



---

# **Skifteholdsarbejde og udvikling af neurodegenerative og psykiatriske lidelser blandt danske sygeplejersker**

Slutrapport til Arbejds miljøforskningsfonden

Rapporten er udarbejdet af  
Zorana Jovanovic Andersen & Jeanette Therning Jørgensen  
Københavns Universitet, May 2021

Projektet "*Undersøgelse af sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og udvikling af neurodegenerative og psykiatriske lidelser blandt danske sygeplejersker*" er finansieret af Arbejdsmiljøforskningsfonden (projekt nr. 22-2017-03 20175100221)

# Indholdsfortegnelse

<b>RESUMÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>5</b>
<b>INDLEDNING .....</b>	<b>6</b>
Formål .....	6
<b>METODE OG MATERIALER .....</b>	<b>7</b>
Studiedesign .....	7
Studiepopulation - Den Danske Sygeplejerskekohorte .....	7
Definition af skifteholdsarbejde .....	7
Definition af udfaldsvariable .....	9
Studie I definition af demens .....	9
Studie II definition af Parkinsons sygdom.....	9
Studie III definition af psykiatriske lidelser .....	10
<b>RESULTATER OG DERES .....</b>	<b>13</b>
Resultater af studie I: Skifteholdsarbejde og udvikling af demens .....	13
Resultater af studie II: Skifteholdsarbejde og udvikling af Parkinson's sygdom.....	14
Resultater af studie III: Skifteholdsarbejde og udvikling af psykiatriske lidelser .....	14
<b>KONKLUSION OG PERSPEKTIVERING.....</b>	<b>16</b>
<b>FORMIDLING .....</b>	<b>18</b>
Publicerede videnskabelige peer-reviwed publikationer .....	18
Mundtlig formidling.....	18
<b>PROJEKTETS GENNEMFØRSEL .....</b>	<b>20</b>
<b>LITTERATURLISTE.....</b>	<b>21</b>

## Resumé

Stigende efterspørgsel på 24-timers samfund kræver, at flere og flere mennesker må arbejde uden for normale arbejdstider, herunder også om natten. Skifteholdsarbejde er gennem tiden blevet associeret med forskellige negative helbredsmæssige konsekvenser. De biologiske mekanismer er ikke fuldt kortlagt, men døgnrytmeforstyrrelser, søvnforstyrrelser og psykosociale forhold menes at spille afgørende roller i sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og udvikling af sygdom. Den epidemiologiske evidens på området har i høj grad fokuseret på somatiske helbredskonsekvenser, mens mindre opmærksomhed er blevet rettet mod neurodegenerative lidelser og mentalt helbred. Uoverensstemmelser i resultater, betydelig heterogenitet i eksponeringsdefinitioner og de diagnostiske metoder, der anvendes i eksisterende litteratur, komplicerer sammenligning mellem studier, samt den samlede evaluering af den eksisterende evidens og kræver yderligere forskning.

Ved brug af en epidemiologisk tilgang har nærværende afhandling til formål, at undersøge sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og udvikling af neurodegenerative og psykiatriske lidelser. Via sammenkobling af spørgeskemaoplysninger fra deltagere fra den Danske Sygeplejerskekohorte til nationale registre, er følgende sygdomsudfald blevet defineret og undersøgt: demens (studie I), Parkinsons sygdom (studie II), og affektive lidelser, neurotiske lidelser, misbrug, samt kontakt til privatpraktiserende psykolog eller psykiater i primær sektor (studie III).

Resultaterne af ph.d. afhandlingen viser at skifteholdsarbejde, særligt permanent (med 6 eller flere års) natarbejde blandt danske kvindelige sygeplejersker, er forbundet med øget forekomst af demens og psykiatriske lidelser, herunder affektive lidelser, neurotiske lidelser, samt misbrug. Vi fandt ingen sammenhæng mellem aften eller roterende skifteholdsarbejde med hverken demens eller psykiatriske lidelser, undtaget af mulig association mellem aftenarbejde og affektive og neurotiske lidelser. Vi fandt ingen sammenhæng mellem skifteholdsarbejde og Parkinsons sygdom og der var heller ingen sammenhæng mellem skifteholdsarbejde og kontakt til privatpraktiserende psykolog eller psykiater. Resultaterne belyser ydermere hvilke sygeplejersker, der potentielt er mest sårbare overfor de negative helbredseffekter af skifteholdsarbejde. Sygeplejersker i natarbejde med en kardiometabolisk sygdomshistorik, er muligvis mere modtagelige overfor effekten af skifteholdsarbejde på risikoen for at udvikle demens. Natarbejdere med tidligere psykiatriske lidelser var mere tilbøjelige til, at udvikle en ny psykiatrisk lidelse. Endelig indikerede resultaterne, at natarbejdere med fuldtidsarbejde var mest sårbare overfor udvikling af neurotiske lidelser.

## Summary

Increasing demand for a 24-hour society requires that more and more people work outside normal working hours, including at night. Shift work has been associated with various adverse health effects, yet biological mechanisms are not fully understood. Circadian disruption, sleep disturbances and psychosocial patterns are thought to play important roles in the link between shift work and disease development. Epidemiological evidence on adverse health effects of shift work, has typically focussed on somatic diseases, such as breast cancer and cardiometabolic diseases, while less attention has been given to potential effects on neurodegenerative diseases and mental health. Inconsistencies in the results, and substantial heterogeneity in the exposure definitions and outcome definitions, in existing literature on shift work and dementia, Parkinson's disease, and psychiatric disorders, complicates overall evaluation of the evidence and calls for further research.

The aim of this thesis is to examine the associations of shift work with neurodegenerative diseases and psychiatric disorders, using an epidemiological approach. Through linkage of questionnaire data from participants of the Danish Nurse Cohort to Danish National registers, the following disease endpoints were defined and examined in relation to shift work exposure; dementia (paper I), Parkinson's disease (paper II) and mood, neurotic and substance use disorders as well as contacts to private practicing psychologist and psychiatrist with primary health care (paper III).

In conclusion, the results of this thesis show that shift work, particularly persistent (with 6 or more years of) night work, is associated with an increased risk of dementia, and several major psychiatric disorders, including mood, neurotic and substance use disorders. We found no association between evening or rotating shift schedules with dementia or psychiatric disorders, except for suggestive association of evening shift work with mood and neurotic disorders. We found no association between shift work and Parkinson's disease, and similarly we found no evidence of an association between shift work and contacts to private practicing psychologist or psychiatrist. We further present novel suggestive findings of which nurses who were most susceptible to adverse effects of shift work. Night shift workers with history of cardio-metabolic diseases seemed most susceptible to develop dementia. Night shift workers with history of psychiatric disorders were most susceptible to develop a new psychiatric disorder. Finally, full-time night shift workers were most susceptible to develop neurotic disorders.

# Indledning

Det moderne samfund har udviklet sig til at operere i alle døgnets 24-timer, hvilket betyder at mange er nødsaget til at arbejde udenfor normale arbejdstider, dvs. ca. 7-17. Det er estimeret, at 21 % af de europæiske arbejdsaktive har forskellige former for skifteholdsarbejde, herunder nattearbejde (1). Epidemiologiske studier har vist, at skifteholdsarbejde, og især natarbejde, påvirker helbredet negativt. Indtil videre har denne forskning primært fokuseret på somatiske sygdomme, herunder brystkræft og andre kræftformer, og kardiometaboliske udfald. På trods af at de plausible biologiske mekanismer ikke er fuldt kendte, menes forstyrrelser i både døgnrytmen, vores søvn og socio-temporale mønstre at spille afgørende roller i sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og sygdomsudvikling (2). På trods af relevansen af disse biologiske mekanismer i udviklingen af neurodegenerative og psykiatriske lidelser, er sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og udvikling af disse sygdomme kun studieret i et begrænset omfang.

Ved brug af epidemiologiske metoder har projektet til formålet at undersøge sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og udvikling af neurodegenerative og psykiatriske lidelser. Specifikt undersøges hypotesen om, at skiftarbejde er forbundet med disse sygdomme, og at sammenhængene forventes at være stærkest blandt sygeplejersker med natarbejde.

Selvom skifteholdsarbejde er en uundgåelig faktor blandt mange faggrupper, kan det ofte modificeres. Derfor er en evaluering af de tilknyttede sundhedsrisici forbundet med skifteholdsarbejde og indflydelsen af forskellige strukturer i skifteholdsarbejdet kritisk i forhold til udviklingen af forebyggende tiltag, der kan være med til at minimere skader blandt skifteholdsarbejdere.

## Formål

Dette ph.d. projekt har til formål, at undersøge hvorvidt skifteholdsarbejde blandt danske kvindelige sygeplejersker påvirker risikoen for at udvikle neurodegenerative lidelser, herunder Demens og Parkinsons sygdom, samt psykiatriske lidelser.

Projektets delformål er således:

### Studie I

At undersøge sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og incidens af demens

- *Er skifteholdsarbejde associeret med incidens af demens?*

- *Er skifteholdsarbejde associeret med visse typer af demens?*

### **Studie II**

At undersøge sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og incidens af parkinsons sygdom

- *Er skifteholdsarbejde associeret med incidens af parkinsons sygdom?*

### **Studie III**

At undersøge sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og incidens af psykiatriske lidelser

- *Er skifteholdsarbejde associeret med incidens af affektive sindslidelser, neurotiske lidelser, og stofmisbrug?*
- *Er skifteholdsarbejde associeret med kontakter til privat praktiserende psykolog eller psykiater i den primære sundhedssektor?*

## **Metode og materialer**

### **Studiedesign**

Alle tre studier er designet som prospektive kohortestudier, hvor 28.731 sygeplejersker fra den Danske Sygeplejekohorte er blevet koblet til nationale sundhedsregistre med henblik på at indhente oplysninger om forekomsten af demens, Parkinsons sygdom og psykiatriske lidelser.

### **Studiepopulation - Den Danske Sygeplejerskekohorte**

Deltagere i den Danske Sygeplejerskekohorte blev rekrutteret blandt alle medlemmer af Dansk Sygeplejerskeråd i alderen > 44 år ved kohortebaseline i 1993 eller 1999 (3). Kohorten blev etableret i 1993, da 19.898 sygeplejersker besvarede et omfattende spørgeskema om livsstil, psykosociale arbejdsmiljø og skifteholdsarbejde. I 1999 blev yderligere 8.833 sygeplejersker tilføjet til kohorten, og i 2009 gennemførte 11.114 sygeplejersker, der deltog i både 1993 og 1999, et tredje spørgeskema.

### **Definition af skifteholdsarbejde**

I denne undersøgelse defineres skifteholdsarbejde på tre måder. Den første definition af skifteholdsarbejde baseres på sygeplejersker, der var erhvervsaktive ved kohortebaseline i 1993 eller 1999 og besvarede følgende spørgsmål:

*Arbejder du normalt i:*

- 1) *dagvagt*
- 2) *aftenvagt*
- 3) *natvagt*
- 4) *roterende skiftehold*

Roterende skifteholdsarbejde refererer til arbejdstid, der veksler mellem mindst to af følgende: dag-, aften- og natarbejde. Dette spørgsmål omfatter kun sygeplejerskernes aktuelle arbejdstider ved kohortebaseline og dermed ikke varigheden heraf, herunder hvor mange år de har arbejde i hhv. dag-, aften-, nat- eller roterende vagtskifte. Den anden definition af skifteholdsarbejde baseres på sygeplejersker, der deltog og var erhvervsaktive i både 1993 og 1999. Sygeplejerskerne blev klassificeret som vedvarende skifteholdsarbejdere, hvis de rapporterede at have arbejdet med i samme type skiftehold i både 1993 og 1999; vi antager derfor, at de har arbejdet den samme skifteholdstype i mindst 6 år. Dette betyder, at sygeplejersker, der rapporterer dagarbejde i både 1993 og 1999, vil blive klassificeret som vedvarende dagarbejdere, og sygeplejersker, der rapporterede aftenarbejde, roterende eller natarbejde i både 1993 og 1999, vil blive klassificeret som hhv. vedvarende aften-, vedvarende roterende eller vedvarende natarbejdere. Sygeplejersker, der ændrede skiftplaner mellem 1993 og 1999, vil blive grupperet i en enkelt kategori ("skiftede arbejdstid mellem 1993 og 1999"). Den tredje definition af skifteholdsarbejde baseres på sygeplejerskerne, der deltog i kohorterunden i 2009. I 2009 rapporterede de deltagende sygeplejersker, hvor mange år de havde arbejdet på i de forskellige typer af skifteholdsarbejde gennem hele deres arbejdsliv:

*Typer skifteholdsarbejde i hele dit arbejdsliv?*

*Perioder, med hovedsageligt dag (ja / nej, hvis ja: omtrent hvor mange år?)*

*Perioder, med hovedsageligt aften (ja / nej, hvis ja: omtrent hvor mange år?)*

*Perioder, med hovedsageligt nat (ja / nej, hvis ja: omtrent hvor mange år?)*

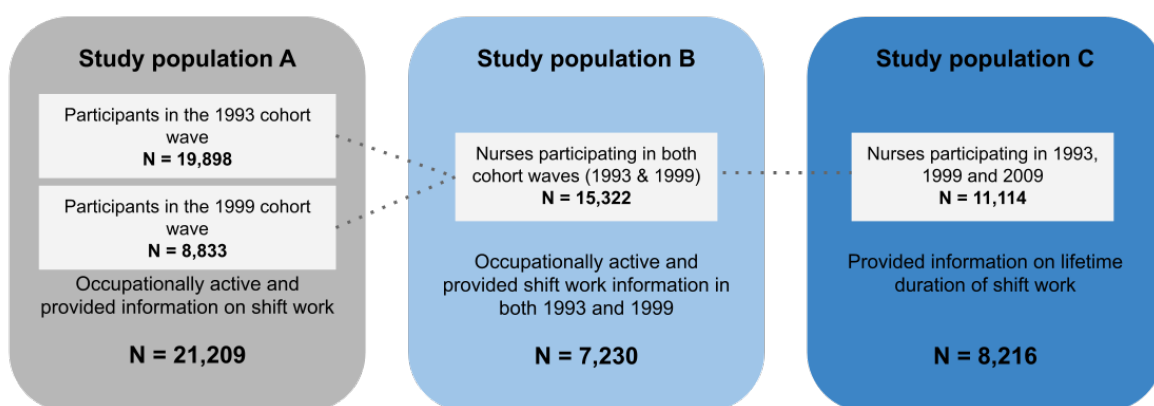
*Perioder, med hovedsageligt roterende skifteholdsarbejde (ja / nej, hvis ja: omtrent hvor mange år?)*

Disse spørgsmål blev besvaret af alle sygeplejersker, uanset om de var erhvervsaktive eller ej. Baseret på disse tre definitioner undersøges sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og forekomst af demens, Parkinsons sygdom og psykiatriske lidelser blandt tre forskellige undersøgelsespopulationer baseret på den Danske Sygeplejerskekohorte, illustreret i figur 1: Population A) 21.209 sygeplejersker med information om skifteholdsarbejde på ét tidspunkt (1993 eller 1999), Population B) 7.230 sygeplejersker med gentagen information om skifteholdsarbejde



fra hhv. 1993 og 1999 og Population C) 8.216 sygeplejersker med information om varigheden af skifteholdsarbejde gennem hele deres arbejdsliv, vurderet i 2009.

*Figur 1. Flowdiagram over studiepopulationerne dannet på baggrund af den Danske Sygeplejerskekohorte*



## Definition af udfaldsvariable

I tabel 1 illustreres det hvordan sygdomsudfaldene blev defineret på baggrund af en sammenkobling mellem kohorten og forskellige register data. Sygdomsspecifikke diagnose og lægemiddelkoder, herunder ICD- og ATC-koder er angivet i tabellen.

### Studie I definition af demens

Med henblik på at identificere demens tilfælde, kobles medlemmer af den danske Sygeplejerskekohorte til Landspatientregistret (4), Det Psykiatriske Centrale Forskningsregister (5) og Lægemiddelstatistikregistret (6) (se yderligere beskrivelse i det publicerede studie (7) eller ph.d. afhandlingen (8)). Sygeplejersker, der enten havde en demens diagnose i Landspatientregistret eller Det Psykiatriske Centrale Forskningsregister eller som havde indløst en recept på medicin anvendt i behandlingen af demens gennem follow-up perioden blev betragtet som demens tilfælde. Sygeplejersker, som blev defineret som demenstilfælde før 60 års alderen blev censureret, idet valideringsstudier af har vist at demensdiagnoser som optræder før 60 års alderen er forbundet med en vis usikkerhed (9).

### Studie II definition af Parkinsons sygdom

Sygeplejerske med Parkinsons sygdom, blev identificeret Landspatientregistret (4), Det Psykiatriske Centrale Forskningsregister (5) og Lægemiddelstatistikregistret (6) (se yderligere beskrivelse i det publicerede studie (10) eller ph.d. afhandlingen (8)). Sygeplejersker, der enten

havde en Parkinsons sygdom diagnose i Landspatientregistret eller Det Psykiatriske Centrale Forskningsregister eller som havde indløst en recept på medicin anvendt i behandlingen af Parkinsons sygdom (levodopa) gennem follow-up perioden blev betragtet som incidente tilfælde. Der er ydermere anvendt en mere striks udfaldsdefinition, hvor sygeplejersker kun betragtes som incidente tilfælde hvis de indløste en levodopa recept indenfor de første 6 måneder fra tidspunktet på enten 1) diagnosen med Parkinsons sygdom eller 2) første indløste levodopa recept.

### **Studie III definition af psykiatriske lidelser**

I studie III, var hovedfokus på to store grupper af psykiatriske lidelser, herunder affektive og neurotiske sindslidelser. Sygeplejerskerne blev endnu engang koblet til Landspatientregistret (4), Det Psykiatriske Centrale Forskningsregister (5) og Lægemiddelstatistikregistret (6) med henblik på at indhente information om forekomsten af psykiatriske lidelser. Sygeplejersker, der enten havde en psykiatrisk diagnose fra Landspatientregistret eller Det Psykiatriske Centrale Forskningsregister eller som havde indløst en recept på forskellige præparater, som anvendes i behandlingen af henholdsvis affektive og neurotiske sindslidelser (antidepressiv, stemningsstabiliserende eller angstdæmpende præparater) gennem follow-up perioden blev betragtet som incidente tilfælde. Foruden førnævnte definition, blev associationen mellem skifteholdsarbejde og specialist-bekræftede diagnoser, herunder diagnoser baseret på hospitalskontakter udelukkende, tilmed undersøgt. Sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og misbrug (stof og alkohol) blev ligeledes undersøgt. Med henblik på sammenligning til eksisterende litteratur på området blev depression, som er den hyppigste forekomne i gruppe af affektive sindslidelse, tilmed undersøgt som et separat udfald. Afslutningsvis undersøgte det i projektet hvorvidt skifteholdsarbejde var associeret med kontakt til privat praktiserende psykiater eller psykolog i den primære sundhedssektor, indhentet fra Sygesikringsregistret (11).

Table 1. Overblik over udfaldsdefinitionerne anvendt i Studie I, II og III.

Endpoints		Redeemed prescriptions (obtained from Danish National Prescription Registry)	Specialist confirmed Dementia (obtained from the Danish National Patient Register, and the Danish Psychiatric Central Research Register)	
Studie I	<b>Main analysis</b>	<b>ATC*</b>	<b>ICD-10†</b>	<b>ICD-8‡</b>
	<b>All dementia</b>	Anti-dementia drugs: N06D	F00.0, F00.1, F00.2, F00.9, F01.0, F01.1, F01.2, F01.3, F01.8, F01.9, F02.0, F03.9, G30.0, G30.1, G30.8, G30.9, G31.8, G31.9	290.09-19, 293.09-19
	<b>Additional analyses</b>			
	<b>Alzheimer's disease (AD)</b>		F00.0, F00.1, F00.2, F00.9, G30.0, G30.1, G30.8, G30.9	290.10
	<b>Vascular dementia (VaD)</b>		F01.0, F01.1, F01.2, F01.3, F01.8, F01.9	293.09-19
	<b>Frontotemporal dementia (FTD)</b>		F02.0, G31.8	290.11
	<b>Dementia without specification</b>		F03.9, G31.9	290.09-19
	<b>Lewy bodies</b>		G31.8	NA
Studie II	<b>Parkinson's Disease</b>	Levodopa and decarboxylase inhibitor: N04BA02	G20.9	342.99
Studie III	<b>Mood disorders</b> Including bipolar disorder, depressive disorders, etc.	Antidepressants: N06AA, N06AB, N06AF, N06AG, N06AX Mood stabilizing: N05AN	F30-F39	296.x9 (excluding 296.89), 298.09, 298.19, 300.49, 301.19

<b>Endpoints</b>		<b>Redeemed prescriptions</b> (obtained from Danish National Prescription Registry)	<b>Specialist confirmed Dementia</b> (obtained from the Danish National Patient Register, and the Danish Psychiatric Central Research Register)	
	<b>Neurotic disorders</b> Including stress related, and somatoform disorders, anxiety disorders, phobias, obsessive-compulsive disorders, etc.	Anxiolytics: N05B, N06AB, N06AA04, N06AA02, N06AX21, N06AX16, N06AX11	F40-F48	300.x9 (excluding 300.49), 305.x9, 305.68, 307.99
	<b>Additional analyses</b>	<b>ATC*</b>	<b>ICD-10†</b>	<b>ICD-8‡</b>
	<b>Substance use disorders</b> Mental and behavioral disorders due to psychoactive substance use. Including use of alcohol, cannabis, cocaine, nicotine, opioids, sedatives, hypnotics, anxiolytics, etc.	Not available	F10-F19	291.x9, 294.39, 303.x9, 303.20, 303.28, 303.90, 304.x9
	<b>Depressive disorders</b>	N06AA, N06AB, N06AF, N06AG, N06AX	F32, F33	296.09, 296.29, 296.99 298.09, 300.49
	<b>Contacts to psychologist / psychiatrist in the primary health care sector</b> Using the following reimbursement codes (c_speciale): - 24 for contact to psychiatrist - 63 indication of contact to psychologist	Not available	Not available	Not available

\*ATC, 10<sup>th</sup> revision and psychotropic medicine in the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

†ICD-10, 10<sup>th</sup> version of the International classification of diseases

‡ICD-8, 8<sup>th</sup> version of the International classification of diseases

## Resultater og deres

### Resultater af studie I: Skifteholdsarbejde og udvikling af demens

Resultaterne af at dette studie er blevet publiceret i følgende videnskabelig tidsskrift:

*Jørgensen et al. 2020. Shift work and incidence of dementia: A Danish Nurse Cohort study. Alzheimers Dement. 2020 Sep;16(9):1268-1279. (7).*

Resultaterne viste at vedvarende (6 eller flere års) permanent natarbejde var associeret med en signifikant øget risiko for at udvikle demens, sammenlignet med sygeplejersker med permanent dagarbejde. Vi fandt derimod ingen sammenhæng mellem vedvarende aften, roterende skifteholdsarbejde eller blandt dem der skiftede mellem forskellige vagttyper i opfølgingsperioden mellem 1993 og 1999. Resultaterne tydede ydermere på at der eksisterer en dosis-respons sammenhæng mellem varigheden af natarbejde og risikoen for at udvikle demens, hvor den højeste risiko blev fundet blandt sygeplejersker der rapporterede 6 eller flere års natarbejde, sammenlignet med sygeplejersker, der rapporterede mindre end 1 år med natarbejde. Resultaterne tydede tilmed på sygeplejersker i natarbejde med en kardiometabolisk sygdomshistorik, muligvis er mere modtagelige overfor effekten af skifteholdsarbejde på risikoen for at udvikle demens.

Når vi analyserede sygeplejersker med information om skifteholdsarbejde indhentet på et enkelt tidspunkt (1993 eller 1999) fandt vi imidlertid ingen sammenhæng mellem natarbejde og risikoen for at udvikle demens.

Resultaterne er overvejede i overensstemmelse med eksisterende litteratur. De tidligere danske studier er dog modstridende, idet man i et studie fandt at permanent natarbejde var forbundet med en højere forekomst af demens (12), mens man i et andet studie ikke fandt nogen sammenhæng mellem skifteholdsarbejde (både med og uden natarbejde) og demens (13). Væsentlige forskelle i blandt andet studiepopulationer, og eksponeringsdefinitionen formodes at kunne forklare forskellene i resultaterne.

## **Resultater af studie II: Skifteholdsarbejde og udvikling af Parkinson's sygdom**

Resultaterne af at dette studie er blevet publiceret i følgende videnskabelig tidsskrift:

*Jørgensen et al. 2020. Night work and incidence of Parkinson's disease in the Danish Nurse Cohort. Occup Environ Med. 2020 Dec 15;oemed-2020-107067. (10).*

Resultaterne af dette studie viste ingen sammenhæng mellem skifteholdsarbejde og risikoen for at udvikle Parkinsons sygdom. Vi fandt ingen sammenhæng, hverken i analyserne hvor information om skifteholdsarbejde blev indhentet på ét enkelt tidspunkt (1993 eller 1999) eller når vi analyserende sammenhængen blandt sygeplejersker med gentagne rapporteringer af skifteholdsarbejde gennem opfølgingsperioden. Resultaterne viste heller ikke tegn på en dosis-respons sammenhæng mellem varigheden af skifteholdsarbejde og risikoen for at udvikle Parkinsons sygdom.

Resultaterne er sammenlignelige med 2 eksisterende studier. I et af de eksisterende studier fandt man ingen sammenhæng (14) og det andet studie fandt man at roterende længerevarende permanent roterende skifteholdsarbejde var associeret med en reduceret risiko for at udvikle Parkinsons sygdom (15). Forfatterne til studiet spekulerede dog i hvorvidt deres fund kunne forklares ud fra selektion ud af eller en lavtolerance til natarbejde forårsaget af prækliniske sygdomssymptomer (15).

## **Resultater af studie III: Skifteholdsarbejde og udvikling af psykiatriske lidelser**

Resultaterne af at dette studie er på nuværende tidspunkt under videnskabelig bedømmelse. Resultaterne viste, at der var en højere risiko for at udvikle en affektiv eller neurotisk sindslidelse blandt natarbejdere, sammenlignet med sygeplejersker med dagarbejde. Resultaterne blev stærkere når analyserne blev begrænset til specialist-bekræftede affektive og neurotiske sindslidelser. Disse sammenhænge blev fundet både i analyserne hvor information om skifteholdsarbejde blev indhentet på ét enkelt tidspunkt (1993 eller 1999) eller når vi analyserende sygeplejersker med gentagne rapporteringer vedr. skifteholdsarbejde gennem opfølgingsperioden. Den største risiko fundet blandt sygeplejersker med vedvarende (6 eller flere års) permanent natarbejde.

Når vi blandt alle affektive sindslidelser undersøgte depression som separat udfald, var risikoen ligeledes øget blandt natarbejdere. Resultaterne viste ydermere en øget risiko for at udvikle misbrug blandt aften- og natarbejde, sammenlignet med sygeplejersker i dagvagt. Der var derimod ingen sammenhæng mellem skifteholdsarbejde og kontakt til psykolog eller psykiater i den primære sundhedssektor.

Sammenhængen mellem skifteholdsarbejde og risikoen for udvikling af affektive sindslidelser, var statistisk signifikant modificeret af psykiatrisk sygdomshistorik, og risikoen for at udvikle en affektiv sindslidelse var højest blandt sygeplejersker i natarbejde med allerede eksisterende registreret psykiatrisk diagnose (misbrug eller neurotisk lidelse). Resultaterne indikerede ydermere, at sygeplejersker med fuldtids aften- eller natarbejde havde signifikant øget risiko for at udvikle neurotiske lidelser, sammenlignet med sygeplejersker med deltidsarbejde.

Sammenligning til eksisterende dansk litteratur er vanskeligt, grundet forskelle i de udfald, der er undersøgt. Tidligere danske studier har fundet at skifteholdsarbejde var associeret med brug af psykofarmaka, herunder hypnotika og beroligende midler, samt antidepressiva (16). I et andet dansk studie fandt man imidlertid, at skifteholdsarbejdere overordnet set havde bedre selv-rapporterede indikatorer for psykologisk trivsel (17).

## Konklusion og perspektivering

Resultaterne af nærværende ph.d. projekt viste, at skifteholdsarbejde blandt danske skifteholdsarbejdere, særligt vedvarende (med 6 eller flere års) natarbejde er associeret med en øget risiko for udvikling af demens, en række psykiatriske lidelser herunder affektive og neurotiske sindslidelser, og misbrug. Vi fandt ingen sammenhæng mellem skifteholdsarbejde og udvikling af Parkinsons sygdom.

Resultaterne af dette ph.d. studie har bidraget med ny viden, der sammenholdt med eksisterende litteratur understøtter, at der eksisterer en sammenhæng mellem skifteholdsarbejde og risikoen for at udvikle demens og psykiatriske lidelser.

En af styrkerne ved denne undersøgelse er først og fremmest den internationalt unikke mulighed for at identificere forekomsten af demens, Parkinsons og psykiatriske lidelser baseret på registerdata via sammenkobling mellem den Danske Sygeplejerskekohorte og en lang række landsdækkende sundheds- og administrative registre. Desuden er den største styrke i undersøgelsen de detaljerede definitioner af forskellige former for skifteholdsarbejde (dag, aften, nat eller roterende), der har gjort det muligt for os at adskille effekten af permanent natarbejde fra de faste dag-, aften- og roterende skiftearbejdere. Undersøgelserne drager endvidere fordel af de gentagne vurderinger af skifteholdsarbejde i både 1993 og 1999, som muliggjorde undersøgelse af effekten skifteholdsarbejdets varighed (og dermed vedvarende skifteholdsarbejde). Endelig muliggør indsamling af den kumulative varighed af forskellige typer skifteholdsarbejde fra 2009 det muligt, at undersøge tilstedeværelsen af et dosis-respons-forhold mellem skifteholdsarbejde og sygdomsrisikoen. Styrken ligger desuden i det prospektive studiedesign hvor sygeplejerskerne følges over en lang årrække, og hvor vurdering af eksponering går forud for udfaldet. Den lange opfølgningstid anses for særlig vigtig, når man studerer sundhedsmæssige effekter af sygdomme med en debut sent i livet, som demens og Parkinsons sygdom. Den lange opfølgningstid, tillod ydermere undersøgelse af potentiel forekomst af omvendt kausalitet ved at udføre sensitivetsanalyser, hvor opfølgningen blev udsat med 5 år efter informationen om skifteholdsarbejde blev indsamlet. I alle præsenterede resultater blev der ikke fundet nogen væsentlige forskelle i resultaterne mellem hovedmodellen og modellerne med hvor opfølgningen blev udsat med 5 år. Der vurderes derfor at der således kun er lille grund til at være bekymret for, om risikovurderet præsenteret i disse undersøgelser er resultater af omvendt kausalitet, hvor tidlige prækliniske symptomer potentielt kunne være årsag til en selektion ind eller ud af forskellige former for skiftehold.



Da medlemmer af Dansk Sygeplejeråd udgør omtrent 95 % af alle danske sygeplejersker, og med en svarprocent på hhv. 86%, 74% og 86 % i hhv. 1993, 1999 og 2009 i den Danske Sygeplejerskekohorte, mener vi at resultaterne af dette ph.d. projekt er generaliserbare til alle danske sygeplejersker, og potentielt kan overføres til andre erhvervsgrupper med lignede arbejdstidsplaner. Skifteholdsarbejde er en uundgåelig faktor blandt mange faggrupper, og det er derfor essentielt at der tilvejebringes viden om tilknyttede sundhedsrisici og det er derfor essentielt at der foretages kritiske vurderinger af hvordan skifteholdsarbejdet kan organiseres med henblik på at designe forebyggende tiltag for at minimere skader blandt skifteholdsarbejdere. Særligt er resultaterne, som identificerer grupper, der er specielt sårbare overfor konsekvenserne af natarbejde, herunder sygeplejersker med psykiatrisk sygdomshistorie, og sygeplejersker med fuldtidsarbejde kan anvendes til at guide og give en mere fokuseret forebyggende indsats. Resultaterne indikerede ydermere at sygeplejersker i natarbejde med en kardiometabolisk sygdomshistorik, muligvis er mere modtagelige overfor effekten af skifteholdsarbejde på risikoen for at udvikle demens. På trods af velkendte formodede biologiske mekanismer, der linker skifteholdsarbejde til kardiometaboliske sygdomme (hypertension, slagtilfælde, iskæmisk hjertesygdom, diabetes) og at disse anses som væsentlige risikofaktorer for demens (18), er der behov for flere studier der kan bekræfte vores fund vedr. sårbarhed blandt sygeplejersker i natarbejde med en kardiometabolisk sygdomshistorik. Der er generelt behov for videre forskning, der undersøger særligt sårbare grupper og som kan kortlægge de bagvedliggende biologiske mekanismer, der forbinder natarbejde med demens og psykiatriske lidelser. Vores resultater viser tilmed, at der med hensyn til demens og psykiatriske lidelser ikke var en øget risiko forbundet med hverken roterende skifteholdsarbejde, kortvarende natarbejde (få år) eller natarbejde på deltid, potentielt kan være alternativer til længerevarende permanent natarbejde.

# Formidling

## Publicerede videnskabelige peer-reviewed publikationer

- Studie I:** Shift work and incidence of dementia: A Danish Nurse Cohort study.  
Jørgensen JT, Hansen J, Westendorp RGJ, Nabe-Nielsen K, Stayner LT, Simonsen MK, Andersen ZJ. *Alzheimers Dement.* 2020 Sep;16(9):1268-1279.
- Studie II:** Night work and incidence of Parkinson's disease in the Danish Nurse Cohort.  
Jørgensen JT, Schernhammer E, Papantoniou K, Hansen J, Westendorp RGJ, Stayner L, Simonsen MK, Andersen ZJ. *Occup Environ Med.* 2020 Dec 15:oemed-2020-107067. Epub ahead of print.
- Studie III:** Shift work and incidence of psychiatric disorders: the Danish Nurse Cohort study.  
Jørgensen JT, Rozing MP, Westendorp RGJ, Hansen J, Stayner LT, Simonsen MK, Andersen ZJ. Under bedømmelse.

## Mundtlig formidling

- Apr 2021 Science Slam præsentation af ph.d. projektets resultater ved *Annual Scientific Challenge meeting 2021*, Center for Healthy Aging, University of Copenhagen
- Jan 2020 Forskningsmøde/seminar ved Medical University of Vienna, præsentation af resultaterne af studie A1: *Shift work and incidence of Dementia*, med tilhørende diskussion af startegien for studie II: *Shift work and Parkinson's Disease*.
- Feb 2020 Forskningsmøde/seminar ved Medical University of Vienna, præsentation af resultaterne af studie II: *Shift work and Parkinson's Disease*.
- Feb 2020 Journal club i Afdeling for Miljø og Sundhed, Københavns Universitet, præsentation af resultater af Studie II *Shift work and Parkinson's Disease*.
- Nov 2020 Journal club i Afdeling for Miljø og Sundhed, Københavns Universitet, præsentation af præliminære resultater af Studie III: Shift work and incidence of psychiatric disorders.

- May 2019 GRASPH conference 2019, præsentation af Studie I: Shift work and incidence of dementia.
- May 2019 Oral presentation at the 6<sup>th</sup> WINC Symposium on Working Hours in the Nordic Countries, Copenhagen, Denmark: '*Shiftwork and incidence of Dementia: A Danish Nurse Cohort Study*'.
- Sep 2019 Journal club i Afdeling for Miljø og Sundhed, Københavns Universitet, præsentation af Studie I: Shift work and incidence of dementia.
- Sep 2019 Oral presentation at the Twenty-Fourth International Symposium on Shiftwork & Working Time, Idaho, USA: '*Shiftwork and incidence of Dementia: A Danish Nurse Cohort Study*'.

Planlagte fremtidige mundtlige præsentationer:

- 2021 Juni 2021: PhD forsvar af afhandling
- 2021 Præsentation ved International Symposium on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH) (aflyst i 2020 og udskudt til 2021 grundet COVID-19). Allerede accepteret abstrakt og præsentation af studie II: *Shift work and incidence of Parkinson's Disease*.

## Projektets gennemførelse

Ph.d. projektet er finansieret af Arbejdsmiljøforskningsfonden (projekt nr. 22-2017-03 20175100221, fonds ansøger: Zorana Jovanovic Andersen), og er gennemført i perioden 15. Dec 2017 – 14. Feb 2021 af Ph.d.-studerende Jeanette Thering Jørgensen. Ph.d. projektet blev vejledt af hovedvejleder Professor Zorana Jovanovic Andersen (Københavns Universitet), og medvejledere, herunder Senior researcher Johnni Hansen (Kræftens Bekæmpelse) og Professor Leslie T. Stayner (University of Illinois at Chicago School of Public Health). Ph.d. projektet er gennemført ved Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Miljø og Sundhed, Environmental Epidemiology Group. Som en del af Ph.d. projektet er der i projektperioden gennemført et forskningsophold hos Professor Eva Schernhammer og associate professor Kyriaki Papatoniou ved Department of Epidemiology, Medical University of Vienna i Jan og Feb 2020.

## Litteraturliste

1. Eurofound. Sixth European Working Conditions Survey – Overview report (2017 update) [Internet]. Luxembourg; 2017. Available from: [https://www.eurofound.europa.eu/sites/default/files/ef\\_publication/field\\_ef\\_document/ef1634en.pdf](https://www.eurofound.europa.eu/sites/default/files/ef_publication/field_ef_document/ef1634en.pdf)
2. Costa G. Shift Work and Health: Current Problems and Preventive Actions. *Saf Health Work* [Internet]. 2010;1(2):112–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2093791110120034>
3. Hundrup YA, Simonsen MK, Jørgensen T, Obel EB. Cohort profile: The danish nurse cohort. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):1241–7.
4. Schmidt M, Schmidt SAJ, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2015 Jan 17 [cited 2016 Oct 5];7:449–90. Available from: <https://www.dovepress.com/the-danish-national-patient-registry-a-review-of-content-data-quality--peer-reviewed-article-CLEP>
5. Mors O, Perto GP, Mortensen PB. The Danish psychiatric central research register. *Scand J Public Health*. 2011;39(7):54–7.
6. Pottegård A, Schmidt SAJ, Wallach-Kildemoes H, Sørensen HT, Hallas J, Schmidt M. Data resource profile: The Danish national prescription registry. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):798.
7. Jørgensen JT, Hansen J, Westendorp RGJ, Nabe-Nielsen K, Stayner LT, Simonsen MK, et al. Shift work and incidence of dementia: A Danish Nurse Cohort study. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2020;n/a(n/a). Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/alz.12126>
8. Jørgensen JT. Shift work and development of neurodegenerative and psychiatric disorders. A register-based cohort study of Danish female nurses. University of Copenhagen; 2021.
9. Salem LC, Andersen BB, Nielsen TR, Stokholm J, Jørgensen MB, Rasmussen MH, et al. Overdiagnosis of dementia in young patients-a nationwide register-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;34(5–6):292–9.
10. Jørgensen JT, Schernhammer E, Papantoniou K, Hansen J, Westendorp RGJ, Stayner L, et al. Night work and incidence of Parkinson's disease in the Danish Nurse Cohort. *Occup Environ Med*. 2020 Dec;
11. Andersen JS, Olivarius NDF, Krasnik A. The Danish National Health Service Register. *Scand J Public Health*. 2011;39:34–7.
12. Nabe-Nielsen K, Hansen ÅM, Ishtiak-Ahmed K, Grynderup MB, Gyntelberg F, Islamoska S, et al. Night shift work, long working hours and dementia: A longitudinal study of the Danish

- Work Environment Cohort Study. *BMJ Open*. 2019;9(5):1–9.
13. Nabe-Nielsen K, Garde AH, Ishtiak-Ahmed K, Gyntelberg F, Mortensen EL, Phung TKT, et al. Shift work, long working hours, and later risk of dementia: A long-term follow-up of the Copenhagen Male Study. *Scand J Work Environ Health*. 2017 Nov;43(6):569–77.
  14. Schernhammer ES, Lassen CF, Kenborg L, Ritz B, Olsen JH, Hansen J. Occupational history of night shift work and Parkinson's disease in Denmark. *Scand J Work Environ Health*. 2015;41(4):377–83.
  15. Chen H, Schernhammer E, Schwarzschild MA, Ascherio A. A prospective study of night shift work, sleep duration, and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2006;163(8):726–30.
  16. Albertsen K, Hannerz H, Nielsen ML, Garde AH. Shift work and use of psychotropic medicine: a follow-up study with register linkage. *Scand J Work Environ Health*. 2019;(c):0–6.
  17. Nabe-Nielsen K, Garde AH, Albertsen K, Diderichsen F. The moderating effect of work-time influence on the effect of shift work: A prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011;84(5):551–9.
  18. Fillit H, Nash DT, Rundek T, Zuckerman A. Cardiovascular risk factors and dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* [Internet]. 2008;6(2):100–18. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154359460800024X>