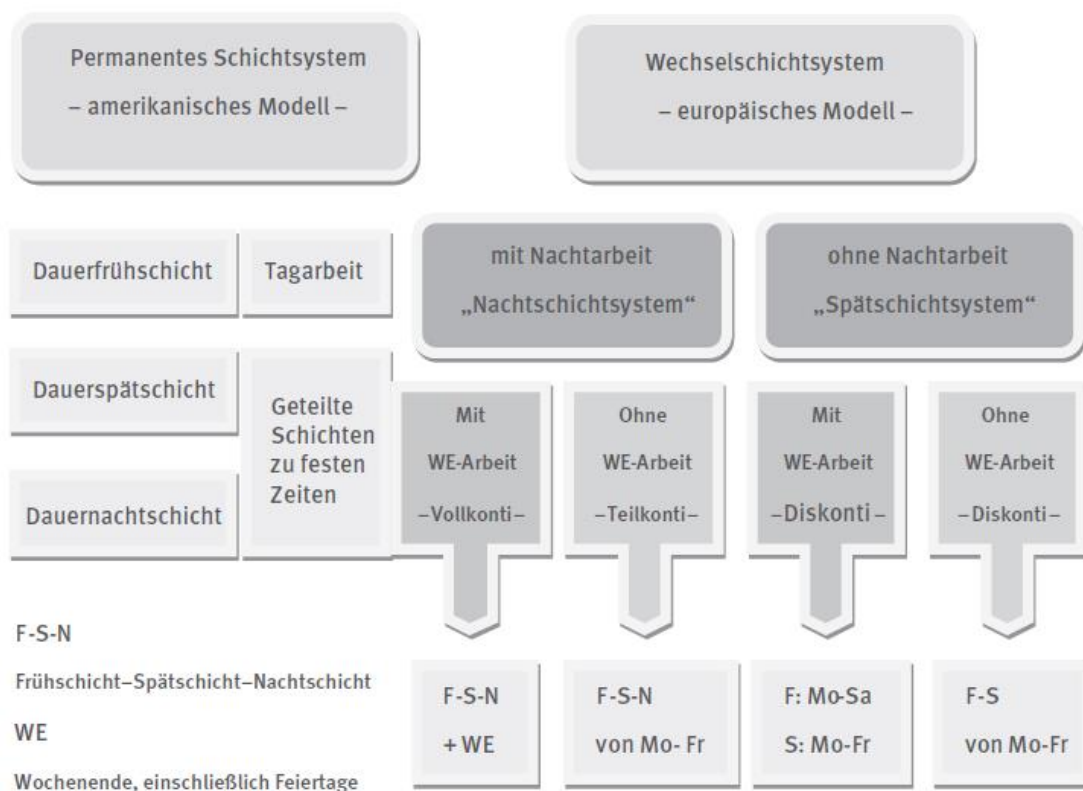


Abbildung 1: Grundformen der Schichtsysteme nach (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), 2012, S. 60)

Die Abbildung 1 zeigt eine grobe Einteilung von Schichtsystemen, die häufig in der Literatur verwendet wird. Je nach Art des Betriebes kann es verschiedene Anforderungen an das Schichtsystem geben, wie Schichtwechselrhythmus, Schichtlänge oder Zeitpunkt des Schichtwechsels (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), 2012).

Eine besondere Rolle spielt die Schichtarbeit in der Krankenpflege, da eine 24-stündige Versorgung von Patienten und Patientinnen zwingend sichergestellt sein muss. Es ist daher unumgänglich vollkontinuierliche Schichtpläne einzusetzen.

Die Eigenschaften des verwendeten Schichtsystems haben einen großen Einfluss auf die Beschäftigten. Insbesondere Systeme mit Nacht- und Wochenendarbeit haben Folgen für die Gesundheit und Work-Life-Balance von Arbeitnehmer:innen (BAuA, 2016).

Nachtarbeit führt zu einer Unterbrechung des natürlichen Schlaf-Wach-Zyklus, da der Körper gezwungen wird, gegen seinen biologischen Rhythmus zu arbeiten. Auf Dauer kann es dabei zu sehr kurzen Schlafphasen, akuten Schlafmangel und übermäßiger Tagmüdigkeit kommen (Kecklund & Axelsson, 2016). Im Arbeitszeitreport Deutschland von 2016 gaben 50% der Befragten in Nachtarbeit an, dass sie unter Schlafstörungen und körperlicher Erschöpfung leiden. 63% haben außerdem mit übermäßiger Müdigkeit zu kämpfen (BAuA, 2016). Andere körperliche Symptome, von denen Nachtarbeiter berichten, sind wenig Appetit und gastrointestinale Probleme (Touitou, et al., 2017).

Viele dieser Folgen sind auf Schlafstörungen zurückzuführen. Nachtarbeit im Allgemeinen wird mit einem schlechteren subjektiven Gesundheitszustand assoziiert (BAuA, 2016). Zu den physischen Symptomen treten häufig Verhaltensänderungen wozu ein verändertes Essverhalten, Gewichtszunahmen und psychosozialer Stress durch fehlende Work-Life-Balance zählen. Kecklund et al. haben in einem systematischen Review außerdem einen positiven Zusammenhang zwischen schlechter Schlafqualität und Arbeitsunfällen gefunden (Kecklund & Axelsson, 2016).

In einer großen Anzahl an Studien wurde bewiesen, dass die Desynchronisation des Tagesablaufs auf Dauer zu einem erhöhten Risiko für folgende Krankheiten führt: koronare Herzerkrankungen, Adipositas, Entstehung von Krebstumoren und psychische Auffälligkeiten, wie Stimmungsschwankungen und Depressionen (Touitou, et al., 2017). Des Weiteren gibt es eine erhöhte Anfälligkeit für verschiedene Stoffwechsel- und gastrointestinale Erkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ II, Metabolisches Syndrom und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Bei Frauen kann es außerdem zu Störungen bei der Reproduktion und des Zyklus kommen (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), 2020).

Ein weiterer Aspekt ist, dass sich die Folgen von Nachtarbeit gegenseitig beeinflussen. Nachtarbeiter:innen ernähren sich aufgrund der zirkadianen Verschiebung oftmals schlechter als Tagarbeiter:innen. In einem systematischen Review über das Ernährungsverhalten von Krankenpfleger:innen führen die Autorinnen auf, dass diese Berufsgruppe in Nachtarbeit einen erhöhten Konsum von Koffein hat und regelmäßiger zu Snacks zwischen den Mahlzeiten greift. Im Allgemeinen ist die Mahlzeitenverteilung sehr unregelmäßig. Essen zu ungewohnten Zeiten kann einen Einfluss auf die Verdauung, Nährstoffaufnahme, sowie die Enzymaktivität und den Stoffwechsel haben. Nachtarbeit wirkt sich außerdem auf das Hunger-, Appetit- und Sättigungsgefühl aus (Peplowska, et al, 2019).

Aufgrund dieser Vielzahl an Gesundheitsrisiken, die sich aus Nachtarbeit ergeben, sollten Präventionsprinzipien im Rahmen des betrieblichen Gesundheitsmanagement angewendet werden. Nachtarbeiter:innen haben ein Recht auf eine arbeitsmedizinische Untersuchung alle drei Jahre. Ab dem 50. Lebensjahr kann die Untersuchung jährlich in Anspruch genommen werden. Bei der Anamnese sollten Informationen zur Schichtarbeit, zum Schlafverhalten, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und des Gastrointestinaltrakts, sowie psychischen Auffälligkeiten und depressiven Erkrankungen aufgenommen werden. Bei Frauen sollte außerdem das Brustkrebsrisiko bewertet werden (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), 2020).

2.2 Zirkadianer Rhythmus und Schlaf

Der natürliche Tag-Nacht-Rhythmus, nach dem Menschen leben, entsteht durch die Rotation der Erde um die Sonne. Diese Periode wird auch zirkadianer Rhythmus genannt und dauert circa 24 Stunden. Der Wechsel von Tag und Nacht geht mit Änderung der Umweltbedingungen wie zum Beispiel den Lichtverhältnisse und den Außentemperaturen einher. Im Körper befinden sich Oszillatoren, die physiologische Prozesse im Körper nach exogenen Zeitgebern steuern. In jeder Zelle des Körpers gibt es diese „inneren Uhren“, die synchronisiert werden müssen, um lebenswichtige Funktionen des Gesamtorganismus aufrechtzuerhalten. Die endogenen Oszillatoren haben definierte Perioden. Unterdrückt man die äußeren Zeitgeber, erkennt man, dass diese nicht mit den definierten Perioden übereinstimmen. Auch beim Ausschalten des Hell-Dunkel-Rhythmus laufen die endogenen Oszillatoren in meist längerer Periodik weiter. Dies wird auch freilaufender Rhythmus genannt (Born & Birbaumer, 2019, S. 805).

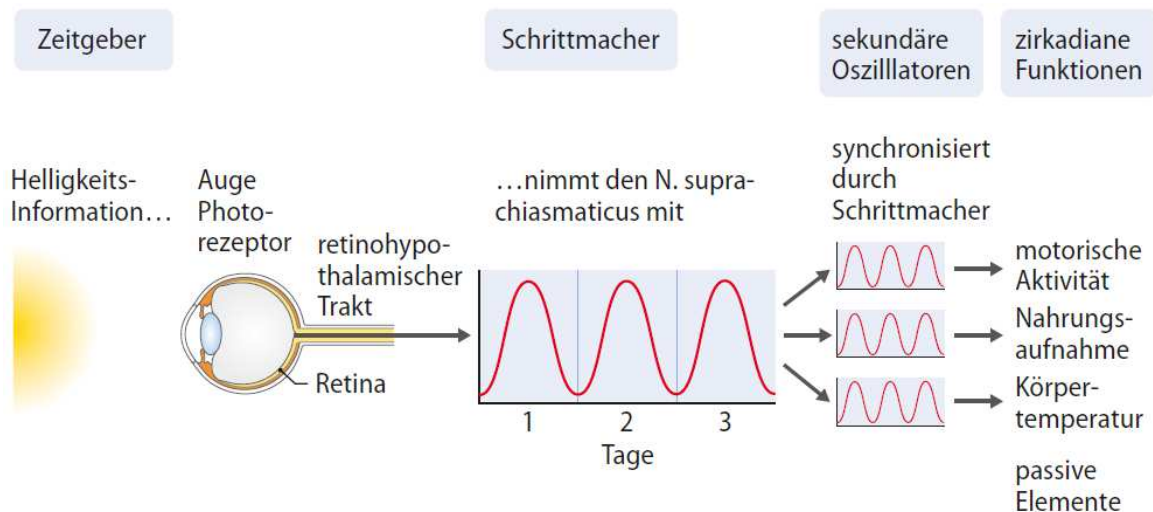


Abbildung 2: Das zirkadiane Schrittmachersystem (Born & Birbaumer, 2019, S. 805)

In Abbildung 2 sind die Abläufe des zirkadianen Schrittmachersystems zu sehen. Photorezeptoren leiten über den retinohypothalamischen Trakt Informationen über den Lichtzustand an den Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des Hypothalamus weiter. Der SCN ist der primäre Schrittmacher und koppelt die Information an den Zeitgeberrhythmus. Die sekundären und tertiären Oszillatoren synchronisieren verschiedenste zirkadiane Prozesse im Körper, angeleitet durch die Synchronisation des SCN. Die passiven Elemente sind Organe, die keine zirkadiane Periodizität (Born & Birbaumer, 2019, S. 805).

Es gibt drei Chronotypen, zwischen denen in der Schlafmedizin unterschieden wird: der Normal-, der Morgen- und der Abendtyp. Der Zeitpunkt der Wachheit, Schlafpräferenz und des Leistungshochs definiert die unterschiedlichen Typen. Der Morgentyp kann in den Morgenstunden die höchste Leistung bringen, hat allerdings Probleme abends lange wach zu bleiben. Im Gegensatz dazu hat der Abendtyp Probleme früh aufstehen und sein Leistungshoch am Abend (Crönlein, et al., 2020, S. 23f.). Crönlein s23f

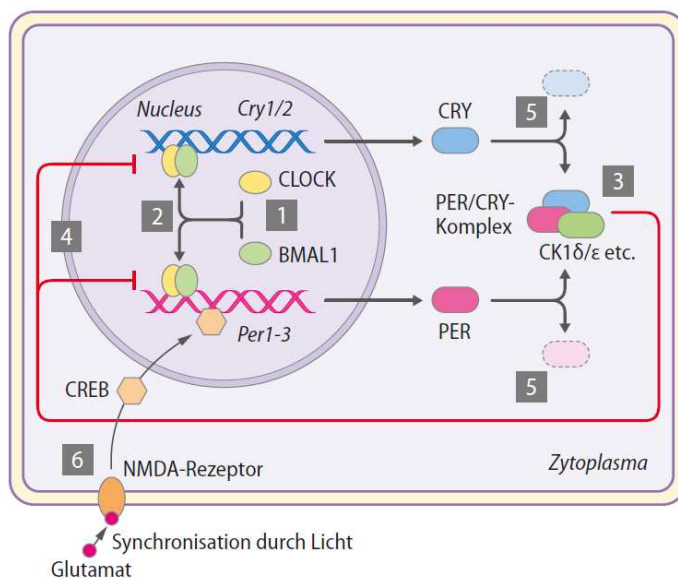


Abbildung 3: Model der Steuerung der intrazellulären zirkadianen Uhr in 6 Schritten (Born & Birbaumer, 2019, S. 806)

Der zirkadiane Rhythmus wird bestimmt durch den Auf- und Abbau der Clock-Proteine. Zu diesen gehören Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (CLOCK), Brain and Muscle ARNT like 1 (BMAL1), Period (PER) und Cryptochrome (CRY) (Kleine & Rossmannith, 2014, S. 264f.). In Abbildung 3 wird der intrazelluläre Auf- und Abbau der Clock-Gene beschrieben. Die Proteine CLOCK und BMAL1 sind in den Neuronen des SCN, den Oszillatoren, enthalten. In den Morgenstunden bilden sie ein Heterodimer. Dieses Heterodimer bindet sich an die Promotorsequenzen der Gene *Cry* and *Per*. Bei Säugetieren gibt es mehrere *Per*-Gene. Das Andocken der CLOCK/BMAL1-Dimers aktiviert die Transkription dieser Gene zu mRNA-Molekülen. Die mRNA geht über ins Zytoplasma, wo die Translation der Proteinprodukte PER und CRY erfolgt. PER und CRY bilden einen Komplex,

der im Nukleus die Aktivität des CLOCK/BMAL1-Dimers hemmt. Die Transkription der Cry- und Per-Gene verlangsamt sich und damit auch die Translation der Proteinprodukte CRY und PER. PER und CRY hemmen also die Transkription ihrer eigenen Gene, dies wird als negative Rückkopplung bezeichnet. Die PER- und CRY-Proteine werden im Zytoplasma abgebaut, der CLOCK/BMAL1-Dimer wird enthemmt und der Zyklus beginnt erneut. Dieser Prozess der Gentranskription, der Proteintranslation und deren Abbau wird als Transkription-Translation-Rückkopplungsschleife bezeichnet. Sie wird an den Hell-Dunkel-Rhythmus der Erde angepasst und dauert ca. 24 Stunden (Born & Birbaumer, 2019, S. 806; Silbernagl & Despopoulos, 2012, S. 352).

Der regelmäßige Rhythmus von Schlaf und Wachheit ist das offensichtlichste Verhalten im 24-Stunden-Rhythmus des Menschen. Schlaf ist ein sich wiederholender körperlicher Zustand, der für den Menschen lebenswichtig ist. Schlaf ist durch folgende Kennzeichen definiert: geschlossene Augen, ruhige Atmung, verminderte Reaktionsfähigkeit auf taktile, akustische oder olfaktorische Signale und Erweckbarkeit (Crönlein, et al., 2020, S. 8). Gesunder Schlaf soll für Erholung sorgen. Er hat insofern eine restaurative Funktion für den Menschen. Dabei ist nicht nur die Schlafdauer, sondern vor allem kontinuierlicher Schlaf wichtig. Je weniger Unterbrechungen beim Schlaf aufkommen, desto erholsamer ist er (Crönlein, et al., 2020, S. 16). Durch eine kurze Schlafdauer oder unterbrochenen Schlaf kann es zu schädlichem psychischen, physischen oder emotionalen Stress kommen. Unzureichender Schlaf bedeutet meist weniger als sieben oder acht Stunden innerhalb von 24 Stunden (Foster, 2020). Schlaf fördert außerdem die Bildung des Langzeitgedächtnisses, die Aufmerksamkeit und die exekutiven Funktionen, wie das Aufnehmen und Abrufen von Informationen der Umgebung. Vor allem die exekutiven Funktionen reagieren empfindlich auf Schlafentzug (Born & Birbaumer, 2019, S. 814f.)

Wie in Abbildung 4 zu erkennen, gibt es verschiedene Schlafphasen, die nachts zyklisch durchlaufen werden. Die Zyklusdauer beträgt circa 90 Minuten. Mit einem Elektroenzephalogramm (EEG) können kollektive Potenzialschwankungen in der Hirnrinde in der Lage der Schädeldecke abgeleitet werden. Anhand dieser Frequenzen kann ein Rückschluss auf die Schlafphase, in der sich der Mensch gerade befindet, gezogen werden. Unterschieden wird zwischen Wachheit, REM und Nicht-REM oder auch Slow-Wave-Schlaf (SWS). REM steht für rapid-eye-movement (Silbernagl & Despopoulos, 2012, S. 350f.). Nicht-REM-Schlaf beinhaltet die Phasen N1 bis N3 (Born & Birbaumer, 2019, S. 808).

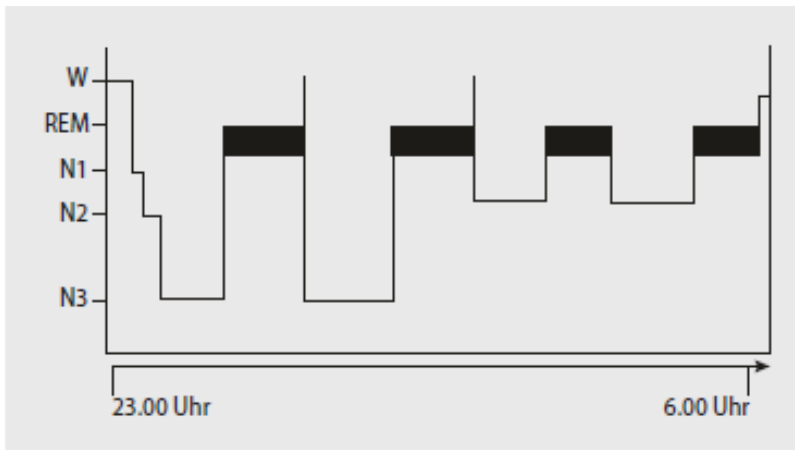


Abbildung 4: Normales Hypnogramm: schematische Darstellung der der Abfolge von Schlafstadien eines gesunden Schlafes. W wach, REM, N1/N2 Schlafstadium, N3 Tiefschlaf nach (Crönlein, et al., 2020, S. 9)

N1 und N2 werden als leichter Schlaf bezeichnet. Vor allem in N1 ist der Schlaf generell leicht gestört. In N2 sind im EEG K-Komplexe oder Spindeln zu erkennen. Dies deutet darauf hin, dass die Reaktion auf Außenreize gehemmt ist. Die Schlafphase N3 wird auch als Tiefschlaf bezeichnet. Ausgezeichnet wird dieser durch Delta-Wellen, dabei handelt es sich um langsame und hohe EEG-Wellen. Der REM-Schlaf zeichnet sich durch eine hohe Bewegung der Augen und einer niedrigeren Muskeltonus aus (Crönlein, et al., 2020, S. 10ff.). Beim Aufwachen aus der REM-Schlafphase berichten Schlafende öfter von Träumen. REM-Schlaf wird daher auch manchmal als „Traumschlaf“ bezeichnet (Silbernagl & Despopoulos, 2012, S. 352). Die Mechanismen der Traumentstehung und die Funktion des REM-Schlaf sind unklar (Born & Birbaumer, 2019, S. 815).

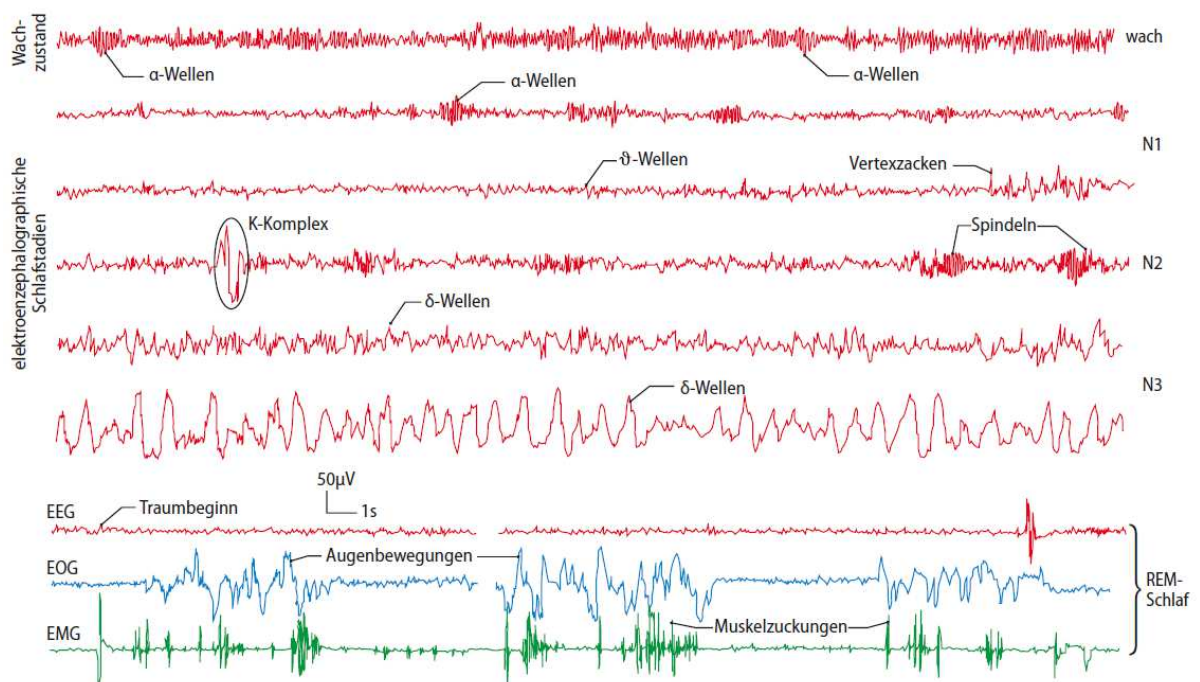


Abbildung 5: EEG-Indikatoren von Schlaf nach (Born & Birbaumer, 2019, S. 809)

Licht gilt als der stärkste Zeitgeber bei der zirkadianen Synchronisation (Touitou, et al., 2017). Ein weiteres wichtiges Element im Schlafsystem des Körpers ist das Hormon Melatonin. Es wird in der Epiphyse (Zirbeldrüse) produziert und hat primär chronobiologische Funktionen (Marx, 2016, S. 15). Melatonin unterliegt dem Hell-Dunkel-Rhythmus, die Produktion wird bei Licht unterdrückt. Tagsüber ist daher in der Regel nur wenig oder keine Müdigkeit vorhanden. In den Abendstunden, wenn es zunehmend dunkler wird, wird das Hormon vermehrt produziert und ausgeschüttet. Das Maximum wird zwischen 03:00 und 04:00 Uhr erreicht (Marx, 2016, S. 32). Die Melatoninsekretion wird außerdem durch die Tageszeit und der Dauer der Exposition, der Intensität und dem Lichtspektrum beeinflusst (Touitou, et al., 2017). Melatonin zeichnet sich als starker Radikalfänger aus. Das Hormon besitzt zudem antioxidative und immunverstärkende Eigenschaften. In verschiedenen Studien wurden außerdem anti-kanzerogene und tumorsuppressive Aktivitäten nachgewiesen. Dies ist vor allem bei hormonabhängigen Krebsarten wie Brustkrebs relevant. Melatonin hemmt die Tumorbildung, indem es die Proliferation der Zellen reduziert (Kubatka, et al., 2018).

Schlafstörungen können im Zusammenhang mit vielen Krankheiten auftreten und sind eines der häufigsten Symptome. Ab einer Manifestation von über sechs Monaten werden sie als behandlungsrelevant eingestuft. Klinisch unterscheidet man zwischen sechs Kategorien, den Imsomnien (Ein- und Durchschlafstörungen), Hypersomnien, Atmungsstörungen, Bewegungsstörungen, Parasomnien und Rhythmusstörungen. Schlafstörungen, die aufgrund von Nachtarbeit entstehen, gehören zu den zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen (Born & Birbaumer, 2019, S. 815). In Tabelle 2 können die typischen Symptome dieser Schlafstörung aufgelistet.

Tabelle 2: Symptome von Schlafstörungen nach Foster (Foster, 2020)

Symptome von Schlafstörungen
Übermäßige Tagesmüdigkeit
Langschlafen an freien Tagen
Angewiesen sein auf eine Person oder Wecker, um wach zu werden
Lange Zeit, um wach und aufmerksam zu werden
Bedürfnis nach Mittagsschlaf am Nachmittag
Konzentrationsschwierigkeiten
Impulsives Verhalten
Verlangen nach koffein- und zuckerhaltigen Getränken
Vermehrtes Auftreten von Sorge, Angst, Stimmungsschwankungen und Depressionen
Gereiztheit
Mangel an Empathie

In der Leitlinie „Gesundheitliche Aspekte und Gestaltung von Nacht- und Schichtarbeit“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) werden unterschiedliche Empfehlungen genannt, um die Auswirkungen des unterbrochenen Schlafrhythmus zu minimieren. Zwischen den Schichten darf eine Ruhezeit von mindestens elf Stunden nicht unterschritten werden. Eine schnelle Vorwärts-Rotation der Schichten ist zu bevorzugen, speziell wenn zwischen den Schichtwechselln keine freien Tage liegen. Auch unregelmäßige und stark schwankenden Schichtstartzeiten und -dauer sollten vermieden werden. Nachtarbeiter:innen können nachts ihre Wachheit und Leistungsfähigkeit mit Kurzschlafepisoden erhöhen. Im Rahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung (BGF) und des betrieblichen Gesundheitsmanagement (BGM) sollten Nachtarbeiter:innen nach der entsprechenden Fachliteratur geschult werden. Bei Anzeichen einer Schlafstörung sollten arbeitsmedizinische Maßnahmen getroffen und weiterführende Diagnostik betrieben werden (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), 2020).

2.3 Mammakarzinom

Mammakarzinome, auch Brustkrebs genannt, bezeichnen bösartige Tumoren der Brustdrüse (World Health Organization, 2021a). Tumoren stellen im Allgemeinen abnorme Gewebemassen im menschlichen Körper dar und bestehen aus Zellen, die sich unkontrolliert vermehren. Normalerweise werden Zellteilung, Differenzierung und Apoptose (programmierter Zelltod) von Zellen durch extrazelluläre Signale reguliert. Die Prozesse von Zellteilung und Zellverluste sind eng miteinander verbunden und sorgen für eine präzise regulierte Massekonstanz von Geweben und Organen bei Erwachsenen. Kommt es bei diesen Vorgängen zu Störungen, wird die Entstehung von Tumoren begünstigt (Böcker, et al., 2004, S. 424f.).

Es wird zwischen benignen und malignen Tumoren unterschieden. Obwohl das Gewebe benigner Tumoren gutartig ist, müssen diese unter bestimmte Voraussetzung dennoch entfernt werden, wenn sie zum Beispiel auf lebenswichtige Organe Druck ausüben (Böcker, et al., 2004, S. 425f.).

Maligne oder auch bösartige Tumoren unterscheiden sich in ihrer funktionellen und strukturellen Funktion von gesunden Zellen. Wenn Menschen von der Krankheit „Krebs“ sprechen, wird damit das Wachstum von malignen Tumorzellen bezeichnet (Aigner, et al., 2016a, S. 4).

Lebende Zellen in Organismen teilen sich regelmäßig und produzieren neue Zellen für Wachstum und Produktion oder um abgestorbene Zellen zu ersetzen. Dieser Prozess von Zellteilung und -wachstum nennt sich Zellproliferation und wird durch Gene in der Desoxyribonukleinsäure (DNS) des Zellkerns gesteuert. Wenn diese genetische Steuerung in Zellen beeinträchtigt oder verloren ist, teilen sich die Zellen unkontrolliert und vermehren sich kontinuierlich weiter. Dies führt zu Schädigungen an gesunden Zellen und Körperfunktionen. Schädigungen der Gene, die für die Zellteilungsregulation zuständig sind, sind direkt oder indirekt Ursachen für die Entstehung von Krebs (Aigner, et al., 2016a, S. 4f.).

Unter dem Mikroskop können optische Zellveränderungen zwischen Krebszellen und gesunden Zellen festgestellt werden (Aigner, et al., 2016a, S. 6). In Abbildung 6 ist ein mikroskopischer Vergleich einer optisch normalen Brustzelle und einer entarteten Brustkrebszelle dargestellt.

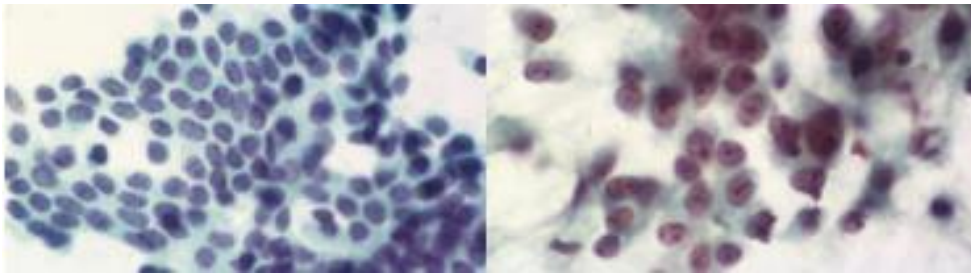


Abbildung 6: Mikroskopischer Vergleich von optisch normalen Brustzellen (links) und hochmalignen, anaplastischen Brustkrebszellen (rechts) nach (Aigner, et al., 2016a, S. 6)

Krebsauslösende Stoffe werden als Karzinogene bezeichnet. Diese lösen Mutationen der Gene aus, durch die verschiedene Krebsarten entstehen. Rauchen ist eines der häufigsten Auslöser für Krebserkrankungen. Dies betrifft nicht nur die offensichtlichen Organe, wie die Lunge, den Mund- und Rachenraum, Kehlkopf- und Speiseröhrenkrebs und Magenkrebs, sondern auch die Niere, die Blase und langfristig auch die Brust. Alkohol ist ebenfalls ein Karzinogen, das mit hoher Prävalenz von der vor allem westlichen Gesellschaft konsumiert wird. Für Hautkrebs ist der größte Risikofaktor die UV-Strahlung des Sonnenlichts. Weitere Kanzerogene sind Aussetzung von chemischen Substanzen, Röntgen- und radioaktive Strahlung und die Ernährung. Auch Hormone können bei erhöhten Werten und längerer Exposition für bestimmte Krebsarten ein Risiko darstellen (Aigner, et al., 2016a, S. 9-13).

Nicht-übertragbare-Krankheiten (NCDs) oder auch chronische Erkrankungen sind der führende Todesgrund weltweit. Zu den vier häufigsten NCDs gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Atemwegserkrankungen und Diabetes. Sie sind häufig ausgelöst durch eine Kombination aus genetischen, physiologischen und Verhaltensfaktoren. Diese sind für 80% aller verfrühten Tode verantwortlich (World Health Organization, 2021b). Gleichzeitig lässt sich beobachten, dass die Anzahl an Todesfällen durch infektiöse Krankheiten sinkt (Wild, et al., 2020).

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die Zusammenhänge zwischen Nachtarbeit und dem Entstehungsrisiko eines Mammakarzinoms untersucht werden, daher wird im Folgenden speziell auf das Mammakarzinom eingegangen.

Brustkrebs ist die häufigste Krebsdiagnose bei Frauen. 2018 wurden weltweit 2,1 Millionen neue Fälle diagnostiziert. Es ist die führende Krebstodesursache bei Frauen weltweit mit 627.000 Todesfällen im Jahr 2018. Zu den Gründen für die steigenden Zahlen gehören ein höheres Alter bei der ersten Geburt, ein früheres Menarchenalter und eine niedrigere Parität. Die Menarche ist das Alter der ersten Menstruation und die Parität beschreibt die Anzahl an Geburten (Wild, et al., 2020) Die

erhöhte Inzidenz ist aber auch auf vermehrte Mammographie-Screenings zurückzuführen. Daher kann ein Mammakarzinom in früheren Stadien erkannt werden. Durchschnittlich wird eine Erstdiagnose für Brustkrebs ab einem Alter von 60 Jahren gestellt (Aigner, et al., 2016b, S. 134).

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die mit einer Brustkrebserkrankung assoziiert werden. Der größte Risikofaktor ist die Anzahl an Lebensjahren. Das Alter, in dem eine Frau ihr erstes Kind bekommen hat, ist ebenfalls signifikant. Frauen, die früher Kinder bekommen, werden seltener diagnostiziert als Frauen, die über 35 Jahre alt bei der Geburt waren oder kinderlos sind. Der Zeitraum, in dem sich eine Frau in ihrem reproduktiven Lebenszyklus befindet, spielt ebenfalls eine Rolle. Daher ist der Zeitpunkt der Menarche und der Menopause relevant. Ein erhöhtes Entstehungsrisiko gilt für Frauen, die eine frühe Menarche bzw. einen späten Start der Menopause haben. Besondere Bedeutung hat außerdem die medizinische Familienhistorie. Wenn es eine starke Häufung bei Angehörigen gibt, ist dies ein signifikanter Risikofaktor, besonders bei Verwandten ersten Grades. Weiterhin hat auch der Lebensstil einen Einfluss. (Aigner, et al., 2016b, S. 134f.). In Tabelle 3 sind Risikofaktoren für Brustkrebs dargestellt.

Tabelle 3: Lebensstilrisikofaktoren modifiziert nach (World Health Organization, 2021)

Risikofaktoren Lebensstil
Übergewicht/Adipositas
Bewegungsmangel
Keine oder kurze Stillzeit
Tabakkonsum
Schädlicher Konsum von Alkohol

Zur Erkennung von Brustkrebs sollten Frauen regelmäßige Selbstuntersuchungen durchführen. Zweck dahinter ist die frühe Feststellung von Knoten, die sich in der Brust bilden können. In speziellen Testzentren können Brustscreenings durchgeführt werden. Es gibt folgende Screening-Methoden: Mammographien, Sonographien und Biopsien. Bei einer Mammographie wird eine Röntgenaufnahme der Brust gemacht. Bei einer Biopsie wird mit einer Feinnadel oder einem anderen Instrument eine Zellprobe der Brust entnommen und mikroskopisch untersucht (Aigner, et al., 2016c, S. 62). Mit Hilfe einer Biopsie kann außerdem der Hormonrezeptorstatus untersucht werden. Es gibt Östrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PR). Tumoren mit negativem Status sprechen weniger auf eine Hormonbehandlung an als ER- und PR-positive Tumoren (Aigner, et al., 2016d, S. 57).

Bei Röntgenuntersuchungen der Brust können Zysten, dichtes fibröses Gewebe oder Tumoren im weniger dichten Fettgewebe der Brust sichtbar gemacht werden. Es ist nur eine sehr geringe Strahlendosis nötig. Mammographien werden normalerweise nicht für Frauen unter 40 Jahren empfohlen (Aigner, et al., 2016c, S. 66). Tabelle 4 zeigt die unterschiedlichen Stadien eines Mammakarzinom auf.

Tabelle 4: Stadieneinteilung von Mammakarzinomen modifiziert nach (Aigner, et al., 2016b, S. 138f.)

Stadium	Eigenschaften
1	Kleine Knoten
2	Primärtumoren mit Durchmesser < 5 cm
3	Große Tumoren, mit oder ohne Ausdehnung auf überliegende Hautschichten, mit oder ohne Befall oder Verwachsungen mit Muskelgewebe, ohne Anzeichen von Fernmetastasen
4	Vorliegen von Fernmetastasen in entfernteren Geweben oder Organen

Gemäß der Leitlinie bei Brustkrebs des Leitlinienprogrammes Onkologie gibt unterschiedliche Möglichkeiten, um ein Mammakarzinom zu therapieren. Die Therapiemethode ist abhängig von der Art des Tumors, Anwesenheit von Metastasen und Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2020). In Tabelle 5 werden verschiedene Therapiemöglichkeiten dargestellt. Großen Wert sollten Behandelnde Ärzte und Ärztinnen auf das Selbstbestimmungsrecht der Patienten und Patientinnen legen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2020).

Tabelle 5: Therapiemöglichkeiten eines Mammakarzinoms modifiziert nach (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2020, S. 30f.)

Therapie	
Operative Therapie	Möglichkeiten der brusterhaltenden Operation mit obligater Radiotherapie als gleichwertig zur ablativen Therapie mit unterschiedlichen Varianten einer primären und sekundären Rekonstruktion oder der Versorgung mit einer äußeren Prothese
Systemische Therapie	Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele einer (neo-)adjuvanten oder palliativen Therapie, Dauer und die Durchführung der Therapie, ihre Nebenwirkungen und mögliche Spätfolgen sowie über die Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen
Strahlentherapie	Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele, Dauer und Nachbeobachtung, mögliche Akut- und Spätfolgen, Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen
Sonstiges	Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung therapiebedingter Neben- und Folgewirkungen (z. B. Fatigue, Übelkeit, Osteoporose, Lymphödem etc.), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance).

2.4 Fragestellungen

Die wissenschaftliche Fachliteratur verweist darauf, dass es einen Zusammenhang zwischen der Arbeit in Nachtschichten und einem erhöhten Erkrankungsrisiko an Krebs gibt.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit bezieht sich auf die Berufsgruppe von Krankenpfleger:innen, da diese im Gesundheitswesen dauerhaft in Nachtarbeit beschäftigt werden. Im Gesundheitswesen herrscht ein Frauenanteil von 75,6% (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021).

Mammakarzinome sind die häufigste Krebstumorart bei Frauen und werden mit Nachtarbeit in Verbindung gebracht wird (Wild, et al, 2020), daher wird in dieser Arbeit hierauf der Fokus gelegt.

Ziel der Bachelorarbeit ist es eine systematische Literaturrecherche zum aktuellen Forschungsstand über einen Zusammenhang zwischen Nachtschichtarbeit und dem Risiko einer Brustkrebserkrankung bei Beschäftigten im Pflegebereich durchzuführen. Außerdem sollen die folgenden Forschungsfragen beantwortet werden, die sich aus dem Ziel und der Vorgehensweise ableiten:

- Wie ist der Forschungsstand zum Thema Nachtschichtarbeit und dem Risiko an Brustkrebs zu erkranken?
- Welche Faktoren spielen im Zusammenhang mit Nachtarbeit eine Rolle bei einer Brustkrebserkrankung?
- Welche Handlungsempfehlungen für Arbeitgeber:innen und Arbeitnehmer:innen lassen sich aus den Ergebnissen ableiten?

3. Methodik

Im folgenden Kapitel wird die Methodik dieser Arbeit beschrieben. Um die Effekte von Nachtarbeit auf das Brustkrebsrisiko zu erforschen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Nachfolgend wird aufgeführt, welche Schlüsselwörter für die Suche verwendet wurden und die Ein- und Ausschlusskriterien der Studiauswahl definiert.

3.1 Systematische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde in der wissenschaftlichen Online-Datenbank PubMed durchgeführt. PubMed ist eine freizugängliche Quelle zur Suche und Abrufen von wissenschaftlicher Literatur aus den Bereichen Biomedizin, Gesundheit und verwandten Fachbereichen. PubMed wurde entwickelt und ist verwaltet durch das National Center for Biotechnology Information (NCBI). Über die Website können Abstracts aufgerufen werden. Volltexte werden nicht angezeigt. Wenn diese aber verfügbar sind, werden sie verlinkt. PubMed bezieht seine Literatur aus Quellen der National Library of Medicine (NLM). Hierzu gehören MEDLINE, PubMed Central (PMC) und Bookshelf (National Library of Medicine, 2020).

MEDLINE ist die größte Quelle und beinhaltet vor allem Veröffentlichungen ausgewählter Zeitschriften. PMC ist ein Volltext-Archiv, das aus Artikeln besteht die von der NLM überprüft und archiviert werden. In Bookshelf sind Bücher und individuelle Buchkapitel zu finden (National Library of Medicine, 2020).

3.2 Recherchestrategie

Auf Grundlage des theoretischen Hintergrunds und der Forschungsfrage werden die Schlagwörter für die Literaturrecherche festgelegt.

Die Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen von Nachtarbeit, daher wurde als erstes Schlagwort *night shift* bestimmt. Um die Suche auf den Zusammenhang zu Krebserkrankungen zu ergänzen, wurde die Literaturrecherche mit den Schlagwörtern *night shift* and *cancer* gestartet. Die Suche ergab 493 Treffer. Um die Ergebnisse gemäß der Leitfrage einzuschränken, wird das Schlagwort auf *breast cancer OR breast carcinoma* spezialisiert. Die Suche wird danach eingeschränkt auf Beschäftigte aus der Pflegebranche. Die letzten beiden Keywords sind daher *nurse OR health professional*.

In Tabelle 6 sind die Schlagwörter mit der Anzahl der Treffer dargestellt.

Tabelle 6: Keywords und Trefferanzahl auf PubMed (eigene Darstellung)

#	Keyword	Anzahl Treffer
1	Night shift	6.806
2	Breast cancer	436.171
3	Breast carcinoma	365.800
4	#2 OR #3	439.578
5	nurse	396.399
6	Health professional	777.405
7	#5 OR #6	1.000.114
8	#1 AND #4 AND #7	63
9	Filter: last 5 years	20

Die Literaturrecherche mit den Schlagwörtern *night shift* AND (*breast cancer* OR *breast carcinoma*) AND (*nurse* OR *health professional*) ergab eine Trefferzahl von 63 Artikeln, die zwischen 2001 und 2021 veröffentlicht wurden. Um sich auf die neusten Studienergebnisse beziehen zu können, wurde zusätzlich der Filter *last 5 years* gesetzt. Die Suche ergab 20 Treffer.

Im Anschluss an die Literaturrecherche wurde ein Titel- und Abstract-Screening durchgeführt. Die 20 Titel wurden nach den in Tabelle 7 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet.

Tabelle 7: Einschluss und Ausschlusskriterien (eigene Darstellung)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Erwachsene über 18 Jahre	Teilnehmer unter 18 Jahre
Beschäftigte in Wechselschichten inklusive Nachtarbeit oder Beschäftigte in Dauernachtschicht	Beschäftigte, die nicht nachts arbeiten
Zirkadiane Unterbrechung aufgrund von Nachtarbeit	Zirkadiane Unterbrechung aus anderen Gründen
Brustkrebs/Mammakarzinom	Andere Krebsarten
Beschäftigte der Pflegebranche	Beschäftigte anderer Branchen
Deutsche und englische Sprache	Andere Sprachen

4. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Literaturrecherche dargestellt. Die Studienergebnisse werden übersichtlich in einer Search-Flow-Chart nach dem PRISMA-Schema veranschaulicht. Es folgt eine Bewertung der Studienqualität und eine Beschreibung der Stichproben. Zuletzt werden die einzelnen Ergebnisse der Literaturrecherche zusammengefasst und in einer PICOR-Tabelle abgebildet.

4.1. Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche mit den Schlagwörtern *night shift* AND (*breast cancer* OR *breast carcinoma*) AND (*nurse* OR *health professional*) hat 63 Treffer ergeben. Nach Anwenden der im Methodenteil aufgeführten Filter, blieben 20 Titel übrig. Nach Sichtung der Titel und Abstracts wurden sieben Studien in die Ergebnisse miteinbezogen. 13 Artikel wurden ausgeschlossen. Gründe für den Ausschluss waren vor allem die Thematik der Studien, die Sprache, die falsche Branche oder Krebserkrankung der Teilnehmer:innen.

Dieser Ablauf wird in einem PRISMA-Diagramm dargestellt. PRISMA steht für Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis. Es ist ein System, das Anwendern:innen helfen soll, systematische Literaturrecherchen übersichtlich darzustellen und auf diese Art Verzerrungen in der Berichterstattung (reporting bias) zu verhindern (Moher, et al., 2009). In Abbildung 7 ist das PRISMA-Schema dieser Arbeit abgebildet.

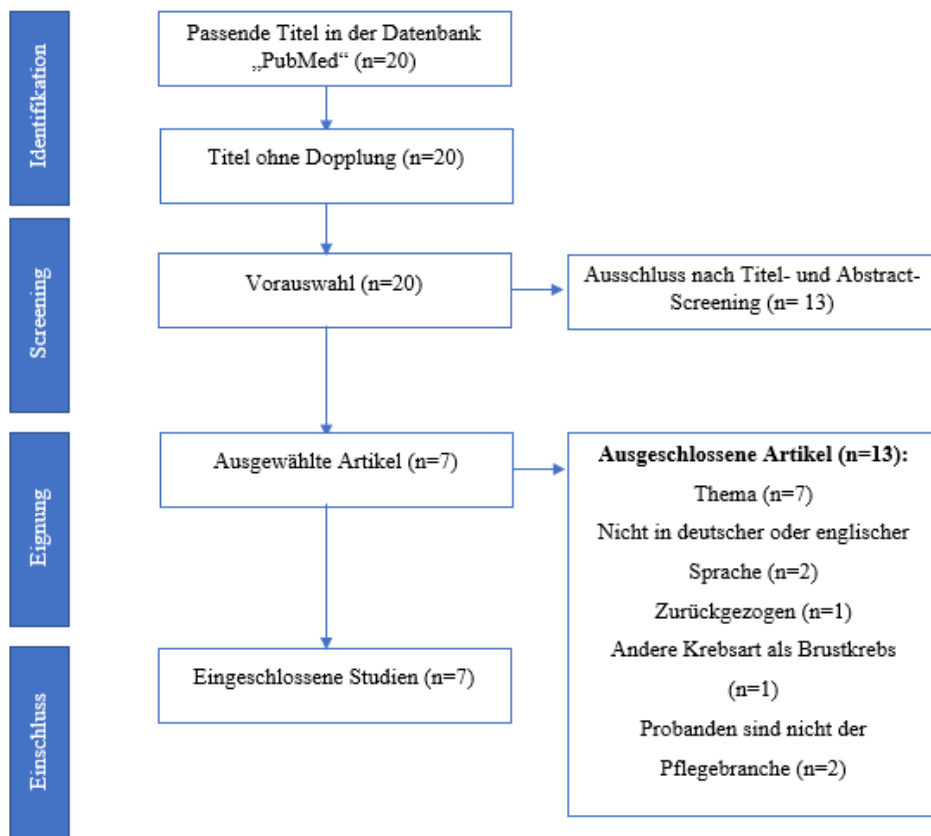


Abbildung 7: Identifizierung geeigneter Studien nach dem PRISMA Flow Diagram (Moher, et al., 2009)

4.2. Bewertung der Studienqualität

Bei der Durchführung von epidemiologischen Studien, kann es zu Bias kommen. Man unterscheidet zwischen systematischen und zufälligen Bias. Bei der Durchführung von Studien, sollten systematische Bias so weit wie möglich minimiert werden (Schmucker, Meerpohl, & Blümle, 2020).

Um die methodische Qualität der ausgewählten Studien zu überprüfen, wurden die Checklisten des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) gewählt. Ziel von SIGN ist es mit Gesundheitsdienstleister:innen in Schottland zur Entwicklung und Förderung evidenzbasierter Leitlinien beizutragen (Harbour, et al., 2011). Bei den Ergebnissen der Literaturrecherche handelt es sich um Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien und zwei systematische Reviews. Die Studien werden nach den jeweiligen SIGN-Checklisten bewertet. Die drei originalen Checklisten befinden sich im Anhang der Arbeit zu finden. In Tabelle 8 - 10 sind die Studien nach Studiendesign sortiert und dargestellt. Die Nummerierung der Studien (1-7) entspricht der Nummerierung im Kapitel „Darstellung der Studien“. Die Fragen werden mit Ja (J), Nein (N), unklar (u) und nicht anwendbar (n.a.) beantwortet. Am Ende werden die Studien als qualitativ hochwertig (++) , akzeptabel (+) , niedrige Qualität (-) oder inakzeptabel (0) bewertet. Die Studiengruppen sind eingeteilt in Interventions- bzw. Fallgruppe (IG) und Kontrollgruppe (KG).

Tabelle 8: Bewertung der Systematischen Reviews nach der SIGN-Checkliste modifiziert nach (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2020a)

Nr.	Kriterium	1.	3.
1.1	Klar definierte Forschungsfrage und Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien	J	J
1.2	Ausführung einer umfassenden Literaturrecherche	J	J
1.3	Ausführung der Literaturrecherche von mindestens zwei Personen	J	J
1.4	Extrahieren der Daten von mindestens zwei Personen	J	J
1.5	Der Publikationsstatus wurde nicht als Einschlusskriterium verwendet	J	J
1.6	Die ausgeschlossenen Studien wurden gelistet	J	N
1.7	Die relevanten Eigenschaften der eingeschlossenen Studien sind gegeben	J	J
1.8	Die Studienqualität wurde bewertet und aufgeführt	J	J
1.9	Angemessene Nutzung der wissenschaftlichen Qualität der eingeschlossenen Studien	J	J
1.10	Zusammenführung der einzelnen Studienergebnisse durch geeignete Methoden	N	N
1.11	Die Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias wurde angemessen bewertet	J	N
1.12	Interessenskonflikte wurden deklariert	J	N
2.1	Qualitätsbewertung der Studie	++	+

Tabelle 9: Bewertung der Fall-Kontroll-Studien nach der SIGN-Checkliste modifiziert nach (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2020b)

Nr.	Kriterium	4.	5.	6.
1.1	Angemessene und klar fokussierte Fragestellung	J	J	J
1.2	Fall- und Kontrollgruppe sind aus vergleichbarer Population	N	J	J
1.3	Gleiche Ausschlusskriterien für Fall- und Kontrollgruppe	J	J	J
1.4	Prozentangaben jeder Gruppe (Fälle und Kontrollgruppe)	IG1: 65,28% IG2: 13,89% IG3: 8,33% KG: 12,5%	IG: 49,82% KG: 50,18%	IG: 47,63% KG: 52,37%
1.5	Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern wird dargestellt	J	J	J
1.6	Fälle sind klar definiert und unterscheiden sich von der Kontrollgruppe	J	J	J
1.7	Eindeutige Feststellung, dass Kontrollen keine Fälle sind	J	J	J
1.8	Ergreifung von Maßnahmen, um zu verhindern, dass die Kenntnis der Primärexposition die Fallermittlung beeinflusst	n.a.	n.a.	n.a.
1.9	Expositionsstatus wird auf standardisierte, gültige, zuverlässige Weise gemessen	J	J	J
1.10	Identifizierung von potentiellen Confoundern und Berücksichtigung bei Konzeption und Analyse	J	J	J
1.11	Angabe von Konfidenzintervalle	N	J	J
2.1	Qualitätsbewertung der Studie	+	++	++

Tabelle 10: Bewertung der Kohortenstudien nach der SIGN-Checkliste modifiziert nach (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2020c)

Nr.	Kriterium	2.	7.
1.1	Angemessene und klar fokussierte Fragestellung	J	J
1.2	Die untersuchten Gruppen sind aus vergleichbaren Populationen und unterscheiden sich nur im untersuchten Faktor	N	J
1.3	Beteiligungsrage	N	J
1.4	Die Wahrscheinlichkeit, dass berechnigte Teilnehmer das Outcome zum Zeitpunkt des Studienstarts haben, wurde bewertet und bei der Analyse berücksichtigt	N	N
1.5	Prozentangabe der Teilnehmer, die die Studie vor Abschließung abgebrochen haben	u	NHS I: 16% NHS II: < 1%
1.6	Vergleich zwischen Vollteilnehmern und denen, die bei der Nachverfolgung verloren gegangen sind, wird nach Expositionsstatus angestellt	n.a.	J
1.7	Klar definiertes Outcome	J	J
1.8	Die Ergebnisbewertung wird gegenüber dem Outcome verblindet	N	N
1.9	Bei nicht möglicher Verblindung: Anerkennung, dass die Kenntnis des Expositionstatus die Ergebnisbewertung beeinflusst haben könnte	J	J
1.10	Zuverlässige Methode der Expositionsabschätzung	J	J
1.11	Evidenz aus anderen Quellen wird genutzt, um zu zeigen, dass die Methode der Ergebnisbewertung valide und zuverlässig ist	J	J
1.12	Mehrfache Bewertung der Expositionshöhe oder des prognostischen Faktors	N	J
1.13	Identifizierung von potentiellen Confoundern und Berücksichtigung bei Konzeption und Analyse	J	J
1.14	Angabe von Konfidenzintervalle	J	J
2.1	Qualitätsbewertung der Studie	-	++

4.3. Darstellung der Studien

In diesem Kapitelabschnitt wird eine inhaltliche Übersicht über die einzelnen Studien der Literaturrecherche gegeben und die Studienergebnisse übersichtlich in Tabelle 11 nach dem PICOR-Schema zusammengefasst. Die einzelnen Buchstaben in PICOR stehen für **P**opulation oder **P**urpose, **I**ntervention, **C**ontrol oder **C**omparison, **O**utcome und **R**esult. Entwickelt wurde diese Methode zur Darstellung von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) (da Costa Santos, et al., 2007). Auch wenn es sich bei Literaturrechercheergebnissen aufgrund der Thematik nicht um RCT-Studien handelt, wurde als Darstellungsweise trotzdem das PICOR-Schema verwendet, da es in sechs der sieben Studien jeweils eine Interventions- bzw. Fallgruppe und Kontrollgruppe zum Vergleich gibt. Bei den anderen beiden Studien handelt es sich um systematische Reviews, diese werden nicht in der PICOR-Tabelle dargestellt. Stattdessen werden sie in der Darstellung der Studien ausführlich beschrieben. Die Studien werden nach Veröffentlichungsdatum sortiert, angefangen mit der neusten Studie.

1. Relationship between Night Shifts and Risk of Breast Cancer among Nurses: A Systematic Review (Fagundo-Rivera, et al., 2020)

In diesem systematischen Review haben die Autoren und Autorinnen im Juli 2020 die Zusammenhänge zwischen Nachtarbeit und die Entwicklung von Brustkrebs bei Krankenpfleger:innen untersucht. Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Plus Library, PubMed, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), Web of Science, ScienceDirect, Scopus und Dialnet durchgeführt. Um die Chance auf Bias zu minimieren, wurde das PRISMA-Schema verwendet, was auch in dieser Arbeit angewandt wurde. Es wurde die Evidence-Based Health Practice-Methodik angewandt und die Studienergebnisse in einer PICO-Tabelle dargestellt.

Für die Suche wurden folgenden MeSH-Begriffe (Medical Subjects Heading) verwendet: shift work schedule, shift work disorder, breast neoplasm, breast cancer, breast feeding, nurses und nursing. Studien wurden inkludiert, wenn sie zwischen 2010 und 2020 in englischer oder spanischer Sprache veröffentlicht wurden. Die Artikel mussten außerdem peer-geprüft sein. Sie wurden eingeschlossen, wenn es sich um Originalartikel und klinische Studien, systematische Reviews, kurze Kommunikationsstudien und Fallberichte. Sie sollten einer der folgenden Eigenschaften in einer Population von Krankenpfleger:innen untersuchen: (1) Risiko von Schichtarbeit und Brustkrebs, (2) hormonelle Veränderungen untersucht in Blutproben, (3) Lichtexposition bei Nacht und (4) zirkadiane Genexpression. Die Ausschlusskriterien waren niedrige wissenschaftliche Evidenz, Expertenmeinungen, Editorials, Briefe an Publizierende und Studien, die keinen Zusammenhang mit dem Forschungsthema hatten. Mit diesen Kriterien wurde ein erstes Screening durchgeführt. Aus 25 Studien zwölf für die nächste Bewertung einbezogen.

Die Qualität der zwölf eingeschlossen Studien wurde mit der FCL 3.0 Webplattform for Critical Reading Sheets untersucht. Dabei handelt es sich um ein Bewertungs-Tool, dass Studien nach bestimmten Kriterien bewertet und in die Qualitätsstufen: niedrig, mittel oder hoch sortiert.

Folgende Bewertungskriterien wurden auf die ausgewählten Studien angewandt:

- Studiendesign, Zielsetzung, Ort und Durchführungsdauer
- Population, Interventions-/Kontrollgruppe, analytische Ergebnisse, Follow-Up-Zeit
- Stichprobengröße, Intervention in experimentellen und Kontrollgruppen, Maskierungsverfahren, Verlust Post-Randomisierung
- Resultate, klinische Wirkung
- Fazit

Zehn der zwölf Studien wurden mit mittlerer Qualität eingestuft, nur zwei Studien hatten eine hohe Qualität. Fagundo-Rivera et al. haben vier Studien in ihren Ergebnissen involviert, die auch bei der Literaturrecherche dieser Arbeit gefunden wurden (Carugno, et al., 2019; Salmanca-Fernández, et al., 2018; Erdem, et al., 2017b; Wegrzyn, et al., 2017). Die Studie von Erdem et al. wurde mit einer hohen Studienqualität bewertet, die anderen drei Studien im mittleren Bereich. Es wurden zwei systematische Reviews, drei Querschnittstudien und fünf Fall-Kontroll-Studien in die Ergebnisse eingeschlossen.

Insgesamt beobachteten die Publizierenden in allen Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen Nacharbeit und Brustkrebs. Vor allem viele Arbeitsjahre, lange Arbeitsschichten (≥ 12 Stunden) und mehr als sechs aufeinanderfolgende Nächte pro Monat für mindestens fünf Jahre wurden als besonders hohe Brustkrebsrisikofaktoren eingestuft. Es besteht außerdem ein Zusammenhang zwischen Veränderungen bei bestimmten biologischen Markern des zirkadianen Rhythmus wie zum Beispiel Melatonin und epigenetischen Veränderungen wie Telomerlänge und Brustkrebs. Des Weiteren wurde beobachtet, dass Östrogen- und Progesteronpositiven Tumoren verbunden, meist bei jungen Frauen mit intensiven Schichten vorkommt. Allerdings werden weitere Studien benötigt, um diese Erkenntnisse zu bestätigen. Die untersuchten Studien beinhalteten die Untersuchung von Lebensstilfaktoren wie Schlafqualität, Übergewicht, Diabetes, frühe Menopause, Anzahl an Geburten und hormonelle Behandlungen. Studien zeigen, dass dies häufige Faktoren sind, die auch im Zusammenhang mit Brustkrebs stehen. Die Autor und Autorinnen empfehlen präventive Maßnahmen für Krankenpfleger:innen, um das Brustkrebs zu minimieren.

2. Night Shift Work, DNA Methylation and Telomere Length: An Investigation on Hospital Female Nurses (Carugno, et al., 2019)

Da die biologischen Mechanismen der Zusammenhänge zwischen Nachtarbeit und dem Brustkrebsrisiko unklar sind, haben Carugno et al. in dieser Studie DNS-Methylierung von verschiedenen Molekülen untersucht. Die Östrogenrezeptoren (ESR1, ESR2), sowie die Tumorsuppressoren (TP53, CDKN2A, BRCA1, BRCA2), spielen eine relevante Rolle in den zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Apoptose und DNS-Reparatur. Eine reduzierte Methylierung von sich wiederholenden Elementen (LINE1, Alu) ist mit einer genomischen Instabilität assoziiert. Die Telomerlänge (TL) wird durch physische, Lebensstil- und Umweltfaktoren beeinflusst. Nachtarbeit hat einen Einfluss auf die Telomerlänge. Zusammen mit genomischer Instabilität gilt dies als anerkannter Mechanismus für die Entwicklung von Tumorzellen.

Molekulare Veränderung werden potentiell mit einem erhöhten Krebsrisiko in Verbindung gebracht, daher wurden in dieser Studie die Methylierungsgrade der Östrogenrezeptoren, der Tumorsuppressoren, der Telomerlänge (TL), sowie der sich wiederholenden Elemente (LINE-1, Alu) untersucht.

Es wurde eine Kohortenstudie durchgeführt, dessen Studienpopulation Krankenschwestern in einem italienischen Krankenhaus umfasst. Verglichen wurden die oben genannten Biomarker zwischen 46 Krankenschwestern, die nachts arbeiten mit 51 Tagesarbeiterinnen. Nachtarbeiterinnen wurden definiert als Angestellte, die in den letzten zwei Jahren Schichten inklusive nachts gearbeitet haben.

Mit allen Teilnehmerinnen wurde ein semi-strukturiertes Interview durchgeführt, um die demografischen Eigenschaften, Gesundheitsstatus (Krankheiten, Medikamentennutzung, etc.), Lebensstil (Ernährung, Alkoholkonsum, Tabakkonsum, etc.), Familienhistorie im Zusammenhang mit Brustkrebs, gynäkologische Historie (Menstrualzyklus, Parität, Einnahme oraler Kontrazeptiva) und Informationen über Schichtplan und -dauer aufzunehmen. Es wurden außerdem Blutproben entnommen, um die biologischen Marker zu untersuchen. Mittels linearer Regression wurden die Kovarianten in die statistische Auswertung mit einbezogen.

Zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe bestand als einziger Unterschied eine erhöhte Anzahl an Raucherinnen und Nutzerinnen von oralen Kontrazeptiva in der Interventionsgruppe. 89% der Interventionsgruppe hatten keine Kinder ($p = 0,003$).

Bei den Nachtarbeiterinnen konnte eine signifikante Hypermethylierung der folgenden Tumorsuppressoren und Östrogenrezeptoren festgestellt werden: ESR1 ($p = 0,003$), TP53 ($p = 0,03$) und BRCA1 ($p < 0,001$). In Frauen, die länger als zwölf Jahre nachts gearbeitet haben, wurde eine reduzierte Telomerlänge beobachtet ($p < 0,001$). Es wurden keine signifikanten Assoziation zwischen Nachtarbeit und der Methylierung von repetitiven Elementen gefunden.

Bei den untersuchten Molekülen handelt es sich um welche, die Prozessen von Zellalterung, genomischer Instabilität und Krebsentwicklung beteiligt sind. Die Studie von de Carugno et al. suggeriert daher, dass Nachtarbeit molekulare Veränderungen beeinflusst.

3. Night-shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies (Salmanca-Fernández, et al., 2018)

2018 haben Salmanca-Fernández et al. ein systematisches Review herausgebracht, indem sie sich mit dem Zusammenhang von Nachtarbeit und der Entwicklung von Brust- und Prostatakrebs beschäftigt haben.

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken CINAHL, Embase, Scopus, Web of Knowledge und PubMed durchgeführt. Die Schlagwörter für die Suche waren (*shift work*, Shift Work Schedule [Mesh] OR *night-work* OR *rotating shift* OR *evening shift* OR *night time shift* OR *night shift work* OR *circadian disrupt* OR *circadian disruption* OR *circadian rhythm*) AND (melatonin [Mesh] breast [Mesh] *cancer*, prostate [Mesh] *cancer*, neoplasm [Mesh]). Die Literaturrecherche wurde im Oktober 2017 durchgeführt. Es wurden Fall-Kontroll-Studien und Kohorten-Studien in die Ergebnisse eingeschlossen.

Insgesamt wurden 33 Studien in die Ergebnisse der Literaturrecherche eingeschlossen. 26 Studien beschäftigten sich mit der Entwicklung eines Mammakarzinoms, 8 Studien mit Prostatakrebs. Eine Studie beinhaltete Forschung zu beiden Krebsarten. 16 Studien waren Kohorten-Studien und 17 Fall-Kontroll-Studien. Die inkludierten Studien hatten verschiedene Teilnehmer:innen, die von den Autor und Autorinnen nach Kategorien sortiert wurden. 21,2% (n = 7) der Artikel beschäftigten sich mit Krankenpfleger:innen. Eine Studie von 2017 wurde als Querverweis markiert, da sie auch in der Literaturrecherche dieser Arbeit gefunden wurde (Wegrzyn, et al., 2017).

Zur Bewertung der Studien wurde die Newcastle-Ottawa-Skala (NOS) verwendet. Die Studien hatten einen durchschnittlichen Wert von 7,5 Sternen von maximal 9 zu erreichenden Sternen. Die Studien mit Krankenpfleger:innen haben durchschnittlich 6 Sterne erreicht. Hierbei ist anzumerken, dass alle Studien, die nach 2011 veröffentlicht wurden, 8 Sterne erhalten haben.

Die inkludierten Studien der Literaturrecherche von Salmanca-Fernández et al. zeigen alle eine positive Assoziation zwischen zirkadianer Unterbrechung und Krebs, wenn auch nicht alle Ergebnisse signifikant waren. Die Studien hatten ein geringes Risiko für Bias, da 90,3% der Studien mehr als 7 Sterne der NOS-Bewertung erzielt haben. Einige Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Nachtarbeit und genetischen Veränderung und stellten fest, dass es hier zu Störungen des zirkadianen Zyklus kommen. Weiterhin ist Nachtarbeit mit Veränderungen von metabolischen, physiologischen und Verhaltensfaktoren assoziiert, die sich schwer von Schlafentzug und zirkadianer Störung trennen lassen.

Bezogen auf eine Population von Krankenpfleger:innen fanden die Autor:innen heraus, dass in den meisten Studien ein erhöhtes Brustkrebsrisiko erst nach langer Exposition von Nachtarbeit besteht. Diese Ergebnisse können allerdings von Confoundern wie Alkohol- oder Tabakkonsum beeinflusst sein. Diese war bei der Nachtarbeiter:innen erhöht.

Die Literaturrecherche macht deutlich, dass Nachtarbeit nicht leicht zu definieren ist. Die Schwierigkeit lässt sich auch in der Häufigkeit von Nachtarbeit erkennen, da es keine festen Kriterien für die Anzahl an gearbeiteten Nächten und zur Untersuchung der Langzeitauswirkungen der zirkadianen Unterbrechung gibt. Die Studien weisen außerdem unterschiedliche Expositionsdauer, Nachverfolgungsdauer, verschiedene Studiendesigns (retrospektiv/prospektiv) und die Kontrollvariablen auf. Diese Heterogenität sorgt dafür, dass Schlussfolgerungen weniger überzeugend sind. Die Verfassen- den empfehlen trotzdem, ein Vorsorgeprinzip anzuwenden.

4. Evaluation of melatonin and AFMK levels in women with breast cancer (de Castro, et al., 2018)

Ein hohes Risiko einer Brustkrebserkrankung wird in vielen Studien auf die Unterbrechung des zirkadianen Rhythmus durch Nachtarbeit und die Präsenz von künstlichem Licht bei Nacht zurückgeführt. Dieses kann die nächtliche Produktion von Melatonin blocken. Melatonin kann aufgrund seiner anti-kanzerogene und tumorsuppressive Eigenschaften, als Biomarker wichtige Hinweise auf ein eventuelles Risiko einer Krebserkrankung geben. N-Acetyl-N-Formyl-5-Methoxykynuramin (AFMK) ist ein Metabolit von Melatonin und hat genauso hemmende und antiproliferative Effekte auf Tumorzellen.

Entsprechend der Fachliteratur kann es klinisch relevant sein, Melatonin- und AFMK-Werte im Blutplasma von Brustkrebspatientinnen und Risikogruppen zu testen. In der Studie von de Castro et al. wurden die Melatonin- und AFMK-Blutwerte von 47 Frauen, die kürzlich mit Brustkrebs diagnostiziert wurden (keine Therapie), sechs Brustkrebspatientinnen in adjuvanter Therapie und zehn gesunden Nachtkrankenschwestern untersucht. Verglichen wurden die Werte der Interventionsgruppen mit den Werten von neun gesunden Frauen. Alle Studienteilnehmerinnen arbeiten als Krankenschwestern. Die Blutproben wurde per Massenspektroskopie (High Performance Liquid Chromatography) analysiert. Mit einem Fragebogen wurden außerdem die Schlafqualität und die Lichtverhältnisse bei Nacht abgefragt.

Die Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, dass die Melatoninwerte in der Kontrollgruppe signifikant höher waren als in der Interventionsgruppe ($p < 0,05$). Auch zwischen den Interventionsgruppen konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Frauen in adjuvanter Behandlung und Nachtkrankenschwestern hatten niedrigere Werte als Frauen mit Brustkrebs, die nicht in Therapie sind ($p < 0,05$). Metastasen spielen auch eine Rolle bei Melatoninwerten. Brustkrebserkrankte mit Metastasen hatten niedrigere Melatoninwerte als Erkrankte ohne Metastasen ($p < 0,05$). Im Vergleich hatten

gesunde Frauen bei gleicher Altersgruppe und Schlafqualität höhere Melatoninwerte als Frauen mit Brustkrebs ($p < 0,001$). Die AFMK-Werte, zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe haben sich nicht signifikant unterschieden ($p > 0,05$).

Anhand des Spearman-Korrelations-Test wurden signifikante Korrelation zwischen den Melatonin- und AFMK-Werten und klinischen pathologischen Charakteristiken, der Schlafqualität und der Präsenz von künstlichem Licht bei Nacht festgestellt.

Die Ergebnisse der Studie von de Castro et al. zeigen, dass sich Melatoninwerte bei Brustkrebserkrankten und Nachtarbeiterinnen signifikant von Tagarbeiterinnen ohne Krebsgeschichte unterscheiden. Diese sind deutlich niedriger. Auch die Exposition von Licht bei Nacht hat Auswirkungen auf die Werte. Dies ist vor allem relevant bei Frauen, die nachts arbeiten. Die Autoren und Autorinnen schließen daraus, dass die Melatoninwerte Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko stehen könnte.

5. Mechanisms of Breast Cancer in Shift Workers: DNA Methylation in Five Core Circadian Genes in Nurses Working Night Shifts (Erdem, et al., 2017a)

Die IARC hat Nachtarbeit als „wahrscheinlich kanzerogen“ eingestuft, in epidemiologischen Studien liegen aber unzureichende Beweise vor. Zweck der Studie von Erdem et al. war es molekulare Evidenz für die Zusammenhänge zwischen Nachtarbeit und Brustkrebs zu finden. Es wurde eine quantitative Methode gewählt, bei der mittels Pyrosequenzierung epigenetische Veränderungen analysiert wurde. Pyrosequenzierung ist eine DNA-Sequenzierungs-Technik, die häufig in der Forschung für genetische Krankheiten eingesetzt wird (Nyrén, 2015, S. 3ff.). Mit der Methode wurden Veränderungen in 5-Methylcystein (5mC) von den fünf zirkadianen Genen Clock, BMAL1, Cry1, Per1 und Per2 untersucht. Des Weiteren für die Methylierungsgrade in Bezug auf die jeweiligen Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus analysiert.

Bei der Studie von Erdem et al. handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie. Die Studie wurde in Norwegen durchgeführt. Die Fallgruppe bestand aus 278 Krankenschwestern mit einer Brustkrebsdiagnose. In der Kontrollgruppe waren 280 gesunde Krankenschwestern. Die Teilnehmerinnen wurden je nach Exposition von Nachtarbeit in fünf Gruppen eingeteilt: keine Exposition (Tagarbeiter, nie), niedrige Exposition (nie \geq drei aufeinanderfolgende Nächte), mittlere Exposition (\geq drei aufeinanderfolgende Nächte $<$ fünf Jahre) und hohe Exposition (\geq drei aufeinanderfolgende Nächte \geq fünf Jahre).

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und Kontrollgruppe bis auf das Auftreten von Brustkrebs im 1. Grad der Familie, welche signifikant erhöht war in der Fallgruppe (26%) im Gegensatz zur Kontrollgruppe (11%, $p = 0,008$). Außerdem war der Konsum von Alkohol höher in der Fallgruppe (9% im Gegensatz zu 4,5% in der Kontrollgruppe) und die Anzahl an Kindern unterschied sich (maximal 9 in der Kontrollgruppe zu maximal 5 in der Fallgruppe).

Bei der Fallgruppe mit mittlerer Exposition war Nachtarbeit assoziiert mit signifikant erhöhten Methylierungsleveln von Clock ($p = 0,050$), BMAL1 ($p = 0,001$) und Cry1 ($p = 0,040$) im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Innerhalb der Fallgruppe zeigt die Analyse, dass die Methylierung von Cry1 niedriger ausfiel bei Krankenschwestern mit hoher Exposition im Gegensatz zu den Tagarbeiterinnen. Fälle mit mittlerer Exposition hatten einen erhöhten Methylierungsgrad von BMAL1 ($p = 0,003$), und Per1 ($p = 0,035$) im Vergleich mit der Gruppe ohne Exposition. Es wurde keine Korrelation zwischen den Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus und dem Methylierungsgrad gefunden.

Insgesamt lässt die Studie von Erdem et al. vermuten, dass die epigenetische Regulierung von BMAL1, Cry1 und Clock zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko bei Nachtarbeiterinnen führt.

6. Mechanisms of breast cancer risk in shift workers: association of telomere shortening with the duration and intensity of night work (Erdem, et al., 2017b)

Die Studie von Erdem et al. hat die Auswirkungen von Nachtarbeit auf die Telomerlänge untersucht. Generell ist eine verkürzte Telomerlänge mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert, die Verknüpfung mit Brustkrebs ist aber nicht schlüssig.

Es wurde eine Fall-Kontroll-Studie in Norwegen durchgeführt. Die Fallgruppe mit Brustkrebserkrankten bestand aus 563 Krankenschwestern, die Kontrollgruppe aus 619 Krankenschwestern. Nachtarbeit wurde definiert als Arbeit zwischen 00:00 Uhr nachts und 06:00 Uhr morgens. Es wurde die Arbeit in Wechselschichten mit Nachtarbeit und Dauernachtschichten inkludiert. Zur Feststellung der Intensität der Nachtarbeit wurden die Teilnehmerinnen in vier Kategorien eingeteilt mit $n = 3-6$: (1) hat nie in NA gearbeitet (Referenzgruppe), (2) hat in NA gearbeitet, aber nie n aufeinanderfolgende Nächte, (3) n aufeinanderfolgenden Nächten gearbeitet < 5 Jahre, (4) n aufeinanderfolgenden Nächten ≥ 5 Jahre gearbeitet. Des Weiteren wurden drei Kategorien für die Expositionsdauer erstellt: (1) hat nie in NA gearbeitet (Referenzgruppe), (2) 1-11 Jahre in Schichten inklusive Nachtarbeit und (3) ≥ 12 Jahre in Schichten inklusive Nachtarbeit. Folgende Faktoren wurden als potentielle Confounder aufgezeigt: Alkoholkonsum, Parität, Alter der Mutter bei erster Geburt, Dauer der täglichen Aussetzung von Röntgenstrahlen, Hormonbehandlungen zwei Jahre vor der Krebsdiagnose und Krebsfamilienhistorie.

Auch in dieser Studie ist ein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe die Familienhistorie bezüglich Brustkrebs ($p < 0,001$) zu erkennen. Ansonsten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es wurde kein signifikanter Unterschied der Telomerlänge zwischen Teilnehmerinnen, die in Nachtarbeit gearbeitet haben und Tagarbeiterinnen festgestellt. Nachtarbeit unabhängig der Intensität hat keinen Effekt auf die Telomerlänge. Jedoch gab es eine Korrelation bei sechs aufeinanderfolgenden gearbeiteten Nächten für mindestens fünf Jahre und einer reduzierten Telomerlänge in der Fall- und der Kontrollgruppe ($p = 0,016$). Telomerverkürzung ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs. Folgend hatten Krankenschwestern mit höherer Telomerlänge ein niedrigeres Risiko, wenn sie vier ($p = 0,014$) oder fünf ($p = 0,029$) aufeinanderfolgende Nächte für fünf oder mehr Jahre gearbeitet haben.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Telomerlänge durch Schichtpläne beeinflusst wird und es einen Zusammenhang mit vor allem vielen aufeinanderfolgenden gearbeiteten Nächten besteht. Außerdem kann Telomerverkürzung ein beitragender Faktor für das Brustkrebsrisiko bei Angestellten mit aufeinanderfolgenden gearbeiteten Nächten.

7. Rotating Night-Shift Work and the Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Studies (Wegrzyn, et al., 2017)

Die Studie von Wegrzyn et al. von 2017 beschäftigt sich mit dem Zusammenhang von Nachtarbeit in rotierenden Schichten und dem Risiko einer Brustkrebs Erkrankung. Die Daten für die Untersuchung kommen aus zwei Kohortenstudien, der Nurses' Health Study (NHS) I und NHS II. Die NHS I wurde im Jahr 1976 gestartet, die NHS II 1989. Hierbei wurden registrierte Krankenschwestern Fragen zu ihrem Lebensstil, Exposition in Umwelt und Beruf, Medikamenten und medizinischer Vorgeschichte gestellt. Die Teilnehmerinnen beider Kohorten haben alle zwei Jahre ihre Angaben aktualisiert.

Die Teilnehmerinnen der Kohorten für die Studie von Wegrzyn et al. involvierten 78.516 Frauen im Alter von 42 bis 67 Jahren aus der NHS I und 114.559 Frauen im Alter von 25 bis 42 Jahren. Die Frauen wurden in Kategorien nach Arbeitsjahren in Nachtarbeit eingeteilt. Aufgrund der Altersunterschiede zwischen den Kohorten wurde für jede Kohorte eine unterschiedliche Gruppierung gewählt:

NHS I: (1) nie, (2) 1-14 Jahre, (3) 15-29 Jahre, (4) ≥ 30 Jahre

NHS II: (1) nie, (2) 1-9 Jahre, (3) 10-19 Jahre, (4) ≥ 20 Jahre

In die statistische Berechnung wurden auch hier die möglichen Confounder einbezogen: Größe, aktueller Body-Mass-Index (BMI) aktuell und im Alter von 18 Jahren, Alter bei Menarche und Erstgeburt, Parität, Stillzeit, Anamnese, Art, Alter und Hormontherapie in den Wechseljahren,

Familienanamnese ersten Grades von Brustkrebs, Geschichte von gutartige Brusterkrankung, Alkoholkonsum und körperlicher Aktivitätsgrad.

Während der 24 Jahren Follow-Up wurden insgesamt 9.541 (NHS I: 5.971, NHS II: 3.570) invasive Brustkrebsfälle dokumentiert. Teilnehmerinnen der ersten Kohorte waren circa 20 Jahre älter als der zweiten Kohorte. Frauen mit der längsten Dauer von Nachtarbeit waren schwerer, rauchten mehr und waren jünger bei der Menarche, aber sie konsumierten weniger Alkohol.

In der NHS I wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Länge von rotierender Nachtarbeit und einem erhöhten Brustkrebsrisiko festgestellt (≥ 30 Jahre versus nie: $p = 0,63$). Im Gegensatz ergab die Analyse bei der NSH II ein signifikant höheres Risiko für Brustkrebs bei Frauen (≥ 20 Jahre bei Baseline versus nie: $p = 0,23$). Daraus lässt sich schließen das Exposition von Nachtarbeit in jungen Jahren höhere Auswirkungen hat.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass langfristig rotierende Nachtarbeit ein erhöhtes Brustkrebsrisiko mit sich bringt, vor allem bei Frauen, die schon in jungen Jahren nachts arbeiten.

Übersicht der Studien

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001. **** n.s. (nicht signifikant)

Tabelle 11: Ergebnisse der ausgewählten Studien in einer "PICOR"-Tabelle (eigene Darstellung)

Problem/ Population	Intervention	Control/Comparison	Outcome	Result
2. Night Shift Work, DNA Methylation and Telomere Length: An Investigation on Hospital Female Nurses (Carugno, et al., 2019)				
Italien, Krankenschwestern Alter: 35-45 Jahre	IG: Krankenschwestern, die nachts arbeiten (n=46)	KG: Krankenschwestern, die tagsüber arbeiten (n=51)	Methylierungsgrad - BRCA1 - BRCA2 - ESR1 - ESR2 - TP53 - LINE1 - Alu Telomerlänge	IG > KG *** n.s. IG > KG (p= 0,003) n.s. IG > KG (p = 0,03) n.s. n.s. IG > KG *** (< 12 NA)

4. Evaluation of melatonin and AFMK levels in women with breast cancer (de Castro, et al. 2018) (de Castro, Bordin-Junior, de Almeida, & de Campos Zuccari, 2018)				
Brasilien	<p>IG:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frauen mit Brustkrebs, die derzeit nicht in Behandlung sind (n=47), 2. Gesunde Krankenschwestern, die exklusiv nachts arbeiten (n=10) 3. Patientinnen unter adjuvanter Chemotherapie (n=6) 	KG: Gesunde Frauen (n=9)	<p>Melatonin-Werte im Blutplasma</p> <p>AFMK-Werte im Blutplasma</p>	<p>IG < KG *</p> <p>IG2 < IG1 *</p> <p>IG3 < IG1 *</p> <p>n.s</p>
5. Mechanism of Breast Cancer in Shift Workers: DNA Methylation in Five Core Circadian Genes in Nurses Working Night (Erdem, et al., 2017a)				
Norwegen, Krankenschwestern Alter: 54	IG: Krankenschwestern mit Brustkrebs (n=278)	KG: Krankenschwestern ohne Brustkrebs (n=280)	<p>Methylierungsgrad</p> <ul style="list-style-type: none"> - CLOCK - BMAL1 - CRY1 - CRY1 	<p>Mittlere Exposition:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (p = 0,05) - (p = 0,001) - (p = 0,04) <p>Hohe Exposition</p> <ul style="list-style-type: none"> - (p = 0,006)

6. Mechanism of breast cancer risk in shift workers: association of telomere shortening with the duration and intensity of night work (Erdem, et al., 2017b)				
Norwegen, Krankenschwestern Alter: 54	IG: Krankenschwestern mit Brustkrebs (n= 563)	KG: Krankenschwestern ohne Brustkrebs (n= 619)	Hypomethylierung - ESR1 - TP53 - BRCA1 Telomerelänge	Signifikant in IG - (p = 0,003) - (p = 0,03) - (p < 0,001) IG > KG *** IG (> 12 NA) > IG (< 12 NA) ***
7. Rotating Night-Shift Work and the Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Studies (Wegrzyn, et al., 2017)				
Vereinigte Staaten von Amerika, Krankenschwestern Alter NHS I: 42-67 NHS II: 25-42	IG: Krankenschwestern, die in rotierenden Nachtschichten arbeiten NHS I: n = 78.516 NHS II: n = 114.559	KG: Krankenschwestern, die tagsüber arbeiten	Risiko einer Brustkrebserkrankung im Zusammenhang mit Nachtarbeit	NHS I: IG (≥ 30 NA) = KG: kein erhöhtes Risiko (p = 0,63) NHS II: IG (≥ 20 NA) > KG: erhöhtes Risiko (p = 0,74)

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Zusammenhänge zwischen Nachtarbeit und das Entstehungsrisiko eines Mammakarzinoms untersucht, mit dem Ziel im folgenden Kapitel Handlungsempfehlungen für Krankenpfleger:innen abzuleiten.

Es wurde eine Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt, bei der unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien sieben Studien zum Thema identifiziert wurden. Bei den beachteten Studien handelt es sich um zwei systematische Reviews und fünf analytische Studien, von denen drei Fallkontroll-Studien und zwei Kohortenstudien sind.

In epidemiologischen Untersuchungen werden die unterschiedlichen Studiendesigns in Evidenzgrade unterteilt. In Abbildung 8 werden diese abgebildet. Die höchste Evidenz und damit auch eine höhere Aussagekraft, bezogen auf die Studienergebnisse, haben Meta-Analysen und Systematische Reviews. Diese sollten bevorzugt aus RCT-Studien bestehen. Analytische Studien stehen unter RCT-Studien, haben aber eine höhere Evidenz als Einzelfallstudien- und Expertenmeinungen. Letztlich hängt die Qualität einer Studie aber nicht nur vom Studiendesign ab, sondern auch von anderen Merkmalen, wie zum Beispiel die Stichprobengröße, Follow-Up-Zeitraum und Verblindung (Haring, 2018, S. 58).

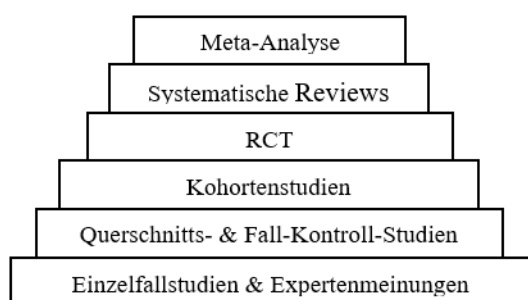


Abbildung 8: „Evidenzpyramide“ modifiziert nach Haring Robert, 2018 (Seite 59)

Für die Thematik dieser Arbeit ist es nicht möglich RCT-Studien zu finden bzw. durchzuführen. Aufgrund der Heterogenität der Studien ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse schwierig. Dies liegt unter anderem daran, dass sich die Studien in Studiendesign, Intervention, Stichprobengröße, statistischer Auswertung und Messmethoden unterscheiden. Ein weiterer Punkt ist, dass Autoren und Autorinnen unterschiedliche Definitionen für Nachtarbeit und dessen Exposition verwenden. In allen Studien wurde die Anzahl der nachts gearbeiteten Jahre abgefragt. Nur in den Fall-Kontroll-Studien von Erdem et al. wurde zusätzlich zu der Dauer der Nachtarbeit, die Intensität der Schichten abgefragt. Insgesamt gab es aber keine einheitliche Definition der Intensität wie zum Beispiel x Tage pro Woche/Monat/Jahr. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen des systematischen Reviews von Salamanca-Fernández et al. überein, die die Heterogenität von Studien als schwervergleichbar

anerkennen. Weiterhin unterschieden sich die Studien in ihrer Wahl der Interventions- und der Kontrollgruppe. Die Studie von Carugno et al. untersucht Biomarker zwischen einer Gruppe von Nachtarbeiterinnen und Tagarbeiterinnen. Die Studie von de Castro et al. und die beiden Studien von Erdem et al. so wie die von Wegrzyn et al. unterscheiden zwischen erkrankten und gesunden Krankenschwestern.

Vier der fünf analytischen Studien haben Biomarker untersucht, von denen vermutet wird, dass sie mit dem zirkadianen Zyklus zusammenhängen. Melatonin hat einen direkten Zusammenhang mit dem Schlaf-Wach-Zyklus des Menschen. Dem Hormon werden gesundheitspositive Eigenschaften zugeschrieben, die Auswirkungen auf das Krebsrisiko besitzen. Die Autor und Autorinnen der Studie von de Castro et al. haben herausgefunden, dass die Melatoninwerten bei Brustkrebspatientinnen und Frauen, die permanent nachts arbeiten signifikant niedriger sind als bei Tageskrankenschwestern.

Die Studie von Carugno et al. untersucht die DNS-Methylierung in bei verschiedenen Molekülen. Bei zellulären Prozessen, spielen Tumorsuppressoren und Östrogenrezeptoren eine bedeutende Rolle. Daher haben Carugno et al. die DNS-Methylierung bei diesen untersucht und eine Hypermethylierung von ESR1, TP53 und BRCA1 festgestellt. Außerdem wurde die Telomerlänge analysiert und eine Verkürzung ab mindestens zwölf Jahren Nachtarbeit verzeichnet. Faktoren der Physiologie, des Lebensstil und der Umwelt haben einen Einfluss auf die Telomerlänge.

Auch Erdem et al. (Erdem, et al., 2017b) haben die Telomerlänge untersucht und festgestellt, dass ab fünf Jahren Nachtarbeit es zu einer signifikanten Verkürzung der Telomerlänge kommt. In dieser Studie wurde unter anderem auch die Intensität der Nachtarbeit untersucht, daher gilt dies erst ab sechs aufeinanderfolgenden Nächten pro Monat. Unabhängig von der Intensität konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden. Dies lässt darauf schließen, dass die Verteilung, die Dauer und der Rhythmus großen Einfluss auf die gesundheitlichen Auswirkungen haben.

In der zweiten Studien von Erdem et al. (Erdem, et al., 2017a) wurden die Methylierungsgrade der Clock-Genen untersucht. Veränderungen in der Expression der Clock-Gene kann zu einem erhöhtem Brustkrebsrisiko führen. Bei Frauen mit Brustkrebs und einer Exposition von Nachtarbeit mit drei aufeinanderfolgenden Nächten unter fünf Jahren wurde eine erhöhter Methylierungsgrad der Gene BMAL1 und Per1 und festgestellt.

Bei den Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Nachtarbeit und dem Risiko einer Mammakarzinomentwicklung gibt es multiple Confounder, die in den statistischen Auswertungen mit einbezogen werden müssen.

Im systematischen Review von Salmanca-Fernández et al. stellen die Verfassenen fest, dass Nachtarbeiterinnen einen erhöhten Konsum von Tabak und Alkohol hatten. Auch die Studie von Erdem et al. (Erdem, et al., 2017a) berichtet, dass in der Fallgruppe mehr Alkohol konsumiert wird. Alkohol-

und Tabakkonsum sind gesundheitsschädlich und können das Risiko für eine Brustkrebserkrankung erhöhen. In den Kohorten der NSH I und II hatten Nachtkrankenschwestern einen höheren BMI, einen erhöhten Tabakkonsum und waren jünger bei der Menarche. Auch dies sind Faktoren, die auf das Brustkrebsrisiko einen Einfluss haben. Im Gegensatz zu den Ergebnissen in den anderen Studien haben Wegrzyn et al. aber einen geringeren Alkoholkonsum als bei Tagarbeiterinnen festgestellt.

Einer der größten Kennzeichen, dass auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko hinweist, ist die Familienhistorie. Sind bereits andere Verwandte, vor allem ersten Familiengrades, an Brustkrebsrisiko erkrankt, erhöht dies das Risiko signifikant für Betroffene. Erdem et al. konnten in beiden Studien ein erhöhtes Auftreten von erkrankten Familienmitgliedern feststellen.

Fagundo-Rivera et al. führten 2020 eine systematische Literaturrecherche durch, die sich auch mit den Zusammenhängen zwischen Nachtarbeit und dem Brustkrebsrisiko beschäftigte. Aufgrund der Nutzung mehrerer Literaturdatenbanken wurden mehr Studien in die Ergebnisse miteinbezogen. Die Ergebnisse der Autor:innen stimmen mit denen dieser Arbeit überein.

Auch wenn die Evidenz teilweise unstimmtig ist, lässt sich bezogen auf die Forschungsfragen dieser Arbeit zusammenfassend sagen, dass die in der Literaturrecherche involvierten Studien einen positiven Zusammenhang zwischen Nachtarbeit und einem erhöhten Brustkrebsrisiko sehen. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind aber weitestgehend unerforscht und weiterer Forschungsbedarf ist nötig.

Faktoren, die hier relevant sind, ist die Anzahl der Jahre, die nachts gearbeitet wurde. Die Ergebnisse zeigen hier, dass das Brustkrebsrisiko eine Langzeitfolge von Nachtarbeit ist. Darüber hinaus ist auch die Intensität ein wichtiger Aspekt. Mehrere aufeinanderfolgende Nächte, vor allem über mehrere Jahre hinaus, schaden der Gesundheit von Nachtarbeiter:innen. Des Weiteren ist die Stundenzahl pro Nacht und die Erholungsdauer zwischen den Schichten von Bedeutung.

6. Fazit und Handlungsempfehlung

Die in dieser Arbeit untersuchten Studien zeigen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko für Nachtarbeiter:innen. Aufgrund der Heterogenität der Studien kann aber keine eindeutige Aussage getroffen werden. Weitere Studien zu den Langzeitfolgen von Nachtarbeit sollten durchgeführt werden. Hierbei sollten Faktoren wie Dauer der Jahre von Nachtarbeit, Intensität der Schichten und Schichtstunden in die Untersuchung mit einbezogen werden. Außerdem sollten die genetischen Veränderungen in den relevanten Molekülen und deren Auswirkungen weiter erforscht werden.

In der Pflegebranche hat die dauerhafte Versorgung von Patienten und Patientinnen höchste Priorität, eine Abschaffung von Schichtsystemen und Nachtarbeit ist daher unmöglich. Arbeitgeber:innen sollten daher Schichtpläne optimal anpassen. Eine Vorwärts-Rotation von Schichten wird in der Regel von Nachtarbeiter:innen besser vertragen. Laut Erdem et al. (Erdem, et al., 2017b) sollten langsam rotierende Schichtsysteme vermieden werden, dabei kommt es zu vielen aufeinanderfolgenden Schichten, die sich signifikant auf die Schlafqualität und das Brustkrebsrisiko ausüben. Des Weiteren können im Rahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung und des betrieblichen Gesundheitsmanagement verschiedene Interventionen in Betrieben geplant werden. Dabei kann der Fokus auf gesunden Schlaf und gesundheitlichen Auswirkungen von Nachtarbeit gelegt werden. Arbeitnehmer:innen haben gesetzlich einen Anspruch auf regelmäßige arbeitsmedizinische Untersuchungen. Betriebe sollten darüber informieren und Betroffene aktiv dazu einladen. Sollte es bereits zu gesundheitlichen Folgen gekommen sein, sollten Maßnahmen ergriffen werden.

Nachtarbeiter:innen sollten weitere Informationen über Risikofaktoren für Brustkrebserkrankungen erhalten, hierbei sollte auf die Familienhistorie und Lebensstil eingegangen werden und außerdem auf regelmäßige Selbstkontrollen der Brust hingewiesen werden. Nachtarbeit beeinflusst, außer dem Schlaf, auch weitere Verhaltensweisen negativ, wie Ernährung, körperliche Bewegung und den Konsum von Alkohol und Tabak. Im Betrieb können daher Maßnahmen und Aufklärung zu gesundheitsförderlichen Verhaltensweisen durchgeführt werden.

Literaturverzeichnis

- Aigner, K. R., Stephens, F. O., Allen-Mersh, T., Hortobagyi, G., Khayat, D., Picksley, S. M., . . . Thompson, J. F. (2016d). Klinische Pathologie von Krebserkrankungen. In K. R. Aigner, & F. O. Stephens (Hrsg.), *Onkologie Basiswissen* (S. 53-58). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Aigner, K. R., Stephens, F. O., Allen-Mersh, T., Hortobagyi, G., Khayat, D., Picksley, S. M., . . . Thompson, J. F. (2016a). Was ist eine maligne Erkrankung? In K. R. Aigner, & F. O. Stephens (Hrsg.), *Onkologie Basiswissen* (S. 3-14). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Aigner, K. R., Stephens, F. O., Allen-Mersh, T., Hortobagyi, G., Khayat, D., Picksley, S. M., . . . Thompson, J. F. (2016c). Untersuchungsmethoden zur Krebserkennung. In K. R. Aigner, & F. O. Stephens (Hrsg.), *Onkologie Basiswissen* (S. 59-76). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Aigner, K. R., Stephens, F. O., Allen-Mersh, T., Hortobagyi, G., Khayat, D., Picksley, S. M., . . . Thompson, J. F. (2016b). Brustkrebs (Mammakarzinom). In K. R. Aigner, & F. O. Stephens (Hrsg.), *Onkologie Basiswissen* (S. 133-149). Heidelberg Berlin: Springer-Verlag.
- Arbeitszeitgesetz vom 6. Juni 1994 (BGBl. I S. 1170, 1171), das zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 22. Dezember 2020 (BGBl. I S. 3334) geändert worden ist
- BAuA. (2016). *Arbeitszeitreport Deutschland 2016*. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Abgerufen am 12. 05 2021 von <https://www.baua.de/DE/Angebote/Publicationen/Berichte/F2398.html>
- Böcker, W., Kleihues, P., Höfler, H. K., Lax, S., Poremba, C., & Moll, R. (2004). Allgemeine Tumorpathologie. In W. Böcker, H. Denk, & P. U. Heitz (Hrsg.), *Pathologie* (3. Ausg., S. 422-532). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Born, J., & Birbaumer, N. (2019). Zirkadiane Rhythmik und Schlaf. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (32. Ausg., S. 804-816). Berlin: Springer-Lehrbuch. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_64
- Carugno, M., Maggioni, C., Crespi, E., Bonzini, M., Cuocina, S., Dioni, L., . . . Pesatori, A. C. (2019). Night Shift Work, DNA Methylation and Telomere Length: An Investigation on Hospital Female Nurses. *International Journal of Environment Research and Public Health*, 16(13), 2292. doi:10.3390/ijerph16132292

- Crönlein, T., Galetke, W., & Young, P. (2020). Schlaf und Schlafmedizin - Grundlagen. In *Schlafmedizin 1x1 - Praxisorientiertes Basiswissen* (2. Ausg., S. 1-30). Deutschland: Springer-Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2017.
- da Costa Santos, C. M., de Mattos Pimenta, C. A., & Nobre, M. R. (2007). The PICO strategy for the research question constuctions and evidence search. *Revista latino-americana de enfermagem*, 15(3), 508-511. doi:<https://doi.org/10.1590/s0104-11692007000300023>
- de Castro, T. B., Bordin-Junior, N. A., de Almeida, E. A., & de Campos Zuccari, D. A. (2018). Evaluation of melatonin and AFMK levels in women with breast cancer. *Endocrine*, 62(1), 242–249. doi:<https://doi.org/10.1007/s12020-018-1624-2>
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM). (2020). *Leitlinie "Gesundheitliche Aspekte und Gestaltung von Nacht- und Schichtarbeit"*. Abgerufen am 18. April 2021 von <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/002-030.html>
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV). (2012). *Schichtarbeit: Rechtslage, gesundheitliche Risiken und Präventionsmöglichkeiten*. DGUV Report 1/2012. Berlin. Abgerufen am 23. März 2021 von <https://publikationen.dguv.de/forschung/dguv-report/2554/dguv-report-1/2012-schichtarbeit>
- Erdem, J. S., Notø, H. Ø., Skare, Ø., Lie, J.-A. S., Petersen-Øverleir, M., Reszka, E., . . . Zienolddiny, S. (2017b). Mechanisms of breast cancer risk in shift workers association of telomere shortening with the duration and intensity of night work. *Cancer Medicine*, 6(8), 1988-1997. doi:doi: 10.1002/cam4.1135
- Erdem, J. S., Skare, Ø., Petersen-Øverleir, M., Ødegaard Notø, H., Lie, J.-A. S., Reszka, E., . . . Zienolddiny, S. (2017a). Mechanism of Breast Cancer in Shift Workers DNA Methylation in Five Core Circadian Genes in Nurses Working Night Shifts. *Journal of Cancer*, 8(15), 2876-2884. doi:doi: 10.7150/jca.21064
- Fagundo-Rivera, J., Gómez-Salgado, J., García-Iglesias, J., Gómez-Salgado, C., Camacho-Martín, S., & Ruiz-Frutos, C. (2020). Relationship between Night Shifts and Risk of Breast Cancer among Nurses: A systematic Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(12), 680. doi:10.3390/medicina56120680
- Foster, R. G. (2020). Sleep, cricadian rhythms and health. *Interface Focus*, 10(3), S. 1-18. doi:10.1098/rsfs.2019.0098.
- Haring, R. (2018). Metaepidemiologie und Qualitätssicherung klinischer Evidenzproduktion. In R. Haring, & J. Siegmüller (Hrsg.), *Evidenzbasierte Praxis in den Gesundheitsberufen* (S. 49-64). Deutschland: Springer Verlag GmbH.


- International Agency for Research on Cancer. (2007). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 98. Painting, Firefighting, and Shiftwork*. Lyon, Frankreich. Abgerufen am 15. April 2021 von <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Painting-Firefighting-And-Shiftwork-2010>
- International Agency for Research on Cancer. (2019a). *IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans - Questions and Answers*. Abgerufen am 12. Mai 2021 von IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/QA_ENG.pdf
- International Agency for Research on Cancer. (2019b). Carcinogenicity of night shift work. 20(8), 1058-1059. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30455-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30455-3)
- Kecklund, G., & Axelsson, J. (2016). Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ*, 355. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.i5210>
- Kleine, B., & Rossmannith, W. (2014). *Hormone und Hormonsysteme* (3. Ausg.). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Kubatka, P., Zubor, P., Busselberg, D., Kwon, T. K., Adamek, M., Petrovic, D., . . . Kruzliak, P. (2018). Melatonin and breast cancer: Evidences from preclinical and human studies. *Critical Reviews in oncology/hematology*, 122, 133-143. doi:<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.018>
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). (2020). *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3*. Abgerufen am 07. 05 2021 von <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
- Marx, C. (2016). *Nichtorganische Schlafstörungen*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*, 6(7), e1000097. doi:[doi:10.1371/journal.pmed.1000097](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097)
- National Library of Medicine. (2020). *National Library of Medicine*. Abgerufen am 29. April 2021 von PubMed Overview: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>
- Nyrén, P. (2015). The History of Pyrosequencing. In U. Lehmann, & J. Tost (Hrsg.), *Pyrosequencing Methods and Protocols* (2. Ausg., S. 3-16). New York, Heidelberg, Dordrecht, London.

- Peplowska, B., Nowak, P., & Trafalska, E. (2019). The association between night shift work and nutrition patterns among nurses: a literature review. *Medycyna Pracy*, 70(3), 363-376. doi:doi.org/10.13075/mp.5893.00816
- Richtlinie (EU) 2003/88/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. November 2003 über bestimmte Aspekte der Arbeitszeitgestaltung ABI 2003 L 299/9-17
- Salmanca-Fernández, E., Rodríguez-Barranco, M., Guevara, M., Ardanaz, E., Olry de Labry Lima, A., & Sánchez, M. J. (2018). Night-shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 41(2), 211-226. doi:https://doi.org/10.23938/ASSN.0307
- Schmucker, C., Meerpohl, J. J., & Blümle, A. (2020). Bis in kontrollierten Studien. *HNO*, 68, 291-300. doi:https://doi.org/10.1007/s00106-020-00835-y
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2020a). *Methodology checklist 1: systematic reviews and meta-analyses*. Abgerufen am 3. Juni 2021 von Scottish Intercollegiate Guidelines Network: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2020b). *Methodology Checklist 2: cohort studies*. Abgerufen am 3. Juni 2021 von Scottish Intercollegiate Guidelines Network: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2020c). *Methodology checklist 4: case-control studies*. Abgerufen am 3. Juni 2021 von Scottish Intercollegiate Guidelines Network: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>
- Silbernagl, S., & Despopoulos, A. (2012). *Taschenatlas Physiologie* (8. Ausg.). Stuttgart: Thieme.
- Statistisches Bundesamt (Destatis). (2021). *Ergebnis 23621-0001*. Abgerufen am 17. 05 2021 von Statistisches Bundesamt: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=2&levelid=1621371864748&levelid=1621371763851&step=1#abreadcrumb>
- Statistisches Bundesamt. (2019). *Statistisches Bundesamt*. Abgerufen am 19. Juli 2020 von Qualität der Arbeit - Abend- und Nachtarbeit: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Arbeit/Arbeitsmarkt/Qualitaet-Arbeit/Dimension-3/abend-nachtarbeit.html>
- Touitou, Y., Reinberg, A., & Touitou, D. (2017). Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sciences*, 173, S. 94-106. doi:10.1016/j.lfs.2017.02.008

- Wegrzyn, L. R., Tamimi, R. M., Rosner, B. A., Brown, S. B., Stevens, R. G., Eliasses, A. H., . . . Schernhammer, E. S. (2017). Rotating Night-Shift Work and the Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Studies. *American Journal of Epidemiology*, 186(5), 532-540. doi:DOI: 10.1093/aje/kwx140
- Wild, C., Weiderpass, E., & Stewart, B. (2020). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, Frankreich: International Agency for Research on Cancer. Abgerufen am 8. Juni 2021 von <http://publications.iarc.fr/586>.
- World Health Organization. (2021a). *Breast Cancer*. Abgerufen am 29. March 2021 von World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- World Health Organization. (2021b). *Noncommunicable diseases*. Abgerufen am 02. Juni 2021 von World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

Anhang


1. Checkliste Systematische Reviews und Meta-Analysen

		Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses	
SIGN		SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: <i>Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]</i>	
Study identification (<i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i>)			
Guideline topic:		Key Question No:	
Before completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.			
Checklist completed by:			
Section 1: Internal validity			
<i>In a well conducted systematic review:</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		If no reject	
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Not applicable <input type="checkbox"/>	
		If no reject	
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

		Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The status of publication was not used as an inclusion criterion.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.6	The excluded studies are listed.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>

2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.3	Notes:		

2. Checkliste für Kohortenstudien

		Methodology Checklist 3: Cohort studies	
Study identification (<i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i>)			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
Before completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> 1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.. 			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.			
Section 1: Internal validity			
<i>In a well conducted cohort study:</i>		Does this study do it?	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. ⁱ	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS			

1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. ⁱⁱ	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. ⁱⁱⁱ	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
			Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. ^{iv}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. ^v		
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. ^{vi}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined. ^{vii}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. ^{viii}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>

1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. ^{ix}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable. ^x	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. ^{xi}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. ^{xii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. ^{xiii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.14	Have confidence intervals been provided? ^{xiv}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? ^{xv}	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0

2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.		

¹ Unless a clear and well defined question is specified in the report of the review, it will be difficult to assess how well it has met its objectives or how relevant it is to the question you are trying to answer on the basis of the conclusions.

¹ This relates to **selection bias**.^{*} It is important that the two groups selected for comparison are as similar as possible in all characteristics except for their exposure status, or the presence of specific prognostic factors or prognostic markers relevant to the study in question.

¹ This relates to **selection bias**.^{*} The participation rate is defined as the number of study participants divided by the number of eligible subjects, and should be calculated separately for each branch of the study. A large difference in participation rate between the two arms of the study indicates that a significant degree of **selection bias**^{*} may be present, and the study results should be treated with considerable caution.

¹ If some of the eligible subjects, particularly those in the unexposed group, already have the outcome at the start of the trial the final result will be subject to **performance bias**.^{*} A well conducted study will attempt to estimate the likelihood of this occurring, and take it into account in the analysis through the use of sensitivity studies or other methods.

¹ This question relates to the risk of **attrition bias**.^{*}The number of patients that drop out of a study should give concern if the number is very high. Conventionally, a 20% drop out rate is regarded as acceptable, but in observational studies conducted over a lengthy period of time a higher drop out rate is to be expected. A decision on whether to downgrade or reject a study because of a high drop out rate is a matter of judgement based on the reasons why people dropped out, and whether drop out rates were comparable in the exposed and unexposed groups. Reporting of efforts to follow up participants that dropped out may be regarded as an indicator of a well conducted study.

¹ For valid study results, it is essential that the study participants are truly representative of the source population. It is always possible that participants who dropped out of the study will differ in some significant way from those who remained part of the study throughout. A well conducted study will attempt to identify any

such differences between full and partial participants in both the exposed and unexposed groups. This relates to the risk of **attrition bias**.^{*} Any unexplained differences should lead to the study results being treated with caution.

¹ This relates to the risk of **detection bias**.^{*} Once enrolled in the study, participants should be followed until specified end points or outcomes are reached. In a study of the effect of exercise on the death rates from heart disease in middle aged men, for example, participants might be followed up until death, or until reaching a predefined age. **If outcomes and the criteria used for measuring them are not clearly defined, the study should be rejected.**

¹ This relates to the risk of **detection bias**.^{*} If the assessor is blinded to which participants received the exposure, and which did not, the prospects of unbiased results are significantly increased. Studies in which this is done should be rated more highly than those where it is not done, or not done adequately.

¹ This relates to the risk of **detection bias**.^{*} Blinding is not possible in many cohort studies. In order to assess the extent of any bias that may be present, it may be helpful to compare process measures used on the participant groups - e.g. frequency of observations, who carried out the observations, the degree of detail and completeness of observations. If these process measures are comparable between the groups, the results may be regarded with more confidence.

¹ This relates to the risk of **detection bias**.^{*} A well conducted study should indicate how the degree of exposure or presence of prognostic factors or markers was assessed. Whatever measures are used must be sufficient to establish clearly that participants have or have not received the exposure under investigation and the extent of such exposure, or that they do or do not possess a particular prognostic marker or factor. Clearly described, reliable measures should increase the confidence in the quality of the study

¹ This relates to the risk of **detection bias**.^{*} The primary outcome measures used should be clearly stated in the study. **If the outcome measures are not stated, or the study bases its main conclusions on secondary outcomes, the study should be rejected.** Where outcome measures require any degree of subjectivity, some evidence should be provided that the measures used are reliable and have been validated prior to their use in the study.

¹ This relates to the risk of **detection bias**.^{*} Confidence in data quality should be increased if exposure level is measured more than once in the course of the study. Independent assessment by more than one investigator is preferable.


¹ Confounding is the distortion of a link between exposure and outcome by another factor that is associated with both exposure and outcome. The possible presence of confounding factors is one of the principal reasons why observational studies are not more highly rated as a source of evidence. The report of the study should indicate which potential confounders have been considered, and how they have been assessed or allowed for

in the analysis. Clinical judgement should be applied to consider whether all likely confounders have been considered. If the measures used to address confounding are considered inadequate, the study should be downgraded or rejected, depending on how serious the risk of confounding is considered to be. **A study that does not address the possibility of confounding should be rejected.**

¹ Confidence limits are the preferred method for indicating the precision of statistical results, and can be used to differentiate between an inconclusive study and a study that shows no effect. Studies that report a single value with no assessment of precision should be treated with extreme caution.

¹ Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (++) : Majority of criteria met. Little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (+) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (0) : Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design. Conclusions likely to change in the light of further studies.

3. Checkliste für Fall-Kontroll-Studien

 SIGN	Methodology Checklist 4: Case-control studies	
Study identification (<i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i>)		
Guideline topic:	Key Question No:	Reviewer:
<p>Before completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Is the paper really a case-control study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist. 		
Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):		

Section 1: Internal validity

<i>In an well conducted case control study:</i>		Does this study do it?
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. ^{xvi}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. ^{xvii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. ^{xviii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study? ^{xix}	Cases: Controls:
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. ^{xx}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. ^{xxi}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. ^{xxii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment. ^{xxiii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. ^{xxiv}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. ^{xxv}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided. ^{xxvi}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? ^{xxvii}	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	

¹ Unless a clear and well defined question is specified in the report of the review, it will be difficult to assess how well it has met its objectives or how relevant it is to the question you are trying to answer on the basis of the conclusions.

¹ Study participants may be selected from the target population (all individuals to which the results of the study could be applied), the source population (a defined subset of the target population from which participants are selected), or from a pool of eligible subjects (a clearly defined and counted group selected from the source population. **If the study does not include clear definitions of the source population it should be rejected.**

¹ All selection and exclusion criteria should be applied equally to cases and controls. Failure to do so may introduce a significant degree of bias into the results of the study.

¹ Differences between the eligible population and the participants are important, as they may influence the validity of the study. A participation rate can be calculated by dividing the number of study participants by the number of eligible subjects. It is more useful if calculated separately for cases and controls. If the participation rate is low, or there is a large difference between the two groups, the study results may well be invalid due to differences between participants and non-participants. In these circumstances, the study should be downgraded, and rejected if the differences are very large.

¹ Even if participation rates are comparable and acceptable, it is still possible that the participants selected to act as cases or controls may differ from other members of the source population in some significant way. A well conducted case-control study will look at samples of the non-participants among the source population to ensure that the participants are a truly representative sample.

¹ The method of selection of cases is of critical importance to the validity of the study. Investigators have to be certain that cases are truly cases, but must balance this with the need to ensure that the cases admitted into the study are representative of the eligible population. **The issues involved in case selection are complex, and should ideally be evaluated by someone with a good understanding of the design of case-control studies. If the study does not comment on how cases were selected, it is probably safest to reject it as a source of evidence.**

¹ Just as it is important to be sure that cases are true cases, it is important to be sure that controls do not have the outcome under investigation. Control subjects should be chosen so that information on exposure status can be obtained or assessed in a similar way to that used for the selection of cases. If the methods of control selection are not described, the study should be rejected. **If different methods of selection are used for cases and controls the study should be evaluated by someone with a good understanding of the design of case-control studies.**

¹ If there is a possibility that case ascertainment can be influenced by knowledge of exposure status, assessment of any association is likely to be biased. A well conducted study should take this into account in the design of the study.

¹ The primary outcome measures used should be clearly stated in the study. **If the outcome measures are not stated, or the study bases its main conclusions on secondary outcomes, the study should be rejected.** Where outcome measures require any degree of subjectivity, some evidence should be provided that the measures used are reliable and have been validated prior to their use in the study.

¹ Confounding is the distortion of a link between exposure and outcome by another factor that is associated with both exposure and outcome. The possible presence of confounding factors is one of the principal reasons why observational studies are not more highly rated as a source of evidence. The study should indicate which potential confounders have been considered, and how they have been allowed for in the analysis. Clinical judgement should be applied to consider whether all likely confounders have been considered. If the measures used to address confounding are considered inadequate, the study should be downgraded or rejected. **A study that does not address the possibility of confounding should be rejected.**

¹ Confidence limits are the preferred method for indicating the precision of statistical results, and can be used to differentiate between an inconclusive study and a study that shows no effect. Studies that report a single value with no assessment of precision should be treated with extreme caution.

¹ Rate the overall methodological quality of the study, using the following as a guide: **High quality** (++) : Majority of criteria met. Little or no risk of bias. Results unlikely to be changed by further research. **Acceptable** (+) : Most criteria met. Some flaws in the study with an associated risk of bias, Conclusions may change in the light of further studies. **Low quality** (0) : Either most criteria not met, or significant flaws relating to key aspects of study design. Conclusions likely to change in the light of further studies.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.
