

IDENTIFICATION OF PHYSICAL ACTIVITY PATTERNS AND INVESTIGATION OF
THEIR ASSOCIATIONS WITH CANCER INCIDENCE AND SURVIVAL IN
EPIDEMIOLOGIC STUDIES



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanwissenschaften
(Dr. sc. hum.)

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Michael Stein
aus
Velbert

im Jahr
2024

IDENTIFICATION OF PHYSICAL ACTIVITY PATTERNS AND INVESTIGATION OF
THEIR ASSOCIATIONS WITH CANCER INCIDENCE AND SURVIVAL IN
EPIDEMIOLOGIC STUDIES



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanwissenschaften
(Dr. sc. hum.)

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Michael Stein
aus
Velbert

im Jahr
2024

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

Betreuer: Prof. Dr. Dr. Michael Leitzmann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2025

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 1 Wissenschaftlicher Hintergrund..... | 7 |
| 2 Forschungsziele | 11 |
| 3 Zusammenhang zwischen zirkadianen Aktivitätsmustern und der allgemeinen Mortalität in der UK Biobank | 12 |
| 3.1 Einleitung | 12 |
| 3.2 Material und Methoden | 14 |
| 3.2.1 Studienpopulation und Datengrundlage..... | 14 |
| 3.2.2 Daten zur körperlichen Aktivität..... | 14 |
| 3.2.3 Funktionale Hauptkomponentenanalyse | 15 |
| 3.2.4 Nachbeobachtung der Kohorte und Ermittlung der Todesfälle | 17 |
| 3.2.5 Kovariablen..... | 17 |
| 3.2.6 Statistische Auswertung | 18 |
| 3.3 Ergebnisse..... | 20 |
| 3.3.1 Muster von körperlicher Aktivität..... | 21 |
| 3.3.2 Mortalität..... | 23 |
| 3.4 Diskussion | 25 |
| 3.4.1 Vergleich zur Literatur und Interpretation der Ergebnisse | 25 |
| 3.4.2 Vergleich zu früheren fPCA-Studien | 27 |
| 3.4.3 Stärken und Limitationen..... | 27 |
| 3.5 Schlussfolgerung | 29 |
| 4 Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und das Risiko von kolorektalem Karzinom in der UK Biobank | 30 |
| 4.1 Einleitung | 30 |
| 4.2 Material und Methoden | 32 |
| 4.2.1 Studienpopulation und Datengrundlage..... | 32 |
| 4.2.2 Muster von körperlicher Aktivität..... | 32 |
| 4.2.3 Nachbeobachtung der Kohorte und Ermittlung der Krebserkrankungen | 32 |
| 4.2.4 Kovariablen und Blutwerte | 33 |
| 4.2.5 Statistische Auswertung | 34 |
| 4.3 Ergebnisse..... | 37 |
| 4.3.1 Kolorektalkarzinomrisiko | 39 |
| 4.3.2 Sensitivitäts- und Interaktionsanalysen..... | 40 |
| 4.4 Diskussion | 42 |
| 4.4.1 Vergleich zur bisherigen Literatur..... | 42 |
| 4.4.2 Interpretation der Ergebnisse | 43 |
| 4.4.3 Biologische Mechanismen | 44 |
| 4.4.4 Stärken und Limitationen..... | 46 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4.5 | Schlussfolgerung | 47 |
| 5 | Gewöhnliche Gehgeschwindigkeit und das Risiko für 28 Krebsarten in der UK Biobank | 48 |
| 5.1 | Einleitung | 48 |
| 5.2 | Material und Methoden | 49 |
| 5.2.1 | Studienpopulation und Datengrundlage..... | 49 |
| 5.2.2 | Gewöhnliche Gehgeschwindigkeit | 49 |
| 5.2.3 | Nachbeobachtung der Kohorte und Ermittlung der Krebserkrankungen | 49 |
| 5.2.4 | Kovariablen..... | 50 |
| 5.2.5 | Statistische Auswertung | 50 |
| 5.3 | Ergebnisse..... | 52 |
| 5.3.1 | Gehgeschwindigkeit und Krebsrisiko | 52 |
| 5.3.2 | Sensitivitätsanalysen | 55 |
| 5.4 | Diskussion | 56 |
| 5.4.1 | Vergleich zur bisherigen Literatur..... | 56 |
| 5.4.2 | Biologische Mechanismen | 58 |
| 5.4.3 | Implikationen für Forschung und Prävention | 58 |
| 5.4.4 | Stärken und Limitationen..... | 59 |
| 5.5 | Schlussfolgerung | 60 |
| 6 | Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und der Zusammenhang mit Adipositas und Diabetes in der NAKO Gesundheitsstudie..... | 61 |
| 6.1 | Einleitung | 61 |
| 6.2 | Material und Methoden | 63 |
| 6.2.1 | Studienpopulation und Datengrundlage..... | 63 |
| 6.2.2 | Daten zur körperlichen Aktivität..... | 63 |
| 6.2.3 | Adipositas und Diabetes | 65 |
| 6.2.4 | Kovariablen..... | 66 |
| 6.2.5 | Statistische Auswertung | 66 |
| 6.3 | Ergebnisse..... | 69 |
| 6.3.1 | Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Adipositas..... | 71 |
| 6.3.2 | Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Diabetes..... | 73 |
| 6.3.3 | Substitutionsmodelle..... | 75 |
| 6.3.4 | Zusätzliche Analysen | 76 |
| 6.4 | Diskussion | 78 |
| 6.4.1 | Vergleich zur bisherigen Literatur..... | 78 |
| 6.4.2 | Biologische Mechanismen | 81 |
| 6.4.3 | Implikationen für Forschung und Gesellschaft..... | 82 |
| 6.4.4 | Stärken und Limitationen..... | 83 |
| 6.5 | Schlussfolgerung | 85 |
| 7 | Zusammenfassung | 86 |
| 8 | Anhang..... | 88 |
| 9 | Literaturverzeichnis | 117 |

| | |
|--|------------|
| Publikationsverzeichnis | 132 |
| Danksagung..... | 134 |
| Lebenslauf..... | 135 |
| Selbstständigkeitserklärung | 137 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1. | Populationscharakteristika der UK Biobank Akzelerometrikohorte | 20 |
| Tabelle 2. | Cox Regressionsergebnisse für die vier fPCs | 24 |
| Tabelle 3. | Populationscharakteristika der UK Biobank nach dem ersten und vierten altersstandardisierten Quantil der fPC-Scores | 38 |
| Tabelle 4. | Kolorektalkarzinomrisiko für die vier fPCs | 39 |
| Tabelle 5. | Risiko für Kolonkarzinom und Rektumkarzinom für die vier fPCs | 40 |
| Tabelle 6. | Assoziation von fPC1 und dem Kolorektalkarzinomrisiko nach Untergruppen von sitzendem Verhalten und Hormontherapie | 41 |
| Tabelle 7. | Populationscharakteristika der UK Biobank Gesamtkohorte | 53 |
| Tabelle 8. | Populationscharakteristika der NAKO Gesundheitsstudie nach geschlechts- und altersstandardisierten Quantilen von Tages- und Nachtaktivität | 70 |
| Tabelle 9. | Körperliche Aktivität während des Tages und in der Nacht und die Häufigkeit von Adipositas und Diabetes | 72 |
| Tabelle 10. | Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Adipositas | 74 |
| Tabelle 11. | Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Diabetes | 75 |
| Tabelle 12. | Umverteilung von körperlicher Aktivität von einer Zeitperiode zu einer anderen | 76 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|---------------|--|----|
| Abbildung 1. | Zusammensetzung der Studienpopulation von Projekt 1 | 19 |
| Abbildung 2. | Die ersten vier fPCs und der durchschnittliche Aktivitätsverlauf | 22 |
| Abbildung 3. | Zusammenhang zwischen den vier fPCs und Mortalität | 24 |
| Abbildung 4. | Zusammensetzung der Studienpopulation von Projekt 2 | 36 |
| Abbildung 5. | Zusammenhang zwischen den vier fPCs und Kolonkarzinom und Rektumkarzinom | 41 |
| Abbildung 6. | Zusammensetzung der Studienpopulation von Projekt 3 | 51 |
| Abbildung 7. | Übliche Gehgeschwindigkeit und das Risiko für 28 Krebsarten | 54 |
| Abbildung 8. | Hazard Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für Krebsarten in inversem Zusammenhang mit zügigem Gehen, stratifiziert nach MVPA- und Gehvolumen | 55 |
| Abbildung 9. | Zusammensetzung der Studienpopulation von Projekt 4 | 65 |
| Abbildung 10. | Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für die Tageszeit von körperlicher Aktivität und Adipositas und Diabetes | 74 |
| Abbildung 11. | Kontinuierliche Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für eine Umverteilung von körperlicher Aktivität von einer Zeitperiode zu einer anderen für Adipositas (A) und Diabetes (B) | 77 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|--|
| BMI | Body-Mass-Index |
| DAG | Directed Acyclic Graph (Gerichteter Azyklischer Graph) |
| ENMO | Euclidian Norm Minus One (Euklidische Norm Minus Eins) |
| fPC | Functional Principal Component (Funktionale Hauptkomponente) |
| fPCA | Functional Principal Component Analysis (Funktionale Hauptkomponentenanalyse) |
| HbA1c | Glykiertes Hämoglobin |
| HDL | High-Density-Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte) |
| HR | Hazard Ratio |
| ICD | International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) |
| KI | Konfidenzintervall |
| LDL | Low-Density-Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte) |
| MAD | Mean Amplitude Deviation (Mittlere Amplitudenabweichung) |
| MET | Metabolic Equivalent of Task (Metabolisches Äquivalent) |
| MVPA | Moderate-to-Vigorous Physical Activity (Moderate bis intensive körperliche Aktivität) |
| mg | Milligravity unit (Milligravitationseinheit) |
| NAKO | NAKO Gesundheitsstudie |
| OR | Odds Ratio |
| RERI | Relative Excess Risk due to Interaction (Relatives Exzessrisiko aufgrund von Interaktion) |
| SD | Standard Deviation (Standardabweichung) |
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |

1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Unzureichende körperliche Aktivität hat in den vergangenen Jahren epidemische Ausmaße angenommen, denn weltweit sind 1,8 Milliarden Erwachsene, und somit 31 % der Weltbevölkerung, nicht ausreichend körperlich aktiv. Die Prävalenz mangelnder körperlicher Aktivität unterliegt zudem regionalen sowie geschlechterspezifischen Unterschieden, so erreichen Frauen beispielsweise seltener die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für körperliche Aktivität als Männer.¹ Dass so viele Menschen unzureichend körperlich aktiv sind steht in direktem Kontrast zu einer Vielzahl an wissenschaftlichen Untersuchungen, die einen überzeugenden Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und besseren Gesundheitsprognosen aufzeigt. Beispielsweise verzeichnen ausreichend aktive Menschen bessere allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeiten als inaktive Personen.^{2,3} Zudem kann körperliche Aktivität das Risiko für nicht-übertragbare Krankheiten wie Krebserkrankungen senken.^{4,5} So sind Schätzungen zufolge 6 % aller Krebsfälle in Deutschland auf unzureichende körperliche Aktivität zurückzuführen.⁶ Tatsächlich könnte der positive Effekt von körperlicher Aktivität auf die Krebslast jedoch noch höher ausfallen, da körperlich aktive Menschen auch ein niedrigeres Risiko für metabolische Erkrankungen, wie zum Beispiel Übergewicht oder Diabetes,⁷ aufzeigen, welche selbst Risikofaktoren für verschiedene Krebsarten darstellen.^{8,9}

Im Jahr 2020 hat die WHO aktualisierte Leitlinien für körperliche Aktivität und sitzendes Verhalten veröffentlicht, wobei die aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Zusammenhang von körperlicher Aktivität und der Gesundheit bewertet wurden, um Empfehlungen für verschiedene Bevölkerungsgruppen zu formulieren. Die Leitlinienentwicklungsgruppe empfiehlt schließlich, dass Erwachsene mindestens 150 bis 300 Minuten moderate oder 75 bis 150 Minuten intensive Ausdaueraktivitäten pro Woche – oder eine äquivalente Kombination – sowie mindestens zwei Mal wöchentlich muskelstärkenden Aktivitäten nachgehen sollten.¹⁰

Grundsätzlich ist körperliche Aktivität definiert als „jede durch die Skelettmuskulatur erzeugte körperliche Bewegung, die zu einem Energieverbrauch führt“.¹¹ Sie lässt sich durch verschiedene Domänen, wie zum Beispiel Arbeit, Fortbewegung oder Freizeit, verschiedene Dimensionen, zum Beispiel Aktivitätsdauer, -häufigkeit oder -intensität, und Korrelate sowie Determinanten, zum Beispiel Ort, Zeit oder Grund, klassifizieren.¹²

Die Komplexität dieses Konstrukts wirft jedoch die Frage auf, wie körperliche Aktivität valide erfasst werden kann. Im Allgemeinen kann die körperliche Aktivität von Teilnehmenden in

epidemiologischen Studien mittels zwei Arten von Messmethoden erfasst werden, entweder durch Selbstberichte oder über gerätegestützte Methoden. Einerseits sind selbstberichtende Methoden, wie zum Beispiel Fragebögen oder Erinnerungsberichte, kostengünstige und praktische Möglichkeiten, die körperliche Aktivität in einer Bevölkerungsgruppe auf breiter Ebene zu erfassen. Teilnehmende können hier ihre körperliche Aktivität während des letzten Tages, der letzten Wochen, oder für noch längere Zeiträume berichten. Selbstberichte zeichnen sich dadurch aus, verschiedene Domänen und Dimensionen körperlicher Aktivität sowie weitere Kontextinformationen zu erfassen.^{13,14} Somit misst man folglich nicht nur wie häufig oder wie intensiv eine Person körperlich aktiv ist, sondern erhält auch Informationen über die selbst wahrgenommene körperliche Aktivität. Außerdem kann gezielt erfragt werden, in welcher Art und Weise spezifische Aktivitätsaspekte ausgeführt werden. Solche Informationen können ohne entsprechende Abfrage, also bei kontextlosen Aktivitätsdaten, gewiss nicht erfasst werden. Allerdings stehen den Vorteilen von Selbstberichten, die häufig lange Zeiträume retrospektiv erfragen, Erinnerungs- und Berichtsprobleme (zum Beispiel Verfälschung aufgrund von sozialer Erwünschtheit) entgegen, welche die Validität der Daten limitieren.¹⁵

Andererseits kann körperliche Aktivität mittels gerätegestützter Methoden, wie zum Beispiel durch einen Schrittzähler oder einen Akzelerometer, prospektiv erfasst werden. Gerade mittels Akzelerometrie lassen sich Daten der körperlichen Aktivität in großem Maße erheben, sodass zeitliche Nuancen des Bewegungsverhaltens quantifiziert werden können.¹⁶ Ein weiterer Vorteil gegenüber dem Selbstbericht liegt darin, dass eine falsche Klassifizierung des Umfangs an körperlicher Aktivität minimiert wird.¹⁵ Bei gerätegestützten Messmethoden existieren jedoch ebenfalls limitierende Faktoren, wie beispielsweise die Möglichkeit der Verschiebung des Messgeräts bei längeren Tragezeiträumen. Außerdem lassen sich keine Kontextinformationen zur körperlichen Aktivität erfassen. Beispielsweise ist es nicht möglich, zwischen Gehen mit oder ohne zusätzlichem Gewicht zu unterscheiden, und bestimmte Aktivitäten, wie stationäres Krafttraining, werden nur unzureichend erfasst.^{15,17,18} Aus diesem Grund sei angemerkt, dass gerätebasierte Messmethoden nicht einfach genauere Daten des gleichen Konstrukts liefern, welches durch Selbstberichte erfasst wird. Es handelt sich vielmehr um eigenständige, gegebenenfalls komplementäre Konstrukte, jedoch nicht um austauschbare Messungen von körperlicher Aktivität.¹⁹

Gerätegestützte Messmethoden werden zunehmend zur Erfassung von körperlicher Aktivität in großen epidemiologischen Kohortenstudien eingesetzt, wobei die Studienteilnehmenden meist über mehrere Tage hinweg einen Akzelerometer tragen.²⁰⁻²⁴ Die bisher entwickelten Richtlinien

zu körperlicher Aktivität basieren jedoch größtenteils auf Selbstberichten, weshalb ein dringender Bedarf an weiterer Forschung mittels gerätebasiert-erfasster Aktivität besteht.^{18,25} Obwohl Akzelerometerstudien zunehmend häufiger werden, basieren die meisten bisherigen Untersuchungen auf zusammenfassenden Akzelerometerwerten, anstatt die Bewegungsprofile über den Tag hinweg umfassend zu untersuchen.²⁶ Solche aggregierten Werte stellen herstellerspezifische, und damit intransparente und möglicherweise nicht vergleichbare, Informationen zu körperlicher Aktivität dar, wobei die Fülle der eigentlich verfügbaren Daten nur sehr begrenzt genutzt wird.¹⁷

Die Auswertung der Rohdaten der Akzelerometrie ist allerdings herausfordernd, denn diese Daten weisen eine beträchtliche Heterogenität innerhalb und zwischen Studienteilnehmenden auf. Darüber hinaus sind sie aufgrund ihres Umfangs und ihrer Komplexität schwierig zu analysieren, denn moderne Geräte liefern aufgrund ihrer Batterieleistung und hohen Aufzeichnungsrate bis zu mehrere Millionen Datenpunkte pro Teilnehmenden.^{17,27} Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren Datenprozessierungsmethoden entwickelt, um unter anderem Aktivitätsmetriken abzuleiten, die auf den Rohdaten der Akzelerometrie basieren.²⁸ Zu diesen zählt beispielsweise die Euklidische Norm Minus Eins (ENMO), die letztlich eine Zusammenfassung der drei einzelnen Bewegungsachsen (x, y und z) unter Berücksichtigung der Erdanziehung darstellt.²⁹ Aufgrund dieser Entwicklungen werden zunehmend erweiterte Analysestrategien angewendet, um körperliche Aktivität unter verschiedensten Gesichtspunkten zu untersuchen, wie beispielsweise Aktivitätstypen und -intensitäten, die Körperhaltung oder den zeitlichen Verlauf von körperlicher Aktivität.^{27,30}

Es zeigt sich somit, dass der technische Fortschritt neue Möglichkeiten bietet, den Facettenreichtum körperlicher Aktivität tiefergehend zu untersuchen. Die WHO-Richtlinien geben Empfehlungen bezüglich des Volumens und der Intensität von körperlicher Aktivität und unterscheiden zwischen Ausdauer- und muskelkräftigenden Tätigkeiten, viele weitere verschiedene Facetten bleiben jedoch unbeachtet.¹⁰ Aus diesem Grund sind tiefergehende Untersuchungen von körperlicher Aktivität notwendig, um verschiedenste Aspekte und Muster besser verstehen zu können.

Körperliche Aktivität ist seit längerem als bedeutendes Präventionsziel in den Vordergrund gerückt. Die WHO hat neben den aktualisierten Richtlinien auch einen globalen Aktionsplan veröffentlicht, der bis 2030 auf eine Reduzierung der globalen körperlichen Inaktivität um 15 % abzielt.³¹ Es existiert jedoch unvermindert großer Bedarf an weiteren Untersuchungen zur Auswirkung der körperlichen Aktivität auf die Gesundheit.²⁵ Erst wenn die verschiedenen

Facetten von körperlicher Aktivität berücksichtigt und verstanden werden, ist ein ganzheitliches Verständnis von körperlicher Aktivität und ihrer Beziehung zur Gesundheit möglich.³² Die vorliegende Arbeit widmet sich der Untersuchung verschiedenster Bestandteile von körperlicher Aktivität, um einen Beitrag zu genau diesem Ziel zu leisten. Die Identifikation bisher wenig betrachteter Komponenten und Muster der Aktivität birgt das Potenzial, Präventionsstrategien zur Verringerung der gesundheitlichen Belastung durch nicht-übertragbare Krankheiten und vorzeitiges Versterben zu unterstützen.

2 Forschungsziele

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, wie bisher kaum untersuchte Facetten von körperlicher Aktivität die menschliche Gesundheit beeinflussen. Genauer gesagt, werden zunächst verschiedene Aktivitätsmuster abgeleitet, die den Tageszeitpunkt von körperlicher Aktivität widerspiegeln, und es wird untersucht, wie sich diese Muster auf die allgemeine Mortalität beziehungsweise auf das Risiko an Darmkrebs zu erkranken auswirken. Dieses Forschungsziel wird auf Grundlage der prospektiven Kohorte UK Biobank untersucht:

- Zusammenhang zwischen zirkadianen Aktivitätsmustern und der allgemeinen Mortalität
- Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und das Risiko von kolorektalem Karzinom

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden im *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* und in *BMC Medicine* veröffentlicht (siehe S. 132).

Die beschriebene Vielschichtigkeit von körperlicher Aktivität kann zudem durch Untersuchungen von Einzelkomponenten genauer adressiert werden. In diesem Sinne knüpft die vorliegende Arbeit an bisherige Studien zur selbstberichteten gewöhnlichen Gehgeschwindigkeit an, welche möglicherweise ein Bestandteil von körperlicher Aktivität ist, potenziell jedoch auch als unabhängiges Maß verstanden werden kann. Die bisher kaum betrachteten Auswirkungen der Gehgeschwindigkeit auf das Krebsrisiko werden vorliegend in der UK Biobank untersucht:

- Gewöhnliche Gehgeschwindigkeit und das Risiko für 28 Krebsarten

Diese Untersuchung und die daraus resultierenden Ergebnisse befinden sich im Review-Prozess bei einem namhaften internationalen Journal (siehe S. 132).

Abschließend wird der zeitliche Aspekt von körperlicher Aktivität in einer deutschen Kohorte, der NAKO Gesundheitsstudie (NAKO), querschnittlich untersucht. Hierbei wird der Tageszeitpunkt von körperlicher Aktivität mit der Häufigkeit der Krebsrisikofaktoren Adipositas und Diabetes assoziiert:

- Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und der Zusammenhang mit Adipositas und Diabetes

Das aus dieser Untersuchung entstandene Manuskript wurde bei einem namhaften internationalen Journal mit Diabetesschwerpunkt eingereicht (siehe S. 132).

3 Zusammenhang zwischen zirkadianen Aktivitätsmustern und der allgemeinen Mortalität in der UK Biobank

3.1 Einleitung

Schätzungen zufolge sind weltweit über 7 % der vorzeitigen Todesfälle auf unzureichende körperliche Aktivität zurückzuführen.³³ Die aus diesen Todesfällen entstehenden indirekten Kosten wurden auf 13,7 Milliarden Dollar in Produktivitätsverlusten im Jahr 2013 geschätzt.³⁴ Es besteht folglich ein für die öffentliche Gesundheit nicht zu vernachlässigender Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Mortalität. Eine 2019 erschienene Meta-Analyse von Akzelerometerstudien zeigte, dass ein höheres Maß an körperlicher Aktivität mit einem deutlich geringeren Risiko für vorzeitige Sterblichkeit in Verbindung stand. Dieser Zusammenhang war zunächst unabhängig von der Intensität der körperlichen Aktivität, wobei es Hinweise darauf gab, dass die Vorteile der körperlichen Aktivität bei höchsten Aktivitätswerten ein Plateau erreichten.³

Akzelerometer werden zwar, wie in Kapitel 1 beschrieben, zunehmend häufiger in epidemiologischen Studien zur Erfassung von körperlicher Aktivität eingesetzt, die Komplexität der Akzelerometerdaten stellt deren Analyse jedoch wie aufgezeigt vor Herausforderungen. In diesem Sinne eignet sich die funktionale Hauptkomponentenanalyse („functional principal component analysis“, fPCA) für die Analyse der Akzelerometerrohdaten, da sie die kontinuierliche Natur der Daten berücksichtigt. Die fPCA erweitert die herkömmliche Hauptkomponentenanalyse, indem sie Funktionen oder Zeitreihen als Beobachtungen behandelt und so die Datenkomplexität ohne vorgegebene Annahmen effizient reduziert.³⁵

Diese Methode stellt daher eine vielversprechende Technik zur Identifizierung zirkadianer Muster körperlicher Aktivität dar. Die meisten früheren Studien, in denen fPCA zu Analyse Zwecken von körperlicher Aktivität eingesetzt wurde, waren jedoch dahingehend eingeschränkt, dass sie sich auf zusammenfassende Aktivitätsmetriken stützten,³⁶⁻³⁸ die wie angesprochen aufgrund ihrer intransparenten Natur limitiert sind.¹⁷ Zudem waren frühere Untersuchungen in ihrer Stichprobengröße eingeschränkt.^{36,38,39} Die wenigen Studien, die diese Einschränkungen überwandten, zeigten, dass Aktivitätsmuster, die eine geringere oder abendliche Aktivität widerspiegeln, positiv mit der Sterblichkeit älterer Männer in Verbindung standen⁴⁰ und, dass verschiedene identifizierte Muster unterschiedlich mit soziodemografischen Merkmalen sowie mit der selbst eingeschätzten Gesundheit assoziiert waren.²⁶

Die vorliegende Studie geht über diese bisherigen Untersuchungen hinaus, indem sie erstmals, fPCA-basierte Muster von körperlicher Aktivität in Bezug auf die allgemeine Mortalität in einer großen Kohorte von Männern und Frauen untersuchte.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Studienpopulation und Datengrundlage

Das erste Dissertationsprojekt nutzte Daten der britischen UK Biobank, einer prospektiven Kohortenstudie mit mehr als 500.000 Teilnehmenden im Alter von 40 bis 69 Jahren, die zwischen 2006 und 2010 rekrutiert wurden. Die UK Biobank erhielt ein entsprechendes Ethikvotum von dem „National Information Governance Board for Health and Social Care“ und dem „North West Multicentre Research Ethics Committee“. Die Antwortrate der UK Biobank lag bei 5,5 % und alle Studienteilnehmenden gaben ihre schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung über den Studieninhalt und -zweck. Die Teilnehmenden wurden in 22 Studienzentren innerhalb Großbritanniens (England, Schottland, Wales) aus städtischen und ländlichen Regionen und auf Basis einer sozioökonomischen und ethnischen Heterogenität rekrutiert. Im Rahmen der Basisuntersuchung wurden Daten zu soziodemografischen Charakteristika und Lebensstilfaktoren sowie umfangreiche phänotypische Informationen nach standardisierten Arbeitsanweisungen erhoben. Die Untersuchung umfasste Touchscreen-Fragebögen, Interviews, körperliche und funktionelle Messungen sowie die Entnahme von biologischen Proben.^{41,42}

In einer Teilgruppe von etwa 100.000 Teilnehmenden sah die UK Biobank eine gerätegestützte Erfassung von körperlicher Aktivität vor.⁴¹ Zu diesem Zweck erhielten Teilnehmende, die eine gültige E-Mail-Adresse angegeben hatten, zwischen Februar 2013 und Dezember 2015 nach dem Zufallsprinzip eine E-Mail-Einladung, um sieben Tage lang einen Akzelerometer zu tragen.²⁰

Die vorliegende Untersuchung erfolgte im Rahmen des UK Biobank Antrags Nr. 55870.

3.2.2 Daten zur körperlichen Aktivität

Gerätegestützt-erfasste Daten zur körperlichen Aktivität waren von 103.669 Teilnehmenden verfügbar. Diese trugen für sieben Tage einen triaxialen Akzelerometer (Axivity AX3, Newcastle Upon Tyne, UK) am Handgelenk und wurden vorab gebeten, den Akzelerometer sofort nach dem Erhalt mit der Post anzulegen und das Gerät am dominanten Handgelenk zu tragen. Das Gerät war so konfiguriert, dass es sich kurz nach seiner Ankunft automatisch einschaltete und sieben Tage später wieder ausschaltete. Nach diesem siebentägigen Beobachtungszeitraum sollte das Gerät in einem vorfrankierten Umschlag an das jeweilige Studienzentrum zurückgeschickt werden.

Die Akzelerometerrohdaten wurden schließlich seitens der UK Biobank dahingehend prozessiert, dass ENMOs abgeleitet und in stündlichen Mittelwerten über 24 Stunden hinweg zur Verfügung gestellt wurden.²⁰ Die ENMO ist, wie in Kapitel 1 erwähnt, als das Aktivitätsvolumen zu verstehen, wobei konkret die euklidische Norm für die dreidimensionale Beschleunigung für jeden Zeitpunkt i berechnet wird, eine Gravitationseinheit für die Erdanziehung abgezogen wird ($ENMO_i = \sqrt{x_i^2 + y_i^2 + z_i^2} \cdot 1g$) und negative Werte auf Null gesetzt werden.²⁹ Es wurden vorliegend nur Teilnehmende eingeschlossen, die das Gerät mindestens drei Tage (72 Stunden) trugen und von denen Daten für jede Stunde des 24-Stunden-Zyklus (über mehrere Tage verstreut) vorhanden waren ($N = 96.665$). Die UK Biobank entschied sich für 72 Stunden als Mindestanforderung, da diese Tragezeit nötig war, um eine maximale Abweichung von 10 % zu den Messwerten einer vollständigen Sieben-Tage-Messung sicherzustellen.²⁰ Außerdem wurden Teilnehmende mit durchschnittlichen täglichen ENMOs über dem 99,9-Perzentil ($N = 97$) und/oder fehlenden Kovariablendaten ($N = 217$) von den Analysen ausgeschlossen (Abbildung 1).

Es wurden die durchschnittlichen stündlichen ENMOs in Milligravitationseinheiten (mg) verwendet, weshalb schließlich eine Matrix von 96.351×24 für die Analysen verwendet wurde.

3.2.3 Funktionale Hauptkomponentenanalyse

Die fPCA ist eine funktionale Erweiterung der klassischen Hauptkomponentenanalyse und stellt ein statistisches Verfahren zur Dimensionsreduktion dar. Sie nutzt Zeitreihendaten, wie die hier vorliegenden 24 Stunden von körperlicher Aktivität, um die Komplexität der Daten zu reduzieren und gleichzeitig die größtmögliche Information über die Variation zwischen den Personen zu erhalten. Diese funktionalen Hauptkomponenten („functional principal components“, fPCs) stellen die stärksten und wichtigsten Ausprägungen der Variabilität in den Aktivitätsdaten dar und werden durch das Lösen eines Eigengleichungssystems so bestimmt, dass sie die beobachteten, über die Zeit variierenden, Aktivitätsverläufe am besten approximieren. Die individuellen Hauptkomponentenscores f_{ik} für $i = 1, \dots, N$ Individuen und $k = 1, \dots, K$ Hauptkomponenten sind definiert als $f_{ik} = \lambda_k \phi_{ik}^T \Sigma_{X_i}^{-1} (X_i - \mu_i)$. Dabei sind λ_k und ϕ_{ik} der geschätzte Eigenwert und die Eigenfunktion für die k -te Komponente, X_i die individuelle Aktivitätszeitreihe über 24 Stunden, μ_i die Erwartungswertfunktion und $\Sigma_{X_i} = \text{cov}(X_i, X_i)$ die beobachtete Kovarianz. Im Gegensatz zur klassischen Hauptkomponentenanalyse, bei welcher der k -te Hauptkomponentenscore (im Folgenden nur Score) als Linearkombination des um den Erwartungswert zentrierten Beobachtungsvektors und des Eigenvektors berechnet wird, wird

hier die um die Erwartungswertfunktion zentrierte Aktivitätszeitreihe mit der k -ten Eigenfunktion multipliziert, gewichtet durch den entsprechenden Eigenwert und die beobachtete inverse Kovarianz.⁴³ Analog zur klassischen Hauptkomponentenanalyse wird im ersten Schritt die Eigenwertfunktion der ersten fPC so bestimmt, dass sie die meiste Varianz in den Daten erklärt. Weitere fPCs werden iterativ durch Maximierung der Varianz bestimmt, wobei jede nachfolgende Komponente orthogonal zu den vorherigen sein muss.³⁵ Eine Stärke der fPCA ist, dass es sich um eine unüberwachte statistische Methode handelt, weshalb keine *a priori* Annahmen über die zugrundeliegende Datenstruktur getroffen werden müssen. Jeder Teilnehmende trägt somit grundsätzlich mit seiner/ihrer individuellen Aktivitätskurve zur Berechnung der fPCs bei, sodass jedem Teilnehmenden für jede Komponente ein Wert (der oben eingeführte Score) zugewiesen wird, welcher die Übereinstimmung der individuellen Kurve mit dem jeweiligen Muster angibt.⁴⁰ Diese Scores sind entweder positiv oder negativ und spiegeln das Ausmaß wider, in dem die Aktivität eines Teilnehmenden den Zeiträumen entspricht, in denen die fPC-Kurve positiv beziehungsweise negativ ist. Je ausgeprägter ein Score ist, desto stärker ist die Übereinstimmung der Aktivität des Teilnehmenden mit dem jeweiligen Aktivitätsmuster. Somit wird eine umfassende Interpretation des individuellen Aktivitätsverhaltens in Bezug auf dieses identifizierte Muster ermöglicht. Ein Score kann auch Werte nahe Null annehmen, was bedeutet, dass der jeweilige Teilnehmende mit seiner/ihrer individuellen Aktivitätskurve kaum zur Berechnung der fPC beitrug.

In einem ersten Schritt wurden vorliegend die ENMO-Zeitreihen mittels linearer Regression modelliert, wobei für das Alter, das Geschlecht, das Studienzentrum und den Body-Mass-Index (BMI) der Teilnehmenden adjustiert wurde. Somit wurden Residuen der körperlichen Aktivität erzielt und wichtige potenzielle Störvariablen *a priori* berücksichtigt. Diese wurden anschließend standardisiert und mittels fPCA analysiert. Die Anzahl der relevanten Komponenten wurde mit der Ellbogenmethode, einem Schwellenwert für die erklärte Gesamtvariabilität von >95 % und einer visuellen Inspektion der fPCs bestimmt.⁴⁴

Es wurde eine Gaußsche Kernel-Glättung und die fPCA-StandardEinstellung für die Schätzung der Bandbreite (5 % des beobachteten Zeitbereichs für die Mittelwertfunktion und 10 % für die Kovarianzfunktion) verwendet. Die Robustheit der Ergebnisse wurde in Sensitivitätsanalysen getestet, indem eine verallgemeinerte Kreuzvalidierung für die Bandbreitenauswahl in Verbindung mit alternativen Kernelglättungen getestet wurde. Im Vergleich zum Gaußschen Kernel ist der Epanechnikov-Kernel zum Beispiel ein kompakter Kernel ($|x - x_0| \leq 1$), der unter

allen Kernelglättungen den asymptotischen mittleren integrierten quadratischen Fehler minimiert.

3.2.4 Nachbeobachtung der Kohorte und Ermittlung der Todesfälle

Der Vitalstatus der Teilnehmenden wurde durch Verknüpfung mit Routinedaten aus dem Gesundheitswesen und nationalen Sterberegistern („National Health Service England“ für Teilnehmende aus England und Wales und „National Health Service Central Register“ für Teilnehmende aus Schottland) ermittelt.^{45,46} Da die Übermittlung der Sterbefälle an die UK Biobank nicht kontinuierlich stattfindet, stehen jeweils nur vollständige Informationen bis zu einem bestimmten Zeitpunkt zur Verfügung.⁴⁶ Die Nachbeobachtung begann mit der Akzelerometriemessung (Juni 2013 bis Dezember 2015) und endete mit dem Datum der vollständigen Nachbeobachtung (September 2021 für England und Wales, Oktober 2021 für Schottland),⁴⁷ mit Lost-to-Follow-up oder mit dem Todesdatum, je nachdem, was zuerst eintrat. Die allgemeine Sterblichkeit (Gesamtmortalität), unabhängig von der Todesursache, wurde vorliegend als Endpunkt betrachtet.

3.2.5 Kovariablen

Potenzielle Störvariablen wurden *a priori* auf der Grundlage von evidenzbasierten gerichteten azyklischen Graphen („directed acyclic graphs“, DAGs) identifiziert (Anhang A 1). DAGs visualisieren die Assoziationen zwischen einer Exposition (hier Muster der körperlichen Aktivität) und einem Endpunkt (hier Gesamtmortalität), um Annahmen über kausale Zusammenhänge zu ermöglichen.⁴⁸ Die nachfolgend erklärten Regressionsmodelle wurden nach Geschlecht und Studienzentrum stratifiziert und kontrollierten zusätzlich für die Prävalenz von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen (ja/nein). Diese Informationen wurden aus den stationären Krankenhausaufenthalten bis zum Beginn der Akzelerometrie gewonnen, und waren als erste nicht-tödliche Ereignisse einer Typ-2-Diabetes Erkrankung (International Classification of Disease (ICD)-10 E11) beziehungsweise einer koronaren Herzkrankheit (chronische ischämische Herzkrankheit (ICD-10 I25), Schlaganfall (I60-64) und Vorhofflimmern (I48)) definiert. Darüber hinaus wurden verschiedene weitere Einflussfaktoren berücksichtigt, die im Touchscreen-Fragebogen während der Basisuntersuchung zwischen 2006 und 2010 erfasst wurden. Kategoriell erfasst wurde der Raucherstatus (nie; ehemals; gegenwärtig), der Alkoholkonsumstatus (nie; ehemals; gegenwärtig) und das Bildungsniveau (College- oder Universitätsabschluss; „Advanced-Levels“, „Advanced Subsidiary-Levels“ oder gleichwertig, „National Vocational Qualification“ oder „Higher National Diploma“ oder „Higher National Certificate“ oder gleichwertig, andere berufliche Qualifikationen; „Ordinary-

Levels“, „General Certificate of Education“ oder gleichwertig, „Certificate of Secondary Education“ oder gleichwertig; keines der genannten); metrisch erfasst wurde der sozioökonomische Status (Townsend Deprivationsindex), sitzendes Verhalten (die Summe aus der Zeit in Stunden, die täglich mit Fernsehen, Computerbenutzung in der Freizeit und Autofahren verbracht wurde) sowie die Ernährung (nach einem Index für gesunde Ernährung,⁴⁹ angepasst an eine Skala von 0 bis 7).

3.2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit vollständigen Daten durchgeführt, nachdem fehlende Kovariablendaten (N = 1.182) entfernt wurden. Es wurden außerdem 10.288 Teilnehmende ausgeschlossen, für die bis zum Zeitpunkt der Akzelerometrie ein bösartiger Tumor (außer nicht-melanotischem Hautkrebs) im Krebsregister gemeldet wurde, um mögliche reverse Kausalität zu minimieren.⁵⁰ Somit wurde das Mortalitätsrisiko von insgesamt 84.877 Teilnehmenden untersucht (Abbildung 1).

Die Cox-Proportional-Hazard-Regression mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitmetrik⁵¹ wurde zur Schätzung der Hazard Ratios (HR) und der entsprechenden 95 % Konfidenzintervalle (KI) für die Assoziationen zwischen Aktivitätsmustern und Mortalität verwendet. Nichtlinearität zwischen den fPCs und der Mortalität wurde durch Verwendung von Restricted Cubic Splines mit vier Knoten bei den 5 %, 35 %, 65 % und 95 % Quantilen berücksichtigt. Es wurden vier Knotenpunkte gewählt, da dies einen guten Kompromiss zwischen Flexibilität und Präzisionsverlust darstellt. Schließlich wurde eine Abweichung von der Linearität für alle Variablen getestet, indem der Koeffizient der zweiten und dritten Spline-Transformation gleich Null getestet wurde.⁵² Die Proportionalitätsannahme wurde mittels Schoenfeld-Residuen und durch visuelle Überprüfung getestet.

Es wurden mehrere zusätzliche Analysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen. Erstens wurde die Robustheit der fPCs getestet, indem verschiedene fPCA-Hyperparameter (Kernelglätter und Bandbreiten) verwendet wurden. Zweitens wurden die ersten zwei Jahre der Nachbeobachtung ausgeschlossen, um eine potenzielle reverse Kausalität zu überprüfen. Eine solche läge beispielsweise vor, wenn sich Teilnehmende bereits während der Akzelerometrie in einem schlechten gesundheitlichen Zustand befunden haben, was sie möglicherweise in ihrem Aktivitätsverhalten beeinflusste. Drittens wurden stratifizierte Analysen nach einer Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung und/oder Diabetes durchgeführt, um eine mögliche Effektmodulation durch das Vorliegen einer solchen Erkrankung zu untersuchen. Viertens wurden die Rauchintensität (Packungsjahre aus der

täglichen Anzahl an gerauchten Zigaretten dividiert durch 20 und multipliziert mit der Anzahl an Raucherjahren) und die Intensität des Alkoholkonsums (Alkohol in Gramm pro Tag⁵³) als Kovariablen anstelle der jeweiligen kategoriellen Statusvariablen (nie; ehemals; gegenwärtig) verwendet. Fünftens wurde der Einfluss von Schichtarbeit und somit eine potenzielle Störung des zirkadianen Rhythmus untersucht. Sechstens wurden mögliche multiplikative Interaktionen zwischen den fPCs und dem sitzenden Verhalten sowie dem Alter der Studienteilnehmenden untersucht, wobei die p-Werte mit einem Wald-Test auf einem statistischen Signifikanzniveau von 5 % geschätzt wurden. Letztlich wurden Pearson Korrelationen zwischen den fPCs und den aus der Akzelerometrie abgeleiteten Anteilen von Schlaf, leichter und moderater bis intensiver körperlicher Aktivität (MVPA) berechnet.

Die fPCA wurde mittels des R-Pakets *fdapace* durchgeführt⁵⁴ und die Cox-Regressionsmodelle wurden mit Hilfe des *rms*-Pakets⁵⁵ berechnet. Die Datenverarbeitungen sowie die statistischen Analysen wurden mittels R 4.2.2⁵⁶ durchgeführt.

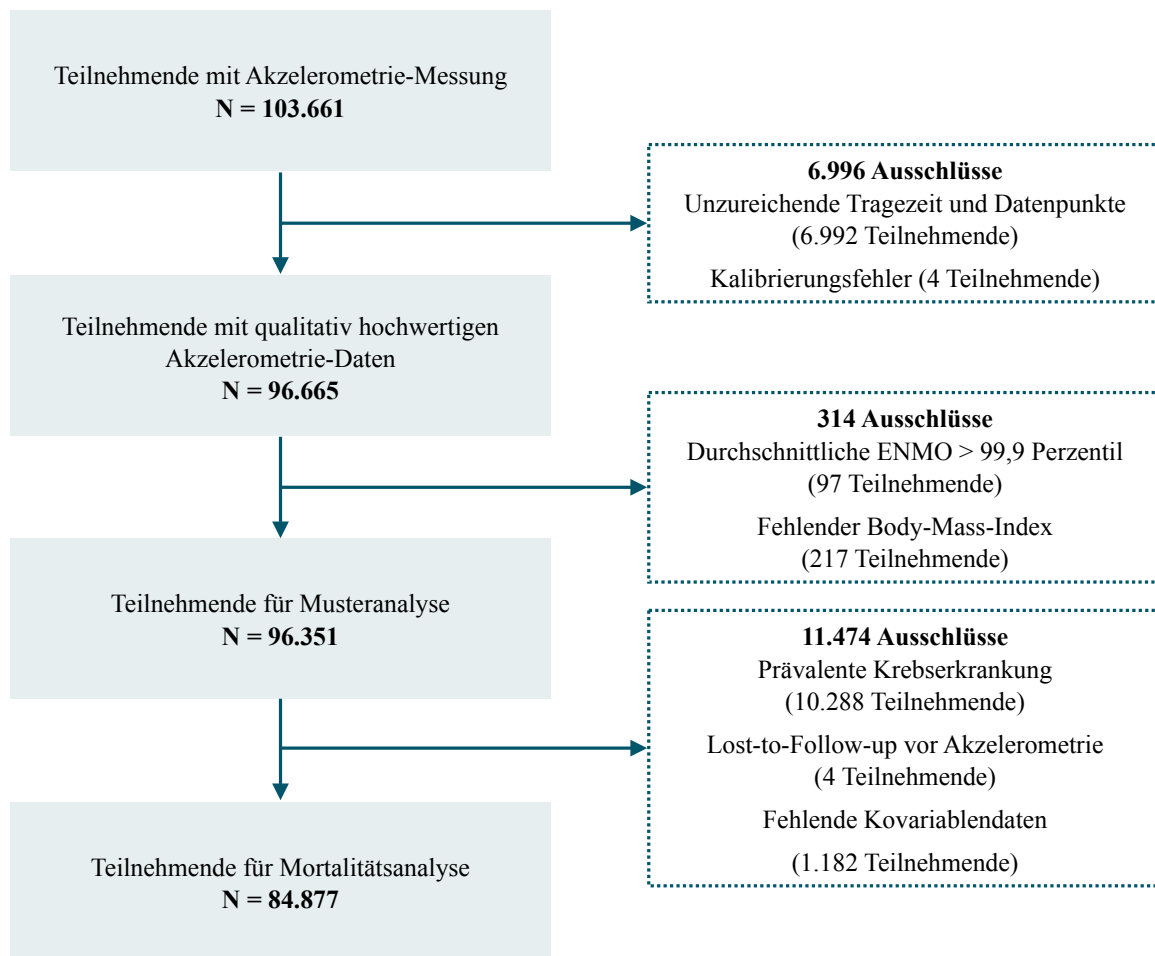


Abbildung 1. Zusammensetzung der Studienpopulation von Projekt 1

ENMO: Euklidische Norm Minus Eins.

3.3 Ergebnisse

Es wurden vorliegend Muster körperlicher Aktivität von 96.351 Teilnehmenden (56 % Frauen) identifiziert, die durchschnittlich 61,9 Jahre alt waren (Tabelle 1). Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,9 Jahren verstarben 2.850 Teilnehmende (3,0 %). Die durchschnittliche tägliche ENMO betrug 28,0 mg (Standardabweichung (SD): $\pm 8,1$ mg). Die Charakteristika derjenigen Teilnehmenden, die aufgrund fehlender Kovariablendaten ausgeschlossen wurden, wichen nicht bemerkenswert von der untersuchten Stichprobe ab (Anhang A 2).

Tabelle 1. Populationscharakteristika der UK Biobank Akzelerometrickohorte

| Charakteristik | fPCA-Stichprobe (N = 96.351) N (%) / Mittelwert (SD) | Mortalitätsstichprobe (N = 84.877) N (%) / Mittelwert (SD) |
|--|--|--|
| Geschlecht | | |
| <i>Frauen</i> | 54.272 (56%) | 47.081 (56%) |
| <i>Männer</i> | 42.079 (44%) | 37.796 (45%) |
| Alter bei Baseline (Jahre) | 56,16 (7,8) | 55,84 (7,8) |
| Alter bei Akzelerometrie (Jahre) | 61,86 (7,9) | 61,51 (7,9) |
| Body-Mass-Index (kg/m²) | 26,72 (4,5) | 26,70 (4,5) |
| Ernährungsindex | 3,71 (1,3) | 3,70 (1,3) |
| Townsend Deprivationsindex | -1,73 (2,8) | -1,72 (2,8) |
| Sitzendes Verhalten (Stunden) | 4,29 (2,5) | 4,29 (2,5) |
| Raucherstatus | | |
| <i>Nie</i> | 54.872 (57%) | 48.947 (58%) |
| <i>Ehemals</i> | 34.574 (36%) | 30.069 (35%) |
| <i>Gegenwärtig</i> | 6.660 (7%) | 5.861 (7%) |
| Rauchintensität (Packungsjahre) | 20,25 (16,7) | 6,49 (13,2) |
| Alkoholkonsumstatus | | |
| <i>Nie</i> | 2.789 (3%) | 2.455 (3%) |
| <i>Ehemals</i> | 2.654 (3%) | 2.318 (3%) |
| <i>Gegenwärtig</i> | 90.831 (94%) | 80.104 (94%) |
| Alkoholkonsumintensität (Gramm/Tag) | 16 (17) | 16 (17) |
| Bildungsniveau | | |
| <i>College oder Universitätsabschluss</i> | 41.407 (43%) | 37.088 (44%) |
| <i>A levels/AS levels oder Äquivalent; NVQ oder HND oder HNC oder Äquivalent, Andere berufliche Ausbildung</i> | 22.599 (24%) | 20.101 (24%) |
| <i>O levels/GCSEs oder Äquivalent, CSEs oder Äquivalent</i> | 23.419 (24%) | 20.812 (25%) |
| <i>Keine der genannten</i> | 7.973 (8%) | 6.876 (8%) |
| Diabetes | | |
| <i>Nein</i> | 93.737 (97%) | 82.787 (98%) |
| <i>Ja</i> | 2.614 (3%) | 2.090 (3%) |
| Kardiovaskuläre Erkrankung | | |
| <i>Nein</i> | 91.634 (95%) | 80.920 (95%) |
| <i>Ja</i> | 4.717 (5%) | 3.957 (5%) |

A: Advanced; AS: Advanced Subsidiary; CSE: Certificate of Secondary Education; fPCA: Funktionale Hauptkomponentenanalyse; GCSE: General Certificate of Education; HNC: Higher National Certificate; HND: Higher National Diploma; NVQ: National Vocational Qualification; O: Ordinary; SD: Standardabweichung. Die fPCA-Stichprobe bestand aus allen Teilnehmenden mit nutzbaren Akzelerometerdaten (diejenigen mit fehlendem Body-Mass-Index wurden ausgeschlossen). Für die Mortalitätsstichprobe wurden Teilnehmende mit Krebserkrankungen vor der Akzelerometrie sowie jene mit fehlenden Kovariablendaten ausgeschlossen.

3.3.1 Muster von körperlicher Aktivität

Die fPCA identifizierte vier fPCs, die insgesamt 95,8 % der Variabilität in der Verteilung der Akzelerometerdaten im Tagesverlauf erklärten (Abbildung 2A). Die Ellbogenmethode ließ keinen klaren Knick erkennen und weitere fPCs symbolisierten keine eindeutig interpretierbaren Muster. Aus diesem Grund wurden die ersten vier fPCs auf Basis des 95 % Schwellenwerts berücksichtigt. Die erste fPC (im Folgenden fPC1) erklärte 65,5 % der Gesamtvariabilität und charakterisierte allgemeine, kontinuierlich über den Tag verteilte körperliche Aktivität. Die zweite Komponente (fPC2) erklärte 17,0 % der Varianz und bildete den Kontrast von Aktivität zu frühen gegenüber späten Stunden ab. Die dritte Komponente (fPC3) erklärte 9,0 % der Varianz und stellte den Kontrast zwischen Mittag und frühen sowie späten Stunden dar. Schließlich wurde mit fPC4 (4,3 %) ein vergleichbares Muster gefunden, mit der Besonderheit, dass fPC4 Aktivität am Mittag sowie in der Nacht gegenüber Aktivität zu frühen und späten Stunden kontrastierte.

Zur besseren Interpretierbarkeit präsentiert Abbildung 2B jene Teilnehmende, die einen deutlich positiven Score (mindestens eine SD über dem Mittelwert) beziehungsweise einen deutlich negativen Score (mindestens eine SD unter dem Mittelwert) erhielten. Bei Betrachtung der Kurven zeigte sich, dass positive Scores für fPC1 im Zusammenhang mit einem erhöhten Aktivitätsniveau zwischen 6 und 22 Uhr standen. Positive Scores für fPC2 zeigten Aktivität in den Morgenstunden (6 bis 12 Uhr), positive Scores für fPC3 zeigten Aktivität während der Mittagszeit (10 bis 16 Uhr) und positive Scores für fPC4 waren assoziiert mit Aktivität in der Mittagszeit (10 bis 16 Uhr) sowie in der Nacht (0 bis 4 Uhr). Negative Scores waren tendenziell mit inversen Mustern verbunden.

In verschiedenen Sensitivitätsanalysen wurde ersichtlich, dass die Ergebnisse der fPCA auch für verschiedene Hyperparameter grundsätzlich robust waren. Eine Variation der Kernelglätter-Bandbreiten hatte keinen Einfluss auf die erklärte Varianz und wenn alternativ ein Epanechnikov-Kernel zur Glättung verwendet wurde, war zwar die erklärte Variabilität für fPC1 um etwa 16 % kleiner, aber höher für fPC3 und fPC4. Es waren zudem mehr als vier fPCs erforderlich, um den Schwellenwert von 95 % zu erreichen (Anhang A 3). Nichtsdestoweniger blieb der Verlauf der ersten vier fPCs vergleichbar mit den Hauptergebnissen (Anhang A 4). Die fPCs korrelierten zudem nur schwach bis mäßig mit den aus der Akzelerometrie abgeleiteten Aktivitätsvariablen (Anhang A 5).

Zusammenhang zwischen zirkadianen Aktivitätsmustern und der allgemeinen Mortalität in der UK Biobank

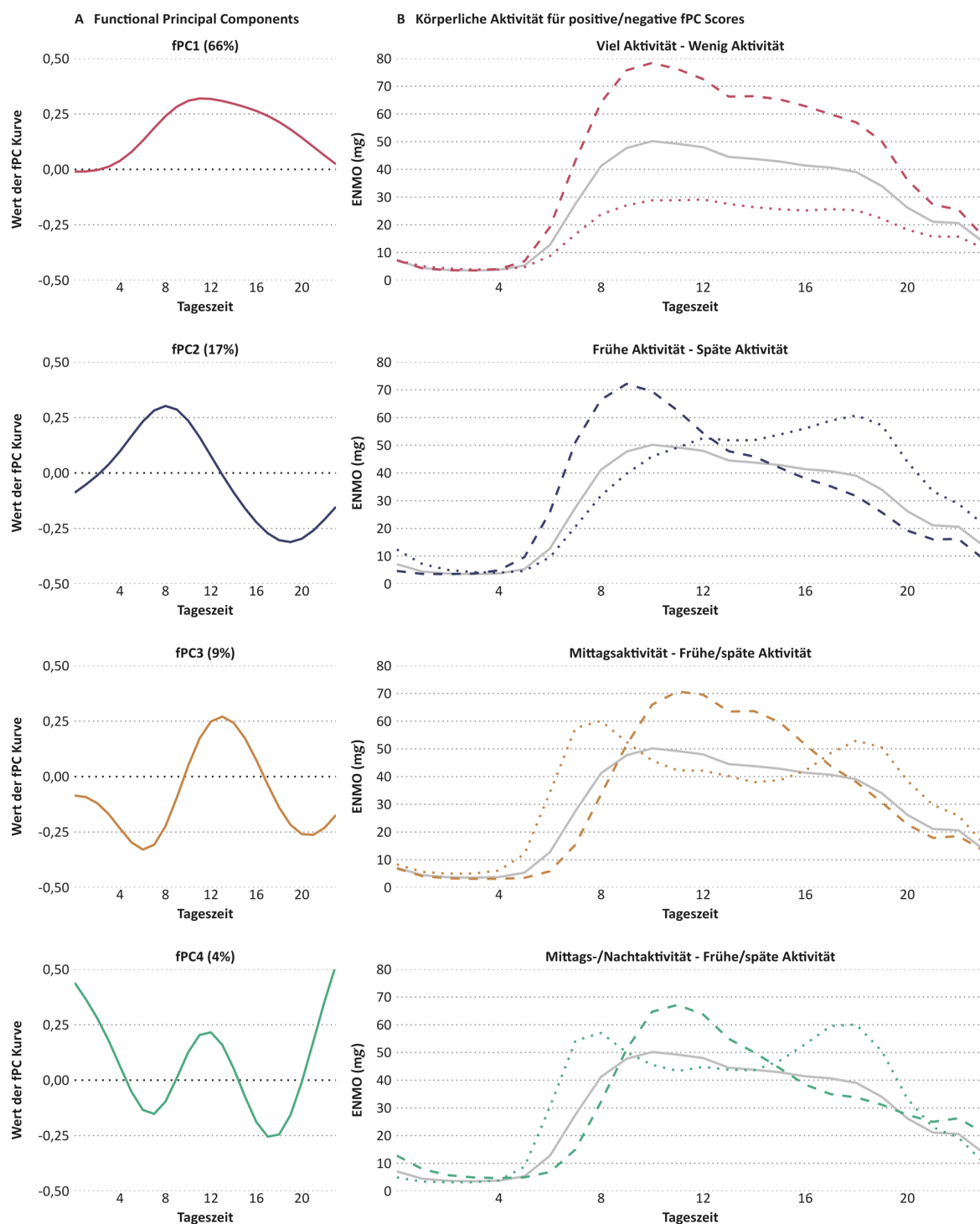


Abbildung 2. Die ersten vier fPCs und der durchschnittliche Aktivitätsverlauf

A: Der Verlauf der ersten vier funktionalen Hauptkomponenten (fPCs).

B: Die durchgezogene graue Linie stellt den Populationsdurchschnitt der körperlichen Aktivität dar (ENMOs in mg), die gestrichelte Linie stellt den durchschnittlichen Aktivitätsverlauf für positive Scores dar (mindestens eine Standardabweichung vom Mittelwert entfernt), und die gepunktete Linie stellt den Verlauf für negative Scores dar (mindestens eine Standardabweichung entfernt).

ENMO: Euklidische Norm Minus Eins.

3.3.2 Mortalität

Allgemeine körperliche Aktivität (fPC1) stand in einem nichtlinearen Zusammenhang mit Mortalität (p-Wert für Nichtlinearität $< 0,001$). Negative Scores (das heißt niedrige Gesamtaktivität) waren mit einem höheren Risiko für frühzeitigen Tod verbunden: Im Vergleich zum Referenzwert von Null waren ein Score von -2 beziehungsweise -1 jeweils mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden, mit einem HR von 1,69 (95 % KI: 1,57, 1,81) beziehungsweise 1,20 (95 % KI: 1,14, 1,27). Dahingegen waren positive Scores, also eine hohe Gesamtaktivität, mit einer geringeren Sterblichkeit verbunden, und zwar für die Werte +2 (HR: 0,91; 95 % KI: 0,84, 0,99) und +1 (HR: 0,94; 95 % KI: 0,88, 0,99). Es wurde kein Zusammenhang zwischen fPC2 (Aktivität am frühen Tag gegenüber Aktivität am späten Tag) und der Sterblichkeit festgestellt (HR für eine lineare 1-Score Erhöhung: 0,98; 95 % KI: 0,94, 1,03). In einem linearen Zusammenhang stand fPC3 (Aktivität am Mittag gegenüber Aktivität am frühen und späten Tag) mit einer geringeren Sterblichkeit: Für eine 1-Score Erhöhung betrug das HR 0,88 (95 % KI: 0,83, 0,93). Ein inverser linearer Zusammenhang zeigte sich für fPC4, also Aktivität zur Mittags- und Nachtzeit im Vergleich zu Aktivität in den frühen und späten Stunden (HR für einen 1-Score Anstieg: 1,16; 95 % KI: 1,08, 1,25; Tabelle 2). Abbildung 3A zeigt die HR für spezifische fPC-Scores in Relation zum Referenzwert von Null und Abbildung 3B zeigt den (nicht)linearen Zusammenhang zwischen den fPC-Scores und der Gesamtmortalität.

Es wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der präsentierten Ergebnisse zu untersuchen. Die beschriebenen Assoziationen blieben dabei auch unter Verwendung einer anderen Kernel-Glättung bei der fPCA stabil, wobei jedoch keine statistisch signifikanten Zusammenhänge für fPC4 vorlagen (Anhang A 6). Außerdem wurden die ersten zwei Jahren der Nachbeobachtungszeit ausgeschlossen (340 Ausschlüsse) und die Ergebnisse blieben im Wesentlichen unverändert. Auch der Ausschluss von Teilnehmenden mit prävalenter kardiometabolischer Erkrankung (5.618 Ausschlüsse) hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse, ebenso wenig wie die Beschränkung der Analyse auf Teilnehmende mit diesen Komorbiditäten (Anhang A 7). Darüber hinaus wurden die Auswirkungen der Rauchintensität (Packungsjahre) und der Alkoholkonsumintensität (Alkohol in Gramm pro Tag) anstelle der jeweiligen kategoriellen Variablen untersucht, wobei keine nennenswerten Abweichungen zu den Hauptergebnissen vorlagen (Tabelle 2). Ebenso wenig wirkte sich die Berücksichtigung von Schichtarbeit als Kovariable im Modell auf die Ergebnisse aus (31.358 Ausschlüsse, Anhang A 8). Schließlich wurden mögliche Interaktionen zwischen den fPC-Scores und dem

selbst-berichteten sitzenden Verhalten sowie dem Alter untersucht, wobei keiner der Interaktionsterme statistisch signifikant war (Anhang A 9).

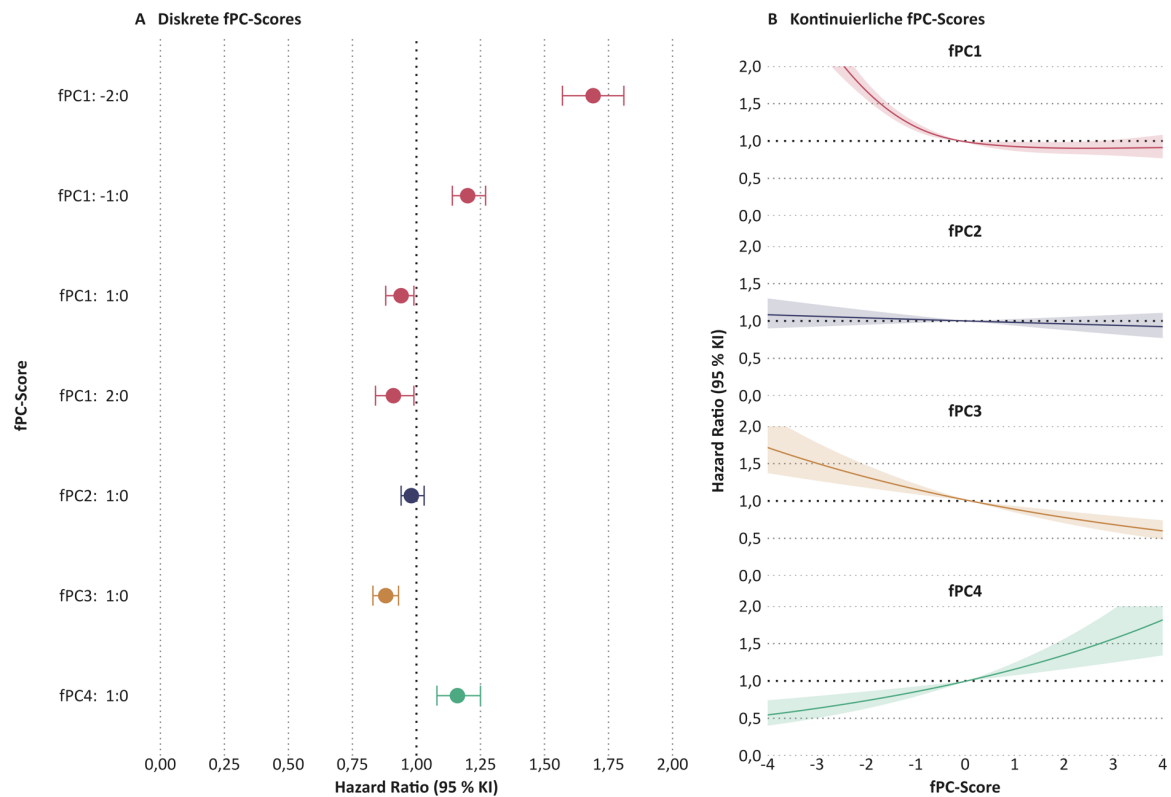


Abbildung 3. Zusammenhang zwischen den vier fPCs und Mortalität

A: Die Hazard Ratios werden für einen Anstieg um einen Score angegeben, außer für fPC1, wo ein Score von -2, -1, +1 und +2 mit einem Score von 0 verglichen wird. B: (Nicht)linearer Zusammenhang zwischen kontinuierlichen fPC-Scores und Mortalität. fPC: Funktionale Hauptkomponente; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 2. Cox Regressionsergebnisse für die vier fPCs

| Funktionale Hauptkomponente | Hauptmodell (N = 84.877) Hazard Ratio (95 % KI) | Sensitivitätsmodell (N = 62.771) Hazard Ratio (95 % KI) |
|-----------------------------|--|--|
| fPC1 | | |
| Score -2 | 1,69 (1,57, 1,81) | 1,77 (1,63, 1,93) |
| Score -1 | 1,20 (1,14, 1,27) | 1,22 (1,14, 1,30) |
| Score 1 | 0,94 (0,88, 0,99) | 0,94 (0,87, 1,00) |
| Score 2 | 0,91 (0,84, 0,99) | 0,92 (0,84, 1,02) |
| p-Wert | < 0,001 | < 0,001 |
| fPC2 | 0,98 (0,94, 1,03) | 0,98 (0,93, 1,04) |
| p-Wert | 0,395 | 0,554 |
| fPC3 | 0,88 (0,83, 0,93) | 0,89 (0,83, 0,95) |
| p-Wert | < 0,001 | < 0,001 |
| fPC4 | 1,16 (1,08, 1,25) | 1,15 (1,05, 1,26) |
| p-Wert | < 0,001 | 0,003 |

Die Hazard Ratios und 95 % Konfidenzintervalle (KI) werden für einen Anstieg um einen Score angegeben, außer für fPC1, wo die HR für einen Score von -2, -1, +1 und +2 im Vergleich zu 0 angegeben werden. Das Hauptmodell wurde nach Geschlecht und Studienzentrum stratifiziert und weiter für prävalente Herz-Kreislauf-Erkrankung und Diabetes, Raucherstatus, Alkoholkonsumstatus, sozioökonomischen Status, Bildungsniveau, sitzendes Verhalten und Ernährung angepasst. Das Sensitivitätsmodell wurde anstatt für den Raucherstatus und den Alkoholkonsumstatus für die Packungsjahre und die Alkoholmenge in Gramm pro Tag adjustiert.

3.4 Diskussion

Die vorliegende Studie identifizierte mit Hilfe von fPCA neuartige zirkadiane Muster von körperlicher Aktivität. Es wurden vier fPCs aufgezeigt, die fast die gesamte Variabilität der 24-Stunden-Akzelerometerdaten in der UK Biobank erklärten. Diese Muster beschrieben den zeitlichen Verlauf von körperlicher Aktivität während des Tages und illustrierten einige Unterschiede zwischen Morgen- und Abendstunden. Die Ergebnisse zeigten, dass drei fPCs mit der allgemeinen Mortalität assoziiert waren. Positive fPC1-Scores, die für eine hohe, kontinuierlich über den Tag verteilte Gesamtaktivität standen, waren mit einem geringeren Sterblichkeitsrisiko verbunden, während negative fPC1-Scores, die wiederum eine niedrige Gesamtaktivität widerspiegeln, ein höheres Sterblichkeitsrisiko aufwiesen. Positive fPC3-Scores, die für Mittagsaktivität standen, waren mit einem niedrigeren Risiko verbunden, während negative fPC3-Scores, die eine Kombination aus Aktivität am frühen und späten Tag symbolisierten, mit einem erhöhten Risiko für vorzeitigen Tod in Verbindung gebracht wurden. Dahingegen waren positive fPC4-Scores (Aktivität zur Mittags- und Nachtzeit) mit einem höheren Risiko verbunden, während negative fPC4-Scores (Aktivität am frühen Tag und am Abend) mit einem niedrigeren Risiko assoziiert waren. Schließlich wurde kein Zusammenhang zwischen fPC2 (Vormittags- gegenüber Nachmittagsaktivität) und dem Sterblichkeitsrisiko festgestellt.

3.4.1 Vergleich zur Literatur und Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die Bedeutung eines allgemein höheren Niveaus an körperlicher Aktivität für die Langlebigkeit. Grundsätzlich zeigt die bisherige Literatur, dass ein unzureichendes Maß an körperlicher Aktivität das Risiko eines vorzeitigen Todes erhöht, während ein hohes Maß an Aktivität mit einem geringeren Risiko einhergeht.^{3,57} Die vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf fPC1 untermauern diese Erkenntnisse. Insbesondere wurden niedrigere fPC1-Scores (geringe Gesamtaktivität) mit einem höheren Sterblichkeitsrisiko in Verbindung gesetzt, während ein positiver fPC1-Score (hohe Gesamtaktivität) mit einer geringeren Mortalität verbunden war. Die inverse Beziehung zwischen fPC1 und Mortalität war allerdings für extrem positive Scores abgeschwächt, was die Richtlinien der WHO zu körperlicher Aktivität und sitzendem Verhalten widerspiegelt, die wie eingangs erwähnt besagen, dass die positiven Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf die Langlebigkeit mit steigendem Aktivitätsniveau ein Plateau erreichen.⁷

Die Auswirkungen des Tageszeitpunkts, zu welchem man körperlich aktiv ist, wurde bisher vor allem in Hinblick auf die biologische Reaktion des Körpers diskutiert. So lässt sich zum

Beispiel ein verringerter Blutzuckerspiegel und angeregte Stoffwechselprozesse bei körperlicher Aktivität zu bestimmten Stunden im Tagesverlauf feststellen.^{58,59} Dennoch liegen bisher noch keine konsistenten Beweise vor, dass die Tageszeit die Auswirkungen von Aktivität auf die Gesundheit beeinflussen kann.⁶⁰ Ein möglicher Grund hierfür könnten die unterschiedlichen Definitionen von körperlicher Aktivität in verschiedenen Studien sowie die häufig vernachlässigte Betrachtung von Aktivität in den Nachtstunden sein. Dies unterstreicht die Bedeutung von zukünftigen Untersuchungen longitudinaler Akzelerometriemuster.

Die vorliegend präsentierten Muster zeigten Einblicke in die zeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität, die über eine allgemeine Betrachtungsweise von körperlicher Aktivität hinausgehen. Positive fPC3-Scores (eine Aktivitätsspitze am Mittag) und negative fPC4-Scores (zwei Spitzen, morgens und abends) standen in Zusammenhang mit einem verminderten Sterberisiko. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Tageszeitpunkt für die positiven Effekte von körperlicher Aktivität weniger wichtig ist, sofern ein bestimmtes Mindestniveau an (überdurchschnittlicher) Aktivität erreicht wird. Überraschenderweise zeigten die Ergebnisse für negative fPC3-Scores, dass Aktivität am frühen und späten Tag mit einer erhöhten Mortalität verbunden war, was in gewisser Weise im Widerspruch zu den Ergebnissen für negative fPC4-Scores steht. Möglicherweise trägt ein erhöhtes Aktivitätsniveau während der typischen Schlafenszeiten (zum Beispiel von 23 bis 6 Uhr) zu einem höheren Mortalitätsrisiko bei, wie es positive fPC4-Scores andeuten. Diese Assoziation könnte jedoch durch verschiedenste Faktoren, wie beispielsweise dem Beruf,⁶¹ Lebensstilfaktoren⁶² oder genetischen Faktoren,⁶³ beeinträchtigt werden. Darüber hinaus wäre es denkbar, dass subklinische Erkrankungen, beziehungsweise zum Beobachtungszeitraum nicht identifizierte Erkrankungen, Schlafstörungen bedingen, die letztlich zu einem erhöhten Aktivitätsniveau in der Nacht führen. Diese Annahme würde auf eine mögliche reverse Kausalität hindeuten. Allerdings zeigte eine Sensitivitätsanalyse, dass der Ausschluss von Todesfällen innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Akzelerometrie keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte, was die Vermutung von reverser Kausalität entkräftet. An dieser Stelle sei eine 2022 veröffentlichte Studie erwähnt, in der Akzelerometerdaten aus der UK Biobank mittels Clustering-Verfahren untersucht wurden und die zeigte, dass nächtliche Aktivität im Vergleich zu morgendlicher Aktivität mit einem erhöhten Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen einherging.⁶⁴ In einer anderen Studie, die 2023 veröffentlicht wurde, berichteten die Autoren über eine geringere Mortalität bei körperlicher Aktivität zu Mittags- und Nachmittagsstunden im Vergleich zu Morgenaktivität,

was die vorliegenden Ergebnisse für positive fPC3-Scores unterstützt; allerdings war in dieser Studie abendliche Aktivität (von 17 bis 24 Uhr) nicht mit der Mortalität assoziiert.⁶⁵

3.4.2 Vergleich zu früheren fPCA-Studien

Im vorliegenden Dissertationsprojekt wurde eine neuartige Analyse von Residuen von Akzelerometerrohdaten präsentiert. Dennoch ähnelt die Form der präsentierten Aktivitätsmuster früheren Anwendungen von fPCA,^{26,36,37,39,40} wodurch die Robustheit der präsentierten Ergebnisse bestätigt wird. In einer vorangegangenen Studie wurden bei 2.976 untersuchten älteren Männern vier Aktivitätsmuster abgeleitet (bei 88 % erklärter Varianz). Die Autoren stellten fest, dass die erste fPC – vergleichbar mit der vorliegenden Studie – die Gesamtaktivität symbolisierte, wobei die unteren Quantile ein höheres Mortalitätsrisiko aufwiesen.⁴⁰ In einer anderen Studie wurden vier fPCs abgeleitet (87 % erklärte Varianz) und die Assoziationen mit Bevölkerungsmerkmalen und selbstberichteter Gesundheit bei 7.657 Teilnehmenden untersucht.²⁶ Die vorliegende Studie geht jedoch über diese ersten Untersuchungen hinaus, indem vier fPCs präsentiert wurden, die einerseits mit 96 % mehr Variabilität in den Daten erklärten und andererseits auf einer deutlich größeren Stichprobe von 96.361 Teilnehmenden basierten. Darüber hinaus wurden auf den Rohdaten basierende ENMOs verwendet, wodurch die üblichen Einschränkungen von zusammenfassenden Metriken der Akzelerometrie überwunden wurden. Die Robustheit der präsentierten Methodik wurde zudem in Sensitivitätsanalysen durch die Verwendung verschiedener Kernel-Glätter und Bandbreiten ausgiebig getestet. Schließlich wurden durch die Nutzung von adjustierten Residuen potenzielle wichtige Störfaktoren *a priori* berücksichtigt.

3.4.3 Stärken und Limitationen

Die vorliegende Studie konnte wertvolle neue Erkenntnisse gewinnen und die Untersuchung der zeitlichen Verteilung von Aktivität trägt zu einer vollständigeren Betrachtung von körperlicher Aktivität und ihrer Beziehung zur Gesundheit bei. Dieser Aspekt wurde in der bisherigen Literatur aktuell nicht ausreichend untersucht, da nur einige wenige Studien zeitliche Aktivitätsmuster betrachteten.⁶⁶ Diese Forschungslücke wurde im ersten Dissertationsprojekt adressiert, indem eine fundierte Untersuchung zu Mustern von körperlicher Aktivität auf der Grundlage einer großen Stichprobe und hinsichtlich ihrer Assoziation mit dem Sterberisiko durchgeführt wurde. Durch die Verwendung eines unüberwachten statistischen Ansatzes wurden keine *a priori* Annahmen getroffen. Die identifizierten Muster waren robust gegenüber verschiedener fPCA-Hyperparametereinstellungen und verschiedener Kovariablen in den Regressionsmodellen. Im Vergleich zu früheren Untersuchungen wurde eine deutlich größere

Stichprobe über einen längeren Zeitraum untersucht, wodurch eine stabilere Schätzung der Effekte mit schmäleren KI präsentiert wurde. Während vorangegangene Akzelerometerstudien zusammenfassende Aktivitätsmetriken nutzen, wurde die Vergleichbarkeit und Interpretierbarkeit der vorliegenden Ergebnisse durch die Nutzung von ENMOs erleichtert.

Nichtsdestoweniger weist diese Untersuchung einige Einschränkungen auf. Zum einen vergingen mindestens zwei Jahre zwischen der Messung der Kovariablen bei Studienbeginn und der Akzelerometrie. In dieser Zeit könnte es zu Veränderungen in den Verhaltensweisen der Teilnehmenden gekommen sein. Bis zum Zeitpunkt der Akzelerometrie wurden jedoch Krebsregister- sowie Krankenhausdaten herangezogen, was zumindest die Validität des Gesundheitsstatus sicherstellte. Zudem ist es möglich, dass die Teilnehmenden ihr übliches Verhalten änderten, da sie sich des Tragens eines Akzelerometers und der Erfassung ihrer Aktivität bewusst waren, wodurch es zum sogenannten Reaktivitätseffekt gekommen sein könnte.⁶⁷ Des Weiteren sieht sich die UK Biobank einer Selektionsverzerrung ausgesetzt.⁴² Letztlich bleiben die allgemeinen Einschränkungen der gerätegestützten Erfassung von körperlicher Aktivität bestehen, einschließlich des Mangels an Kontextinformationen, was die Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit kontextbasierten Messungen einschränkt. Da die stündliche Aktivität der Teilnehmenden über mehrere Tage gemittelt wurde, sind möglicherweise einzelne, sehr intensive Aktivitäten nicht erfasst worden, die gegebenenfalls von besonderem Wert für die Gesundheit sein könnten.

3.5 Schlussfolgerung

Das erste Dissertationsprojekt schließt eine Lücke in der bisherigen Literatur hinsichtlich der Untersuchung des zeitlichen Verlaufs von körperlicher Aktivität und dessen Zusammenhang mit dem Risiko eines frühzeitigen Todes. Mit Hilfe von fPCA konnten neuartige zirkadiane Muster von körperlicher Aktivität über 24 Stunden hinweg identifiziert werden. Vier fPCs erklärten den Großteil der Gesamtvariabilität in den Daten und es konnte gezeigt werden, dass diese Muster mit der Gesamtmortalität in Zusammenhang standen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es weniger von Bedeutung ist, zu welchen Tageszeiten man aktiv ist, sondern dass ein Mindestmaß an körperlicher Aktivität mit einem geringeren Sterblichkeitsrisiko einhergeht. Für zukünftige Studien gilt es, die Gültigkeit und Robustheit der präsentierten Methoden und Ergebnisse zu bestätigen. Darüber hinaus würden kontextbezogene Informationen wie beispielsweise die Art der Aktivität weitere wichtige Erkenntnisse liefern.

4 Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und das Risiko von kolorektalem Karzinom in der UK Biobank

4.1 Einleitung

Weltweit erkranken jährlich über 1,8 Millionen Menschen an Darmkrebs, wodurch das kolorektale Karzinom als dritthäufigste Krebsart gilt. Diese Krankheitsbürde wird weiterhin dadurch unterstrichen, dass das kolorektale Karzinom nach Lungenkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache ist⁶⁸ sowie mit 11 % den zweithöchsten Anteil an den geschätzten durch Krebserkrankungen entstandenen Gesamtkosten verursacht.⁶⁹ Entsprechende Präventionsmaßnahmen sind folglich für die öffentliche Gesundheit unabdingbar, was insbesondere dadurch hervorgehoben wird, dass modifizierbare Schutzfaktoren, wie körperliche Aktivität, der Entstehung von kolorektalem Karzinom entgegenwirken.⁷⁰ Tatsächlich ist die Evidenz für eine starke Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und Kolorektalkarzinom als so überzeugend zu bewerten, dass von einem kausalen Zusammenhang ausgegangen wird.⁷¹

Es gibt zwar zahlreiche stichhaltige Hinweise für die Art, Dosis und Lebenszeiträume, in denen körperliche Aktivität mit einem verringerten Krebsrisiko in Verbindung steht, die spezifischen Auswirkungen des Tageszeitpunkts, zu dem sie stattfindet, sind jedoch nur unzureichend bekannt. Grundsätzlich wirkt sich der Tageszeitpunkt von körperlicher Aktivität auf den Stoffwechsel der Muskulatur aus⁵⁸ und neuere Studien haben diesen Zusammenhang mit verschiedenen Gesundheitsaspekten untersucht. Dabei wurden jedoch unterschiedliche Ergebnisse erzielt.⁶⁰ Aktivität am Mittag oder Nachmittag wurde mit niedrigeren Blutzuckerwerten^{59,72,73} und einer geringeren Sterblichkeit in Verbindung gebracht.⁶⁵ Aktivität am Abend wurde mit verbesserten kardiometabolischen Gesundheitsmarkern⁷⁴⁻⁷⁶ und einem niedrigeren BMI⁷⁷ assoziiert. Hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen hat morgendliche Aktivität zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt, denn eine Studie deutete auf ein geringeres Risiko hin,⁶⁴ während eine andere ein erhöhtes Risiko zeigte.⁷⁸ Die Belege für einen Zusammenhang zwischen tageszeitspezifischer Aktivität und dem Krebsrisiko sind zum einen dürftig und zum anderen widersprüchlich. Eine Studie berichtete ein geringeres Kolorektalkrebsrisiko bei morgendlicher und nachmittäglicher Aktivität,⁷⁹ während andere Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt von Aktivität und dem Risiko von Brust- und Prostatakrebs⁸⁰ oder der krebsbedingten Sterblichkeit⁶⁵ fanden.

Die gerätegestützte Messung von Aktivität erleichtert wie in Kapitel 3 dargelegt die Erfassung des Tagesrhythmus der körperlichen Aktivität. Es existieren jedoch nur sehr wenige Studien, die auf der Grundlage von Akzelerometrie den zeitlichen Verlauf von körperlicher Aktivität im Zusammenhang mit Krebs untersuchten. Zudem sahen sie sich verschiedener Limitationen ausgesetzt, wie beispielsweise der Notwendigkeit von *a priori* Annahmen bei der Anwendung von Clustering-Algorithmen⁷⁹ und dem Risiko eines Overfittings mit datensatzspezifischen Zeitfenstern.⁶⁵

Um diese Probleme zu adressieren, wurde in der vorliegenden Studie eine fPCA angewendet, um die täglichen Aktivitätsmuster und ihre Beziehung zu kolorektalem Karzinom zu bewerten. Die vorliegend präsentierte Methodik entspricht der unter Kapitel 3 präsentierten Studie mit Hinblick auf die Datengrundlage sowie der statistischen Untersuchung der Exposition. Der Endpunkt wurde gewählt, da das kolorektale Karzinom, wie angesprochen, in besonderer Weise auf körperliche Aktivität als Präventionsmaßnahme anspricht. Das Ziel war es, methodische Einschränkungen früherer Studien zu überwinden und bestimmte Tageszeiten zu identifizieren, zu denen körperliche Aktivität potenziell am wirksamsten zur Prävention von kolorektalem Karzinom ist.

4.2 Material und Methoden

4.2.1 Studienpopulation und Datengrundlage

Die vorliegende Untersuchung basiert auf derselben Datengrundlage wie das unter Kapitel 3 vorgestellte erste Dissertationsprojekt. Die UK Biobank ist eine prospektive Kohortenstudie mit 500.000 Teilnehmenden aus verschiedenen Regionen des Vereinigten Königreichs. In einer Akzelerometerstudie wurde die körperliche Aktivität von über 100.000 Teilnehmende zwischen 2013 und 2015 für sieben Tage mit einem Akzelerometer am Handgelenk aufgezeichnet. Genauere Ausführungen zur UK Biobank sind dem Kapitel 3.2.1 zu entnehmen.

Die vorliegende Untersuchung erfolgte im Rahmen des UK Biobank Antrags Nr. 55870.

4.2.2 Muster von körperlicher Aktivität

Entsprechend dem Vorgehen des ersten Dissertationsprojektes wurden Teilnehmende mit Akzelerometerdaten mit guter Kalibrierung und von mindestens 72 Stunden, die jede Stunde des Tages an mehreren Tagen abdeckten, eingeschlossen. Die vorliegende Studie unterscheidet sich von der in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Methodik insofern, dass nur diejenigen Teilnehmenden mit täglichen ENMOs über dem 99,9 Perzentil ausgeschlossen wurden und keine Teilnehmenden mit fehlenden BMI-Werten für die fPCA, sodass vorliegend eine 96.568×24 Matrix der durchschnittlichen stündlichen körperlichen Aktivität untersucht wurde.

Analog zu dem Vorgehen des ersten Projektes wurden vorliegend standardisierte Residuen der 24-Stunden-ENMO-Zeitreihen mittels linearer Regression modelliert, wobei jedoch nur für das Alter, das Geschlecht und die Studienregion adjustiert wurde. In diesem Dissertationsprojekt wurde somit der BMI nicht *a priori* berücksichtigt, um einen Einfluss der Körpermasse in den späteren Analysen genauer untersuchen zu können. Diese Residuen wurden schließlich einer fPCA unterzogen, um die bereits vorgestellten fPCs abzuleiten.

Die Robustheit der Methodik wurde durch Sensitivitätsanalysen bewertet, bei denen eine verallgemeinerte Kreuzvalidierung für die Bandbreitenauswahl zusammen mit einer alternativen Kernelglättungsmethode (Epanechnikov-Kernel anstelle des Gaußschen Kernels) verwendet wurde (vergleiche Kapitel 3.2.3).

4.2.3 Nachbeobachtung der Kohorte und Ermittlung der Krebserkrankungen

Analog zum in Kapitel 3.3.4 beschriebenen Vorgehen wurde der Vitalstatus der Teilnehmenden mittels Verknüpfung mit Gesundheitsdaten und nationalen Sterberegistern ermittelt.⁴⁵ Die Informationen über Krebsdiagnosen stammen unter anderem aus Krankenhäusern, Krebszentren und Behandlungszentren, Krebsvorsorgeprogrammen, Allgemeinpraxen sowie

Sterbeurkunden und reichen bis in die frühen 1970er Jahre zurück, als die ersten Krebsregister im Vereinigten Königreich gegründet wurden.⁸¹ Die Fallerfassung in britischen Krebsregistern weist mit 98 bis 99 % eine sehr hohe Vollständigkeit auf.⁸²

Die Nachbeobachtung begann mit der Akzelerometrie (zwischen Juni 2013 und Dezember 2015) und endete entweder mit dem Datum der ersten Krebsdiagnose, der vollständigen Nachbeobachtung (Februar 2020 für England und Wales, Januar 2021 für Schottland),⁴⁷ Lost-to-Follow-up oder dem Versterben des Teilnehmenden, je nachdem, was zuerst eintrat. Die vorliegende Studie konzentrierte sich auf die Inzidenz von kolorektalem Karzinom, aufgrund des starken Zusammenhangs mit körperlicher Aktivität.⁷¹ Das kolorektale Karzinom wurde anhand der ICD-10 Codes C18, C19 und C20 klassifiziert, wobei nur Diagnosen von ersten malignen Primärtumoren berücksichtigt wurden.

4.2.4 Kovariablen und Blutwerte

Potenziell störende Kovariablen wurden anhand von evidenzbasierten DAGs identifiziert (Anhang A 10). Es wurden das Geschlecht, die Studienregion (England, Schottland und Wales) und das Alter (in 10-Jahres Schritten) berücksichtigt und außerdem der gemessene BMI (Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch Körpergröße in Meter zum Quadrat; metrisch) und die gemessene Körpergröße (in Zentimeter; metrisch). Weiterhin wurden die erfragten metrischen Faktoren Rauchintensität (Packungsjahre aus der täglichen Anzahl an gerauchten Zigaretten dividiert durch 20 und multipliziert mit der Anzahl an Raucherjahren), Alkoholkonsumintensität (Alkohol in Gramm pro Tag⁵³), sozioökonomischer Status (Townsend Deprivationsindex), sitzendes Verhalten (die Summe aus der Zeit in Stunden, die mit Fernsehen, Computerbenutzung in der Freizeit und Autofahren verbracht wurde) und Ernährung (nach einem Index für gesunde Ernährung⁴⁹, angepasst an eine Skala von 0 bis 7) berücksichtigt sowie das erfragte kategorielle Bildungsniveau (Hoch: College- oder Universitätsabschluss; Mittel: „Advanced-Levels“, „Advanced Subsidiary-Levels“ oder gleichwertig, „National Vocational Qualification“ oder „Higher National Diploma“ oder „Higher National Certificate“ oder gleichwertig, andere berufliche Qualifikationen; Niedrig: „Ordinary-Levels“, „General Certificate of Education“ oder gleichwertig, „Certificate of Secondary Education“ oder gleichwertig; keines der genannten). Zudem wurde für das Vorliegen einer kardiometabolischen Erkrankung (ja/nein; Fragebogen der Basiserhebung sowie Registerdaten; eine genaue Definition ist dem Anhang A 11 zu entnehmen), für die Anwendung einer Hormontherapie bei Frauen (ja/nein), für Darmkrebserkrankungen in der Familienanamnese (ja/nein) und für die Durchführung von Darmkrebs-Vorsorgeuntersuchungen (ja/nein) adjustiert.

Es wurde zudem der Zusammenhang zwischen den fPCs und ausgewählten Blutmarker untersucht, darunter Glukose, glykiertes Hämoglobin (HbA1c), High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, Triglyzeride, Östradiol und insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1. Diese biochemischen Marker wurden bei allen Teilnehmenden in der Basisuntersuchung erfasst. Für die Analyse der Serum-Biomarker wurden Immunoassay-Analysegeräte (DiaSorin Liaison XL und Beckman Coulter DXI 800) und klinisch-chemische Analysegeräte (Beckman Coulter AU5800) eingesetzt. Die Qualität jedes Assays wurde kontinuierlich überprüft.⁸³

4.2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse umfasste 86.252 Teilnehmende, nachdem 10.316 Personen mit prävalenten malignen Krebserkrankungen (außer nicht-melanotischem Hautkrebs) ausgeschlossen wurden (Abbildung 4). Zwischen 0,1 % und 15 % der Daten je Kovariable beinhalteten fehlende Werte (Anhang A 12). Um die statistische Teststärke zu erhöhen und einen potenziellen Selektionsbias zu minimieren, wurden fehlende Werte in den Kovariablen mittels mehrfacher verketteter Gleichungen imputiert, wobei zehn Datensätze mit jeweils fünf Iterationen berechnet wurden. Dabei wurden kontinuierliche Variablen mittels prädiktivem Mittelwert-Matching, binäre Variablen mit Hilfe von logistischen Regressionen, nominale Variablen mittels polytomen logistischen Regressionen und ordinale Variablen mittels ordinalen logistischen Regressionen imputiert. Konvergenz und Plausibilität der Imputationen wurden visuell bewertet.⁸⁴

Die Beziehung zwischen den fPCs und kolorektalem Karzinom wurde mit Hilfe von Cox-Proportional-Hazard-Regression mit dem Alter als zugrunde liegender Zeitmetrik untersucht.⁵² Dabei wurden alle fPCs gleichzeitig und als kontinuierliche Variablen modelliert. Die statistische Analyse umfasste drei unterschiedlich adjustierte Modelle: Modell 1 war adjustiert für das Geschlecht, das Alter und die Studienregion; Modell 2 war für alle in Kapitel 4.2.4 beschriebenen Kovariablen außer dem BMI (und den Blutwerten) adjustiert; und Modell 3 umfasste alle Variablen (außer die Blutwerte) inklusive BMI, um einen gesonderten Einfluss der Körpermasse zu untersuchen. HR und die entsprechenden 95 % KI wurden für die Assoziationen zwischen fPC-Scores und kolorektalem Karzinom geschätzt, wobei grundsätzlich fPC-Scores von +1 (Aktivität während der Stunden mit einer positiven fPC-Kurve) mit einem Score von 0 (keine Übereinstimmung mit der fPC) verglichen wurden. Um die Interpretation zu erleichtern, wurden konsistent inverse Assoziationen berichtet. Das heißt, dort, wo positive Assoziationen für einen Score von +1 auftraten, wurde anstatt dessen ein Score

von -1 (Aktivität während der Stunden mit einer negativen fPC-Kurve) im Vergleich zu einem Score von 0 berichtet.

Analog zum ersten Projekt wurde eine potenzielle Nichtlinearität der Beziehung zwischen den fPCs und Kolorektalkarzinom mit Hilfe von Restricted Cubic Splines mit vier Knoten bei den 5 %, 35 %, 65 % und 95 % Quantilen untersucht. Abweichungen von einem linearen Zusammenhang wurden geprüft, indem getestet wurde, ob der Koeffizient der zweiten und dritten Spline-Transformation gleich Null war.⁵² Die Proportionalitätsannahme der Cox Regression wurden mittels Schoenfeld-Residuen überprüft. Zusätzlich wurde die Pearson- sowie Spearman-Korrelation zwischen den Aktivitätsmustern und den beschriebenen Blutmarkern berechnet.

Die Robustheit der Ergebnisse wurde durch mehrere Sensitivitätsanalysen gesichert. Dazu gehörte zum einen die Nichtberücksichtigung der ersten beiden Nachbeobachtungsjahre, um eine mögliche reverse Kausalität zu untersuchen. Zum anderen wurde die Analyse auf Teilnehmende beschränkt, die angaben, niemals geraucht zu haben, um rauchbedingtes Confounding auszuschließen. Des Weiteren wurde das Risiko für das Kolonkarzinom und das Rektumkarzinom separat untersucht. Da kardiometabolische Erkrankungen auch als Mediator anstatt als Störfaktor zwischen körperlicher Aktivität und dem Krebsrisiko fungieren könnten, wurde das Krebsrisiko ohne entsprechende Adjustierung untersucht. Außerdem wurde eine Effektmodifikation der fPC-Karzinom-Beziehungen durch alle Kovariablen getestet, um mögliche Subgruppenassoziationen zu identifizieren. Die p-Werte für Nichtlinearität und multiplikative Interaktion wurden mithilfe des Wald-Tests und die p-Werte für Differenz mittels z-Test und auf einem statistischen Signifikanzniveau von 5 % geschätzt. Schließlich wurde Schichtarbeit (nie/selten, regelmäßig/immer) in das Regressionsmodell aufgenommen, um eine mögliche Störung des zirkadianen Rhythmus zu untersuchen. Analog zur Studie aus Kapitel 3 wurden verschiedene fPCA-Hyperparameter (Kernelglätter und Bandbreiten) getestet und Pearson Korrelationen mit den Anteilen von Schlaf, sitzender Tätigkeit, leichter Aktivität und MVPA berechnet, um die Robustheit der Aktivitätsmuster zu bewerten.

Die Datenverarbeitungen und statistischen Analysen wurden mit R 4.2.3⁵⁶ durchgeführt. Insbesondere wurden die fPCs mit dem *fdapace*-Paket⁵⁴ generiert, die multiple Imputation wurde mit dem *mice*-Paket⁸⁴ und die Cox-Regression mit dem *rms*-Paket⁵⁵ durchgeführt.

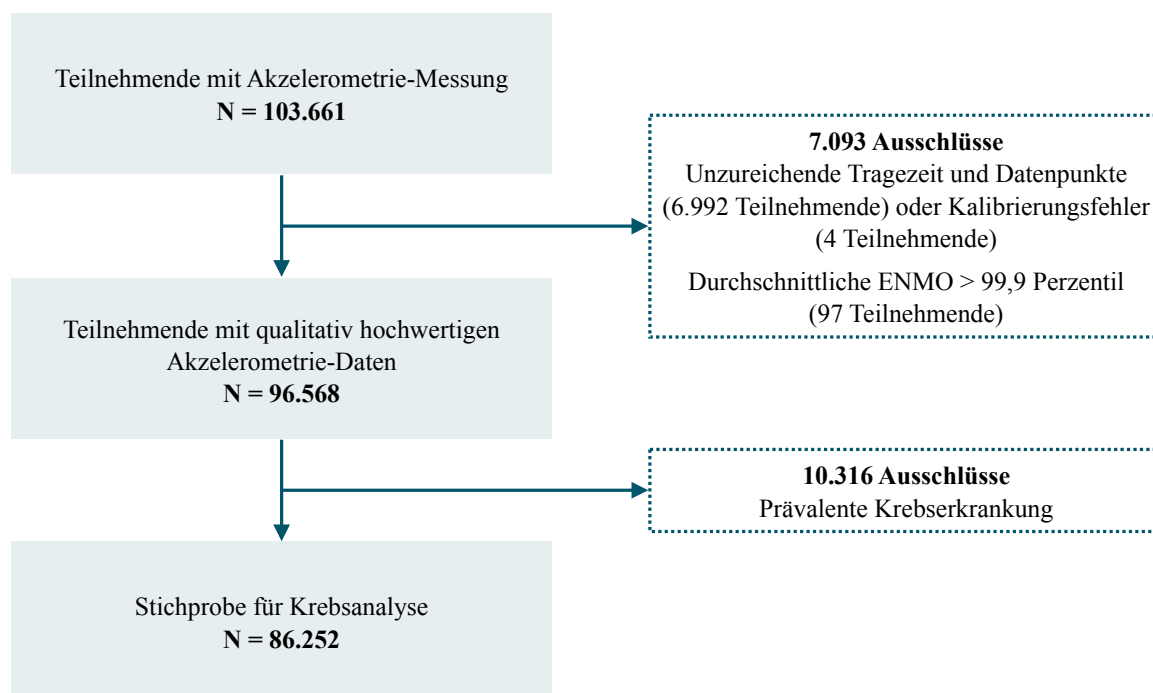


Abbildung 4. Zusammensetzung der Studienpopulation von Projekt 2

ENMO: Euklidische Norm Minus Eins.

4.3 Ergebnisse

Das zweite Dissertationsprojekt untersuchte 86.252 Teilnehmende (56 % Frauen), die zum Zeitpunkt der Akzelerometrie durchschnittlich 61,5 Jahre alt waren. Es wurden während einer 5,3-jährigen Nachbeobachtungszeit 529 Fälle von kolorektalem Karzinom festgestellt. Vergleichbar zum Kapitel 3.3.1 wurden vier fPCs abgeleitet (jedoch ohne vorherige Berücksichtigung des BMI), die insgesamt 100 % der Variabilität in den Akzelerometerdaten erklärten. Das erste Aktivitätsmuster (fPC1, 70 %) charakterisierte allgemeine Tagesaktivität, fPC2 (17 %) die Aktivität am späten Tag, fPC3 (9 %) die Aktivität am frühen sowie späten Tag und fPC4 (4 %) die Aktivität am Mittag sowie in der Nacht (Anhang A 13).

Die Charakteristika der Teilnehmenden wurden aufgeteilt nach altersstandardisierten Quantilen der fPC-Scores und sind in Tabelle 3 aufgeführt. Es zeigte sich, dass Teilnehmende mit positiven Scores (viertes Quantil) für fPC1 (höhere allgemeine körperliche Tagesaktivität) tendenziell einen gesünderen Lebensstil aufwiesen. Im Vergleich zu Teilnehmenden mit negativen Scores (erstes Quantil) wiesen diese Teilnehmenden höhere allgemeine Aktivitätsniveaus, einen niedrigeren BMI, eine gesündere Ernährung, weniger sitzendes Verhalten und eine geringere Prävalenz kardiometabolischer Erkrankungen auf und waren seltener Raucher. Teilnehmende mit negativen fPC2-Werten (erstes Quantil), die für eine späte Tagesaktivität standen, wiesen im Gegensatz zu jenen mit früher körperlicher Aktivität (positive Scores, viertes Quantil) ein etwas gesünderes Profil auf, da sie eine höhere allgemeine Aktivität aufwiesen, einen etwas niedrigeren BMI hatten, seltener rauchten und geringere Sitzzeiten aufwiesen. Teilnehmende mit negativen fPC3-Scores (erstes Quantil), die für frühe und späte Tagesaktivität standen, hatten ebenfalls einen gesünderen Lebensstil als jene mit positiven fPC3-Scores (Mittagsaktivität, viertes Quantil), der durch eine höhere Aktivität, einen geringeren Alkoholkonsum, weniger Rauchen und weniger sitzendem Verhalten gekennzeichnet war. Studienteilnehmende mit positiven fPC4-Scores (Aktivität in der Mitte des Tages und in der Nacht, viertes Quantil) wiesen im Vergleich zu Personen mit negativen fPC4-Scores (frühe und späte Aktivität, erstes Quantil) durch erhöhten Tabakkonsum und längeren sitzenden Tätigkeiten einen etwas ungesünderen Lebensstil auf.

Die allgemeine Tagesaktivität (fPC1) korrelierte schwach positiv mit HDL-Cholesterin (Männer: Pearson $r_p = 0,21$, Frauen: $r_p = 0,17$) sowie schwach negativ mit Triglyzeriden (Männer: Spearman $r_{sp} = -0,13$, Frauen: $r_{sp} = -0,15$) und HbA1c bei Männern ($r_p = -0,13$) (Anhang A 14).

Tabelle 3. Populationscharakteristika der UK Biobank nach dem ersten und vierten altersstandardisierten Quantil der fPC-Scores

| Charakteristik | fPC1 | | fPC2 | | fPC3 | | fPC4 | |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Q1 | Q4 | Q1 | Q4 | Q1 | Q4 | Q1 | Q4 |
| fPC-Score | -2,1 (0,7) | 2,7 (1,5) | -1,2 (0,8) | 1,3 (0,8) | -1,2 (0,9) | 1,2 (0,6) | -0,8 (0,9) | 0,9 (0,5) |
| Geschlecht | | | | | | | | |
| <i>Frauen</i> | 10.581 (49%) | 12.484 (58%) | 12.058 (56%) | 11.093 (51%) | 11.222 (52%) | 11.764 (55%) | 10.971 (51%) | 12.063 (56%) |
| <i>Männer</i> | 10.983 (51%) | 9.079 (42%) | 9.506 (44%) | 10.470 (49%) | 10.342 (48%) | 9.799 (45%) | 10.593 (49%) | 9.500 (44%) |
| Alter bei Akzelerometrie (Jahre) | 61,5 (7,9) | 61,4 (7,8) | 61,2 (7,8) | 61,7 (7,9) | 61,3 (7,9) | 61,5 (7,7) | 61,0 (7,8) | 61,8 (7,8) |
| Allgemeine Akzelerometrie (mg) | 19,5 (3,6) | 38,3 (6,6) | 30,7 (8,2) | 29,5 (8,6) | 30,7 (8,7) | 29,4 (8,0) | 29,6 (8,6) | 30,3 (8,2) |
| Leichte körperliche Aktivität (min/w) | 1.521,2 (469,9) | 2.646,3 (678,5) | 2.300,3 (708,2) | 2.102,0 (676,0) | 2.210,3 (733,9) | 2.145,0 (633,0) | 2.148,7 (697,5) | 2.201,9 (693,3) |
| Moderate bis intensive körperliche Aktivität (min/w) | 149,1 (130,0) | 480,0 (301,9) | 323,0 (253,4) | 349,7 (269,7) | 320,2 (245,7) | 361,2 (280,1) | 334,6 (259,3) | 334,3 (260,3) |
| Körpergröße (cm) | 170,2 (9,3) | 168,6 (8,9) | 169,2 (9,1) | 169,5 (9,1) | 169,7 (9,2) | 169,2 (9,0) | 170,0 (9,2) | 168,9 (9,0) |
| Body-Mass-Index (kg/m²) | 28,5 (5,3) | 25,2 (3,6) | 26,2 (4,3) | 26,7 (4,4) | 26,3 (4,4) | 26,4 (4,1) | 26,4 (4,3) | 26,4 (4,3) |
| Townsend Deprivationsindex | -1,4 (3,0) | -1,9 (2,7) | -1,6 (2,9) | -1,7 (2,8) | -1,5 (2,9) | -1,9 (2,7) | -1,8 (2,8) | -1,6 (2,9) |
| Bildungsniveau | | | | | | | | |
| <i>Hoch</i> | 9.271 (43%) | 9.116 (43%) | 10.265 (48%) | 8.070 (38%) | 10.303 (48%) | 8.311 (39%) | 9.489 (44%) | 9.168 (43%) |
| <i>Mittel</i> | 5.159 (24%) | 4.941 (23%) | 5.025 (24%) | 5.081 (24%) | 4.938 (23%) | 5.155 (24%) | 5.149 (24%) | 4.996 (23%) |
| <i>Niedrig</i> | 5.040 (24%) | 5.512 (26%) | 4.715 (22%) | 5.827 (27%) | 4.708 (22%) | 5.832 (27%) | 5.217 (24%) | 5.215 (24%) |
| <i>Keines der genannten</i> | 1.847 (9%) | 1.802 (8%) | 1.334 (6%) | 2.379 (11%) | 1.411 (7%) | 2.057 (10%) | 1.512 (7%) | 1.960 (9%) |
| Alkoholkonsum (Gramm/Tag) | 16,5 (18,5) | 16,4 (15,9) | 17,3 (17,6) | 16,4 (17,2) | 15,7 (16,6) | 17,4 (17,2) | 16,7 (17,0) | 16,6 (17,1) |
| Rauchkonsum (Packungsjahre) | 8,5 (16,0) | 5,2 (11,1) | 6,4 (13,1) | 6,9 (13,6) | 6,0 (12,9) | 6,7 (12,9) | 6,2 (12,7) | 6,6 (13,1) |
| Ernährungsindex | 3,5 (1,3) | 3,9 (1,3) | 3,7 (1,3) | 3,7 (1,3) | 3,8 (1,3) | 3,7 (1,3) | 3,7 (1,3) | 3,7 (1,3) |
| Sitzendes Verhalten (Stunden) | 4,9 (2,7) | 3,8 (2,3) | 4,1 (2,5) | 4,4 (2,4) | 4,0 (2,5) | 4,4 (2,4) | 4,1 (2,5) | 4,3 (2,5) |
| Kardiometabolische Erkrankungen | | | | | | | | |
| <i>Nein</i> | 17.538 (81%) | 19.972 (93%) | 19.301 (90%) | 19.092 (89%) | 19.156 (89%) | 19.285 (89%) | 19.232 (89%) | 19.214 (89%) |
| <i>Ja</i> | 4.026 (19%) | 1.591 (7%) | 2.263 (10%) | 2.471 (11%) | 2.408 (11%) | 2.278 (11%) | 2.332 (11%) | 2.349 (11%) |

fPC: Funktionale Hauptkomponente; mg: Milligravitationseinheit.

Die Tabelle zeigt die Anzahl (%) beziehungsweise den Mittelwert (Standardabweichung).

Untersuchungszeitraum: 2006 bis 2010 (Akzelerometrie 2013 bis 2015).

4.3.1 Kolorektalkarzinomrisiko

Ein höheres Niveau an allgemeiner täglicher Aktivität, das heißt konkret, ein Anstieg des fPC1-Scores um eine Einheit, zeigte im minimal adjustierten Regressionsmodell einen inversen Zusammenhang mit dem Risiko für Kolorektalkarzinom (HR: 0,92; 95 % KI: 0,88, 0,97). Das multivariable Regressionsmodell zeigte einen vergleichbaren Zusammenhang (HR: 0,93; 95 % KI: 0,88, 0,98) und eine weitere Adjustierung für den BMI führte zu einem vergleichbaren Ergebnis (HR: 0,94; 95 % KI: 0,89, 0,99). Ein höheres Niveau an später Tagesaktivität, also eine Abnahme des fPC2-Scores um eine Einheit, stand in einem inversen, jedoch nicht statistisch signifikanten, Zusammenhang mit kolorektalem Karzinom, unabhängig vom Grad der Modellanpassung (HR: 0,93; 95 % KI: 0,85, 1,02). Im Gegensatz dazu war ein zunehmendes Maß an früher sowie später Aktivität unter Vermeidung von Mittagsaktivität (das heißt eine Abnahme des fPC3-Scores um eine Einheit) im minimal adjustierten Modell (HR: 0,89; 95 % KI: 0,80, 0,99) und in den multivariablen Modellen mit und ohne zusätzlicher Adjustierung für den BMI (HR: 0,89; 95 % KI: 0,80, 0,99) invers mit kolorektalem Karzinom assoziiert. Schließlich zeigte die körperliche Aktivität am Tag sowie in der Nacht (das heißt ein Anstieg des fPC4-Scores um eine Einheit) keinen Zusammenhang mit kolorektalem Karzinom (Tabelle 4).

Tabelle 4. Kolorektalkarzinomrisiko für die vier fPCs

| fPC | Aktivitätszeitpunkt | Modell 1 HR (95 % KI) | Modell 2 HR (95 % KI) | Modell 3 HR (95 % KI) |
|------|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| fPC1 | Allgemein hoch vs. allgemein niedrig <i>p-Wert für Nichtlinearität</i> | 0,92 (0,88, 0,97) 0,059 | 0,93 (0,88, 0,98) 0,077 | 0,94 (0,89, 0,99) 0,095 |
| fPC2 | Später Tag vs. früher Tag <i>p-Wert für Nichtlinearität</i> | 0,93 (0,85, 1,02) 0,647 | 0,93 (0,85, 1,02) 0,573 | 0,93 (0,85, 1,02) 0,569 |
| fPC3 | Früher/später Tag vs. Mittag <i>p-Wert für Nichtlinearität</i> | 0,89 (0,80, 0,99) 0,514 | 0,89 (0,80, 0,99) 0,489 | 0,89 (0,80, 0,99) 0,486 |
| fPC4 | Mittag/Nacht vs. früher/später Tag <i>p-Wert für Nichtlinearität</i> | 1,03 (0,88, 1,20) 0,275 | 1,02 (0,88, 1,19) 0,285 | 1,02 (0,88, 1,19) 0,292 |

N = 86.252, Fälle = 529; fPC: Funktionale Hauptkomponente; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.

Modell 1: Vier fPCs und stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Studienregion;

Modell 2: Modell 1 + kardiometabolische Erkrankungen, Körpergröße, Rauchen, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status, Bildungsniveau, sitzende Tätigkeit, Ernährung, Hormonersatztherapie, Darmkrebs in der Familie und Darmkrebsvorsorge;

Modell 3: Modell 2 + Body-Mass-Index.

Anmerkung: Um die Interpretation zu erleichtern und konsistent inverse Assoziationen zu berichten, werden die Hazard Ratios für fPC1 und fPC4 für einen Score-Vergleich von +1 vs. 0 dargestellt, während sie für fPC2 und fPC3 für einen Score von -1 vs. 0 dargestellt werden.

4.3.2 Sensitivitäts- und Interaktionsanalysen

Bei getrennter Betrachtung des Kolonkarzinoms (349 Fälle) und des Rektumkarzinoms (180 Fälle) zeigte die Aktivität am späten Tag (fPC2) keinen Zusammenhang mit ersterem (HR für Modell 3: 0,96; 95 % KI: 0,86, 1,08), war aber suggestiv invers mit zweiterem assoziiert (HR für Modell 3: 0,88; 95 % KI: 0,76, 1,02) (Modell 3: p-Wert für Differenz = 0,369; Tabelle 5, Abbildung 5). Darüber hinaus wurden die ersten beiden Jahre der Nachbeobachtung ausgeschlossen, was den Zusammenhang zwischen allgemeiner täglicher Aktivität (fPC1) und Kolorektalkrebs leicht abschwächte (HR: 0,94; 95 % KI: 0,88, 1,00), während der Zusammenhang mit früher und später Tagesaktivität (fPC3) verstärkt wurde (HR: 0,83; 95 % KI: 0,72, 0,96; Anhang A 15). Die Beschränkung der Analyse auf Teilnehmende, die angaben, niemals geraucht zu haben, schwächte den inversen Zusammenhang zwischen früher und später Aktivität (fPC3) und Kolorektalkrebs leicht ab (HR: 0,87; 95 % KI: 0,74, 1,02; Anhang A 16). Die Nichtbetrachtung von kardiometabolischen Erkrankungen innerhalb der Regressionsmodelle hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse (HR für fPC1: 0,94; 95 % KI: 0,89, 0,99; HR für fPC3: 0,89; 95 % KI: 0,80, 0,99; Anhang A 17). Auch die Berücksichtigung des Schichtarbeitsstatus hatte keinen Einfluss (Anhang A 18).

Tabelle 5. Risiko für Kolonkarzinom und Rektumkarzinom für die vier fPCs

| fPC | Aktivitätszeitpunkt | Modell | Kolon Fälle = 349 HR (95 % KI) | Rektum Fälle = 180 HR (95 % KI) | p für Differenz |
|-------------|---|----------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| fPC1 | Allgemein hoch vs. allgemein niedrig | Modell 1 | 0,89 (0,84, 0,95) | 0,97 (0,90, 1,06) | 0,073 |
| | | Modell 2 | 0,91 (0,85, 0,96) | 0,97 (0,90, 1,05) | 0,181 |
| | | Modell 3 | 0,92 (0,86, 0,98) | 0,97 (0,90, 1,06) | 0,302 |
| fPC2 | Später Tag vs. früher Tag | Modell 1 | 0,96 (0,86, 1,08) | 0,89 (0,77, 1,03) | 0,397 |
| | | Modell 2 | 0,96 (0,85, 1,08) | 0,88 (0,76, 1,02) | 0,381 |
| | | Modell 3 | 0,96 (0,86, 1,08) | 0,88 (0,76, 1,02) | 0,369 |
| fPC3 | Früher/später Tag vs. Mittag | Modell 1 | 0,88 (0,76, 1,00) | 0,92 (0,77, 1,10) | 0,654 |
| | | Modell 2 | 0,88 (0,76, 1,01) | 0,91 (0,77, 1,10) | 0,735 |
| | | Modell 3 | 0,88 (0,77, 1,01) | 0,91 (0,77, 1,09) | 0,746 |
| fPC4 | Mittag/Nacht vs. früher/später Tag | Modell 1 | 1,03 (0,85, 1,25) | 1,03 (0,80, 1,32) | 0,994 |
| | | Modell 2 | 1,02 (0,84, 1,24) | 1,03 (0,80, 1,32) | 0,950 |
| | | Modell 3 | 1,02 (0,84, 1,24) | 1,03 (0,80, 1,32) | 0,953 |

fPC: Funktionale Hauptkomponente; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.

Modell 1: Vier fPCs und stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Studienregion;

Modell 2: Modell 1 + kardiometabolische Erkrankungen, Körpergröße, Rauchen, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status, Bildungsniveau, sitzende Tätigkeit, Ernährung, Hormonersatztherapie, Darmkrebs in der Familie und Darmkrebsvorsorge;

Modell 3: Modell 2 + Body-Mass-Index.

Anmerkung: Um die Interpretation zu erleichtern und konsistent inverse Assoziationen zu berichten, werden die Hazard Ratios für fPC1 und fPC4 für einen Score-Vergleich von +1 vs. 0 dargestellt, während sie für fPC2 und fPC3 für einen Score von -1 vs. 0 dargestellt werden.

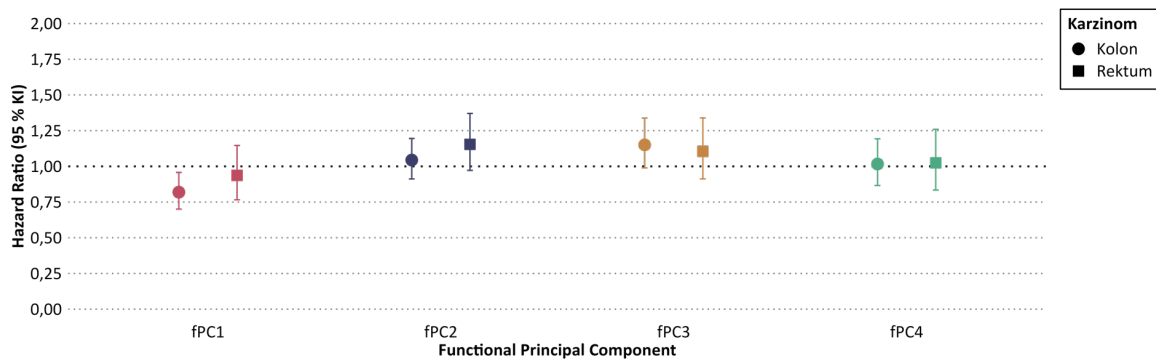


Abbildung 5. Zusammenhang zwischen den vier fPCs und Kolonkarzinom und Rektumkarzinom

Die Hazard Ratios und 95 % Konfidenzintervalle (KI) beziehen sich auf die Modelle mit Modell 3 Anpassung.

Die Untersuchung auf mögliche Interaktionen zeigte, dass die allgemeine Tagesaktivität (fPC1) vor allem bei Teilnehmenden im dritten Quantil des sitzenden Verhaltens mit kolorektalem Karzinom assoziiert war (HR: 0,87; 95 % KI: 0,77, 0,96), nicht jedoch bei jenen im untersten Quantil (HR: 0,98; 95 % KI: 0,90, 1,06; p-Wert für Interaktion = 0,036). Die allgemeine Tagesaktivität (fPC1) war unter Frauen nur dann invers mit kolorektalem Karzinom verbunden, wenn sie angegeben hatten, niemals eine Hormontherapie angewendet zu haben (HR: 0,88; 95 % KI: 0,79, 0,98); bei jenen mit früherer beziehungsweise aktueller Hormontherapie jedoch nicht (HR: 1,06; 95 % KI: 0,95, 1,19, p-Wert für Interaktion = 0,049; Tabelle 6, Anhang A 19).

Die fPCs waren robust gegenüber Variationen in den Bandbreiten der Kernel-Glättung für die fPCA. Unter Verwendung eines Epanechnikov-Kernels ging die erklärte Variabilität für fPC1 um ca. 18 % zurück, sodass sechs Komponenten erforderlich waren, um die 95 %-Schwelle zu erreichen (Anhang A 20). Der Verlauf der ersten vier fPCs war jedoch ähnlich zu den Hauptergebnissen (Anhang A 21). Letztlich korrelierten die fPCs Scores nur schwach bis mäßig mit den abgeleiteten körperlichen Aktivitätsintensitäten (Anhang A 22).

Tabelle 6. Assoziation von fPC1 und dem Kolorektalkarzinomrisiko nach Untergruppen von sitzendem Verhalten und Hormontherapie

| Interaktionsanalyse | N / Krebsfälle | HR (95 % KI) | p-Wert für Interaktion |
|-------------------------------------|----------------|-------------------|------------------------|
| fPC1 und sitzendes Verhalten | | | 0,036 |
| 1. Quantil (weniger als 3h) | 35.395 / 194 | 0,98 (0,90, 1,06) | |
| 2. Quantil (3 bis 4h) | 16.246 / 106 | 0,94 (0,84, 1,06) | |
| 3. Quantil (4 bis 6h) | 21.374 / 132 | 0,87 (0,77, 0,96) | |
| 4. Quantil (mehr als 6h) | 13.170 / 97 | 0,92 (0,81, 1,05) | |
| fPC1 und Hormontherapie | | | 0,049 |
| Keine Hormontherapie | 30.709 / 125 | 0,88 (0,79, 0,98) | |
| Frühere Hormontherapie | 17.015 / 106 | 1,06 (0,95, 1,19) | |

fPC: Funktionale Hauptkomponente; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.

4.4 Diskussion

Das zweite Dissertationsprojekt identifizierte ein Muster an körperlicher Aktivität mit zwei Aktivitätsspitzen, welches mit einem geringeren Risiko für kolorektales Karzinom in Verbindung stand. Interessanterweise ging diese Assoziation über die Vorteile von allgemeiner körperlicher Aktivität hinaus, da das allgemeine Aktivitätsniveau durch fPC1 in gegenseitig adjustierten Regressionsmodellen berücksichtigt wurde. Dieses Doppelspitzenmuster aus früher und später Aktivität unter Vermeidung der Mittagszeit (fPC3) war durch eine Aktivitätsspitze am Morgen gegen 8 Uhr und eine weitere am späten Nachmittag gegen 18 Uhr gekennzeichnet. Darüber hinaus wurde ein Muster der späten Tagesaktivität (fPC2) identifiziert, das durch eine einzige Aktivitätsspitze um etwa 18 Uhr gekennzeichnet war. Dieses Muster zeigte jedoch eine weniger ausgeprägte Beziehung zum Kolorektalkarzinomrisiko als das Doppelspitzenmuster und erreichte keine statistische Signifikanz. Der ausgeprägtere Nutzen des Musters mit zwei Aktivitätsspitzen im Vergleich zum Muster mit einer Spitze könnte teilweise darauf zurückzuführen sein, dass die Verteilung der Aktivitäten sowohl über den Vormittag als auch über den Nachmittag die aktive Zeit während des Tages umfassender abdeckt.

4.4.1 Vergleich zur bisherigen Literatur

Körperliche Aktivität steht in einer bekannten Dosis-Wirkungs-Beziehung zum Kolorektalkarzinom, wobei der gesundheitliche Nutzen über das empfohlene Mindestmaß an körperlicher Aktivität hinausgeht.⁴ Dieser Zusammenhang ist stark genug belegt, um von einem überzeugenden kausalen Zusammenhang auszugehen.⁷¹ Soweit bekannt, ist die vorliegende Studie die erste, in der Akzelerometerdaten verwendet wurden, um mittels fPCA abgeleitete zirkadiane körperliche Aktivitätsmuster und ihre Beziehung zum Kolorektalkarzinomrisiko zu untersuchen.

Die aktuelle Literatur bezüglich des tageszeitlichen Zeitpunkts von körperlicher Aktivität und Krebs umfasst nur drei Studien, die zudem gewissen Einschränkungen unterliegen. So verwendete eine Fall-Kontroll-Studie⁸⁰ keine gerätegestützten, sondern durch Interview erhobene Daten zur körperlichen Aktivität. Die Autoren berichteten statistisch nicht signifikant verringerte Odds Ratios (OR) für Brust- und Prostatakrebs bei frühmorgendlicher Aktivität, fanden jedoch keinen Zusammenhang mit Aktivität am Mittag oder Nachmittag. In der zweiten Studie wurden zwar Akzelerometerdaten aus der UK Biobank verwendet, die körperliche Aktivität wurde jedoch in vorgegebene Zeitintervalle eingeteilt, wobei kein Zusammenhang mit der Krebssterblichkeit festgestellt wurde.⁶⁵ Die letzte Studie nutzte ebenfalls die

Akzelerometerdaten der UK Biobank und eine k-means-Clusteranalyse, um zirkadiane körperliche Aktivitätsmuster zu identifizieren. Bai et al. fanden ein geringeres Kolorektalkarzinomrisiko bei Aktivität sowohl am Morgen als auch am Nachmittag,⁷⁹ ein Befund, der mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie übereinstimmt und einen potenziellen Nutzen eines Aktivitätsmusters mit zwei Spitzenwerten zur Verringerung des Kolorektalkarzinomrisikos unterstützt. Durch den Einsatz von fPCA wurde die bisherige Literatur erweitert, da sich vorliegend auf gerätebasierte körperliche Aktivität und nicht auf *a priori* Annahmen gestützt wurde. Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Studie liegt in der konservativeren Analyse im Vergleich zu Bai et al., die die diskrete Zugehörigkeit des Doppelspitzen-Clusters mit einer durchgängig inaktiven Gruppe verglichen⁷⁹ – ein Vergleich, der die Wahrscheinlichkeit einer statistischen Signifikanz möglicherweise erhöhte. Drittens wurden in dieser Studie potenzielle Störvariablen durch Methoden kausaler Inferenz berücksichtigt, was eine robustere Analyse als bei Bai et al. ermöglichte. Viertens wurden vorliegend im Gegensatz zu der anderen Studie nur Teilnehmende mit qualitativ hochwertigen Akzelerometerdaten eingeschlossen, wodurch die Validität der Messungen der körperlichen Aktivität gewährleistet ist. Schließlich wurden vorliegend mehr Sensitivitäts- und Interaktionsanalysen als bei Bai et al. durchgeführt, wodurch ein umfassenderes Verständnis der Zusammenhänge erreicht wurde.

4.4.2 Interpretation der Ergebnisse

In Anbetracht des vorliegend präsentierten potenziellen Nutzens von zwei Aktivitätsspitzen ist es jedoch wichtig, darauf hinzuweisen, dass die allgemeinen Empfehlungen zur körperlichen Aktivität und Gesundheit richtigerweise betonen, dass jede Art von Bewegung – unabhängig von Aktivitätsintensität und -dauer – von Bedeutung ist.⁷ In diesem Zusammenhang könnten die vorliegenden Ergebnisse darauf hindeuten, dass es vorteilhafter ist, sich über den ganzen Tag hinweg zu bewegen, anstatt lediglich einmal am Tag aktiv zu sein.

Allgemeine tägliche Aktivität (fPC1) stand in einem inversen Zusammenhang mit dem Kolorektalkarzinomrisiko und zusätzliche Analysen zeigten, dass dies insbesondere bei Personen der Fall war, die viel Zeit sitzend verbrachten. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass der Schutzeffekt von körperlicher Aktivität umso ausgeprägter ist, je länger die Zeitspanne ist, in der man sich nicht bewegt. Allerdings haben vorangegangene Untersuchungen keine Beeinflussung des Zusammenhangs zwischen körperlicher Aktivität und Kolorektalkarzinom durch sitzendes Verhalten aufgezeigt.⁸⁵⁻⁸⁸ Zu beachten ist, dass die Studienteilnehmenden in der vorliegenden Kohorte körperlich relativ aktiv waren. Möglicherweise weisen Personen mit

weniger sitzenden Gewohnheiten bereits ein verbessertes Risikoprofil auf, wodurch weniger Raum für weitere Vorteile einer erhöhten körperlichen Aktivität bleibt. Darüber hinaus schien die allgemeine Tagesaktivität (fPC1) für Rektumkarzinome weniger relevant zu sein, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass hier relativ wenig Krebsfälle vorlagen, wodurch die statistische Power reduziert wurde. Die Risikoschätzungen für die Aktivität am späten Tag (fPC2) waren jedoch für Rektumkarzinome suggestiv stärker als für Kolonkarzinome, was auf einen noch unbekannten Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Rektumkarzinomen hinweist. In Anbetracht der unterschiedlichen beobachteten Zusammenhänge sowie der unterschiedlichen karzinogenen Prozesse bei den einzelnen Krebsarten⁸⁹ sind künftige Forschungen nötig, um den Tageszeitpunkt körperlicher Aktivität im Zusammenhang mit Darmkrebs je nach anatomischer Unterteilung weiter zu untersuchen.

Interessanterweise war das Kolorektalkarzinomrisiko bei einer höheren allgemeinen täglichen Aktivität (fPC1) nur bei jenen Frauen geringer, die keine Hormontherapie anwendeten, was auch bereits in früheren Studien berichtet wurde.^{90,91} Der beobachtete Risikogradient in der Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und Kolorektalkarzinom in Abhängigkeit von der Anwendung einer Hormontherapie in den Wechseljahren könnte möglicherweise durch einen Östrogen-Mechanismus erklärt werden, da Östrogen eine schützende Rolle bei der Entstehung von Kolorektalkarzinomen spielt.⁹²

Aus methodischer Sicht zeigen verschiedene datengestützte Methoden zur Untersuchung von Akzelerometrie einigermaßen konsistente Zeiträume für körperliche Aktivität. Mithilfe von Clustering-Algorithmen wurde wie erwähnt ein Doppelspitzenmuster identifiziert,⁷⁹ das mit der vorliegenden fPC3 vergleichbar war, und andere Autoren fanden ein „spätmorgendliches“ Muster mit einer körperlichen Aktivitätskurve, die mit der vorliegenden fPC2 vergleichbar war.⁶⁴ Im Gegensatz zu diesen Clustering-Ansätzen vermeidet die fPCA die Einteilung von Individuen in eine von vornherein festgelegte Anzahl von diskreten Gruppen und liefert zudem ein Verständnis für die Bedeutung eines jeden Musters, indem sie den Anteil der erklärten Varianz quantifiziert.

4.4.3 Biologische Mechanismen

Die biologischen Wirkmechanismen, die dafür verantwortlich sind, ob oder wie sich der Tageszeitpunkt von körperlicher Aktivität auf das Krebsrisiko auswirkt, sind nach wie vor unklar. Einerseits zeigten Tierexperimente, dass die zirkadiane Uhr des Körpers die Stoffwechselreaktionen auf körperliche Aktivität reguliert und dass der Tageszeitpunkt eine entscheidende Rolle bei der Verstärkung der positiven Effekte von körperlicher Aktivität auf

die Stoffwechselprozesse und die Energiebilanz spielt,^{93,94} was wiederum mit einer Verringerung des Krebsrisikos in Verbindung gebracht wurde.⁹⁵ Andererseits folgt der durch körperliche Aktivität erheblich beeinflusste oxidative Stoffwechsel der menschlichen Skelettmuskulatur ebenfalls einem zirkadianen Muster, wobei beispielsweise Kraft und mitochondriale Funktion am späten Nachmittag am ausgeprägtesten sind.^{96,97}

Bei der Frage nach den zugrundeliegenden biologischen Mechanismen kommt Insulinresistenz als primärer ätiologischer Wirkungspfad infrage, der den Zeitpunkt von Aktivität mit dem Kolorektalkarzinom in Verbindung bringt. Denn verminderte Insulinsensitivität stellt einen etablierten Risikofaktor für die Kolorektalkarzinomentstehung dar.⁹⁸ Allerdings muss festgehalten werden, dass Studien, die den Zeitpunkt von körperlicher Aktivität mit Insulinresistenz in Zusammenhang brachten, unterschiedliche Ergebnisse lieferten. So wurde einerseits gezeigt, dass eine höhere körperliche Aktivität am Morgen mit einer verbesserten Insulinresistenz⁷⁸ und einer geringeren Inzidenz von Adipositas⁹⁹ einherging, während andererseits aufgezeigt wurde, dass körperliche Aktivität am Nachmittag oder am Abend mit einer verbesserten Insulinresistenz⁷⁶ oder einer stärkeren Verringerung der Fettmasse¹⁰⁰ verbunden war. Darüber hinaus haben verschiedene Interventionsstudien jedoch konsistent gezeigt, dass sportliche Betätigung am Nachmittag oder Abend den Blutglukose-, Insulin- und Triglyzeridspiegel stärker senkt als Aktivität zu anderen Tageszeiten,^{59,72,73,75} was letztlich darauf hindeutet, dass körperliche Aktivität am späteren Tag als wahrscheinlichster Schutzfaktor in Frage kommt.

Ein weiterer biologischer Mechanismus, durch den sich der Tageszeitpunkt von körperlicher Aktivität auf das Kolorektalkarzinomrisiko auswirken könnte, ist die Vermeidung beziehungsweise Abnahme chronischer, niedrigschwelliger Entzündungen, die bekanntermaßen zur Entstehung von Krebserkrankungen beitragen.¹⁰¹ So folgen auch an Entzündungsprozessen beteiligte Zytokine des Immunsystems, wie zum Beispiel der Tumornekrosefaktor alpha oder Interleukin-6, einem zirkadianen Rhythmus;¹⁰² und körperliche Betätigung zu bestimmten Tageszeiten wurde mit einer geringeren systemischen Entzündung in Verbindung gebracht.⁷⁹ Letztlich ist auch Melatonin ein möglicher Faktor in der Aktivität-Darmkrebs-Beziehung, da dieses Hormon sowohl beim zirkadianen Rhythmus als auch bei der Karzinogenese eine wichtige Rolle spielt,¹⁰³ und durch den Ruhe-Aktivität-Wechsel beeinflusst wird. Die Wechselwirkung zwischen dem Aktivitätszeitpunkt und der Melatoninausschüttung ist jedoch noch unklar.¹⁰⁴

4.4.4 Stärken und Limitationen

Die primäre Stärke der vorliegenden Studie liegt in der neuartigen Untersuchung des tageszeitlichen Aktivitätszeitpunkts im Zusammenhang mit der Entstehung von Kolorektalkarzinom mittels fPCA. Durch diese Methode müssen keine *a priori* Annahmen über die Datenstruktur getroffen werden. Sie reduziert zudem effizient die Datenkomplexität und erfasst wesentliche Variationen innerhalb der Aktivitätsdaten, während die kontinuierliche Natur der Daten erhalten bleibt, was sie ideal für das Verständnis nuancierter Trends in Akzelerometerdaten macht. Ein weiterer bedeutender Vorteil dieser Studie ist die große Stichprobengröße, die es ermöglichte, detaillierte Subanalysen durchzuführen, was zu tiefere Ergebnisse ermöglichte und zum anderen die Robustheit der Ergebnisse bestätigte.

Dennoch sind die vorliegend präsentierten Ergebnisse nicht ohne Einschränkungen, die bei der Interpretation berücksichtigt werden sollten. Dazu gehört die Verwendung von stündlichen Durchschnittswerten der Akzelerometrie, ohne Unterscheidung zwischen verschiedenen Aktivitätsarten oder -intensitäten. Dadurch wurden möglicherweise bestimmte Aspekte nicht erkannt, die das Kolorektalkarzinomrisiko beeinflussen könnten, wie beispielsweise die krebspräventiven Vorteile sehr kurzer, sehr intensiver Aktivität.¹⁰⁵ Außerdem wurde nicht untersucht, ob der Chronotyp oder Schlafgewohnheiten den Zusammenhang zwischen dem Aktivitätszeitpunkt und der Krebsentstehung verändern. Die Fallzahlen waren relativ niedrig, insbesondere in den durchgeführten Subgruppenanalysen, was möglicherweise die tatsächlichen Effekte verdecken könnte. Des Weiteren ist die UK Biobank nicht repräsentativ für die im Vereinigten Königreich lebende Bevölkerung,⁴² und die untersuchte Akzelerometer-Teilpopulation könnte angesichts des relativ hohen Aktivitätsniveaus eine Verzerrung durch ein höheres Gesundheitsbewusstsein der Teilnehmenden aufweisen.^{106,107} Schließlich ist die Übersetzung der Ergebnisse in Botschaften für die öffentliche Gesundheit angesichts der Komplexität der fPCA-Methodik kompliziert. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen jedoch grundsätzlich die allgemeinen Empfehlungen zur körperlichen Aktivität, nach denen etwas Bewegung besser ist als gar keine.¹⁰

4.5 Schlussfolgerung

Das zweite Dissertationsprojekt schließt eine wesentliche Lücke in unserem Verständnis der Rolle körperlicher Aktivität in der Krebsprävention, indem es wertvolle Erkenntnisse zur bisher spärlichen Literatur über tageszeitliche Aktivitätsmuster und das Kolorektalkarzinomrisiko beisteuert. Mit Hilfe von gerätegestützt-erfasster körperlicher Aktivität und fortschrittlichen statistischen Verfahren wurde ein Aktivitätsmuster mit Aktivität in den frühen und späten Tagesstunden identifiziert, das, unabhängig von der Gesamtaktivität, mit einem geringeren Kolorektalkarzinomrisiko verbunden war. Sollte sich dieser Befund in Zukunft bestätigen, könnte sich die zeitliche Planung von körperlicher Aktivität als innovativer Ansatz zur Prävention von Darmkrebs erweisen. Die Identifizierung bestimmter Tageszeiten, zu denen körperliche Aktivität am vorteilhaftesten ist, hat somit das Potenzial, Krebspräventionsprogramme zu gestalten. Dennoch sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um eine Rolle des Tageszeitpunkts von körperlicher Aktivität bei der Krebsprävention zu bestätigen.

5 Gewöhnliche Gehgeschwindigkeit und das Risiko für 28 Krebsarten in der UK Biobank

5.1 Einleitung

Krebs ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit und war im Jahr 2020 für fast 10 Millionen Todesfälle verantwortlich. Es wird prognostiziert, dass die globale Krebslast mit einem erwarteten Anstieg von 47 % bis 2040 erheblich zunehmen wird, was die enorme Belastung der öffentlichen Gesundheit durch diese Krankheit unterstreicht.⁶⁸ Die positiven Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf die Gesundheit und das Krebsrisiko wurden in der vorliegenden Dissertation bereits aufgeführt. In früheren Studien wurde diesbezüglich insbesondere die Dauer und Häufigkeit des Zufußgehens untersucht, und gezeigt, dass mit einem höheren Gehvolumen das Risiko für verschiedene Krebsarten verringert werden kann.^{4,108}

Dies hat wichtige Implikationen für die öffentliche Gesundheit, da Zufußgehen als simpelste Form von körperlicher Aktivität ohne besondere Ansprüche für die allermeisten Menschen zugänglich und sicher ist, sofern keine entsprechende Erkrankung vorliegt.¹⁰⁹ Über das Gehvolumen hinaus kann die körperliche Fortbewegung jedoch auch im Hinblick auf die Geschwindigkeit, in der sie ausgeführt wird, untersucht werden. Tatsächlich zeigen Studien, dass die Gehgeschwindigkeit nicht nur ein reiner Indikator für körperliche Aktivität sein könnte, sondern auch die körperliche Fitness widerspiegeln könnte.¹¹⁰ Fitness – ein Maß für die Fähigkeit des Körpers, muskulär und kardiorespiratorisch effizient und effektiv zu arbeiten¹⁰ – verringert wiederum das Krebsrisiko über allgemeine Effekte von körperlicher Aktivität hinaus.¹¹¹⁻¹¹³ Allerdings ist der Zusammenhang zwischen der Gehgeschwindigkeit und dem Risiko an Krebs zu erkranken nach wie vor unklar. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, den Zusammenhang zwischen der Gehgeschwindigkeit und dem Krebsrisiko zu verstehen, insbesondere unabhängig vom allgemeinen Aktivitätsumfang. Eine frühere Studie zeigte einen inversen Zusammenhang zwischen der Gehgeschwindigkeit und dem Lungenkrebsrisiko, aber interessanterweise einen positiven Zusammenhang mit Prostatakrebs.¹¹⁴

Die vorliegende Studie zielt darauf ab, neue Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen der Gehgeschwindigkeit und dem Risiko, an verschiedenen Krebsarten zu erkranken, zu liefern. Aufgrund der kostengünstigen und einfachen Messung der Gehgeschwindigkeit sowie der Zugänglichkeit für eine breite Bevölkerung könnten aus diesen Erkenntnissen wichtige Empfehlungen abgeleitet werden, die Krebspräventionsstrategien ergänzen können.

5.2 Material und Methoden

5.2.1 Studienpopulation und Datengrundlage

Dieses Projekt basiert auf der in Kapitel 3.2.1 vorgestellten UK Biobank und eine detaillierte Ausführung der Kohortencharakteristika ist dort zu finden. Anders als die Studien des dritten und vierten Kapitels untersucht die vorliegende Studie jedoch nicht die Akzelerometriekohorte der UK Biobank, sondern basiert auf der Gesamtkohorte von 502.383 Teilnehmenden, die zur Basiserhebung zwischen 2006 und 2010 rekrutiert wurden. Studienteilnehmende mit prävalentem bösartigem Krebs (mit Ausnahme von nicht-melanotischem Hautkrebs, N = 36.584) sowie solche, bei denen Kovariablendaten (N = 118.534) und Angaben zur Gehgeschwindigkeit (N = 4.676) fehlten, wurden von den Analysen ausgeschlossen. Zudem wurden die ersten zwei Jahre der Nachverfolgung ausgeschlossen (N = 7.591), um eine mögliche reverse Kausalität zu berücksichtigen. Schließlich wurden Teilnehmende mit einer sehr seltenen Krebserkrankung (N = 74) ausgeschlossen, sodass vorliegend 334.924 Teilnehmende untersucht wurden (Abbildung 6).

Diese Studie erfolgte im Rahmen des UK Biobank Antrags Nr. 55870.

5.2.2 Gewöhnliche Gehgeschwindigkeit

Die selbstberichtete gewöhnliche Gehgeschwindigkeit wurde während der Basiserhebung per Touchscreen erfasst. Die Teilnehmenden beantworteten die Frage, wie sie ihre übliche Gehgeschwindigkeit beschreiben würden und konnten ihr Tempo als langsam, das heißt unter drei Meilen pro Stunde (ca. 4,8 km/h), als gleichmäßig durchschnittlich (drei bis vier Meilen pro Stunde; ca. 4,8 bis 6,4 km/h) oder als zügig (über vier Meilen pro Stunde; ca. 6,4 km/h) einstufen. Teilnehmende, die vorab angaben, nicht gehen zu können, wurden laut Studienprotokoll von dieser Frage ausgeschlossen und wiesen somit fehlende Werte auf.

Eine frühere Untersuchung zeigte, dass die selbstberichtete Gehgeschwindigkeit reliabel und valide ist, da sie stark mit der gemessenen Gehgeschwindigkeit bei älteren Erwachsenen übereinstimmte.¹¹⁵

5.2.3 Nachbeobachtung der Kohorte und Ermittlung der Krebserkrankungen

Der Vitalstatus der Teilnehmenden wurde analog zu dem Projekt aus Kapitel 4 durch Verknüpfung mit Registerdaten aus dem Gesundheitswesen und nationalen Sterberegistern ermittelt. Die Nachbeobachtung der Studienteilnehmenden begann bei Studienbeginn und endete bei einer Krebsdiagnose, der vollständigen Nachbeobachtung (Februar 2020 für England und Wales, Januar 2021 für Schottland),⁴⁷ Lost-to-Follow-up oder dem Tod des Teilnehmenden,

je nachdem, was zuerst eintrat. Die vorliegende Studie konzentrierte sich auf primäre maligne Krebserkrankungen. Falls mehrere Krebsdiagnosen am selben Tag auftraten, was bei 133 Teilnehmenden der Fall war, wurde eine Diagnose zufällig ausgewählt. Damit eine ausreichende statistische Aussagekraft erreicht werden konnte, wurden nur Krebserkrankungen analysiert, bei denen mehr als 100 Fälle gezählt wurden. Die Klassifizierung der Krebsentitäten erfolgte nach ICD-10 und eine genaue Einteilung kann dem Anhang A 23 entnommen werden. Für Karzinome der Leber (hepatozelluläres Karzinom und intrahepatisches Gallengangskarzinom) sowie des Kolons (proximales und distales Kolonkarzinom) wurden anatomische Subtypen analysiert, da hierfür die Fallzahlen ausreichend groß waren.

5.2.4 Kovariablen

Potenzielle Störvariablen wurden mithilfe evidenzbasierter DAGs identifiziert (Anhang A 24). Die vorliegenden Analysen berücksichtigten das Geschlecht, Alter und die Region des Studienzentrums sowie entsprechend des Projekts 2 (siehe Kapitel 4.2.4 für genauere Angaben) die Körpergröße, den BMI, den sozioökonomischen Status, das Bildungsniveau, sitzende Tätigkeiten, gesunde Ernährung und kardiometabolische Erkrankungen. Außerdem wurde vorliegend die gemessene Greifkraft (in kg), das selbstberichtete MVPA-Volumen (gemessen in metabolischen Äquivalenten (MET)-Stunden pro Woche) und Gehvolumen (MET-Stunden pro Woche) sowie der Raucher- und Alkoholkonsumstatus (nie; ehemals; gegenwärtig) berücksichtigt. Bei geschlechtsspezifischen Krebserkrankungen wurden bei weiblichen Teilnehmenden der Menopausenstatus (ja/nein), die Durchführung einer Hysterektomie (ja/nein), der Besuch von Vorsorgeuntersuchungen (ja/nein), die Verwendung oraler Verhütungsmittel (ja/nein), die Anwendung einer Hormonersatztherapie (ja/nein), die Anzahl an Geburten und das Alter bei der ersten Menstruation (in Jahren) berücksichtigt. Bei männlichen Teilnehmenden wurde die Anwendung eines prostataspezifischen Antigentests für die Risikobewertung von Prostatakrebs berücksichtigt. Schließlich wurde der Zusammenhang zwischen der Gehgeschwindigkeit und dem selbst eingeschätzten Gesundheitsstatus (schlecht; mäßig; gut; exzellent) betrachtet.

5.2.5 Statistische Auswertung

Zunächst wurde die Gehgeschwindigkeit untersucht, indem Spearman Rangkorrelationen und Chi-Quadrat-Tests mit körperlicher Aktivität, der Greifkraft und dem Gesundheitsstatus berechnet wurden. Anschließend wurden multivariable Cox-Regressionsmodelle mit dem Alter als zugrundeliegender Zeitmetrik genutzt, um die HR und 95 % KI für die Gehgeschwindigkeit

und das Krebsrisiko zu schätzen.⁵² Die Proportionalitätsannahme wurde anhand von Schoenfeld-Residuen sowie visuell überprüft.

In Sensitivitätsanalysen wurden Krebsfälle ausgeschlossen, die innerhalb der ersten fünf Jahre der Nachbeobachtung auftraten. Es wurden zudem mittels Wald-Test potenzielle Interaktionen zwischen der Gehgeschwindigkeit und dem MVPA-Volumen, dem Gehvolumen und kardiometabolischen Erkrankungen analysiert. Die Daten wurden getrennt nach Geschlecht und Altersgruppe analysiert. Potenzielles residuales Confounding durch Rauchen wurde durch das Heranziehen der Rauchintensität (Packungsjahre aus der täglichen Anzahl an gerauchten Zigaretten dividiert durch 20 und multipliziert mit der Anzahl an Raucherjahren) sowie einer Beschränkung auf Niemals-Raucher untersucht. Zudem wurde Tod durch Suizid als Negativkontrollanalyse herangezogen, um nicht gemessenes und residuales Confounding zu adressieren.¹¹⁶ Schließlich wurde die Benjamini-Hochberg-Korrektur angewandt, um für Mehrfachvergleiche zu kontrollieren.¹¹⁷

Die Analysen wurden mit R 4.2.3⁵⁶ und dem *rms*-Paket⁵⁵ durchgeführt.

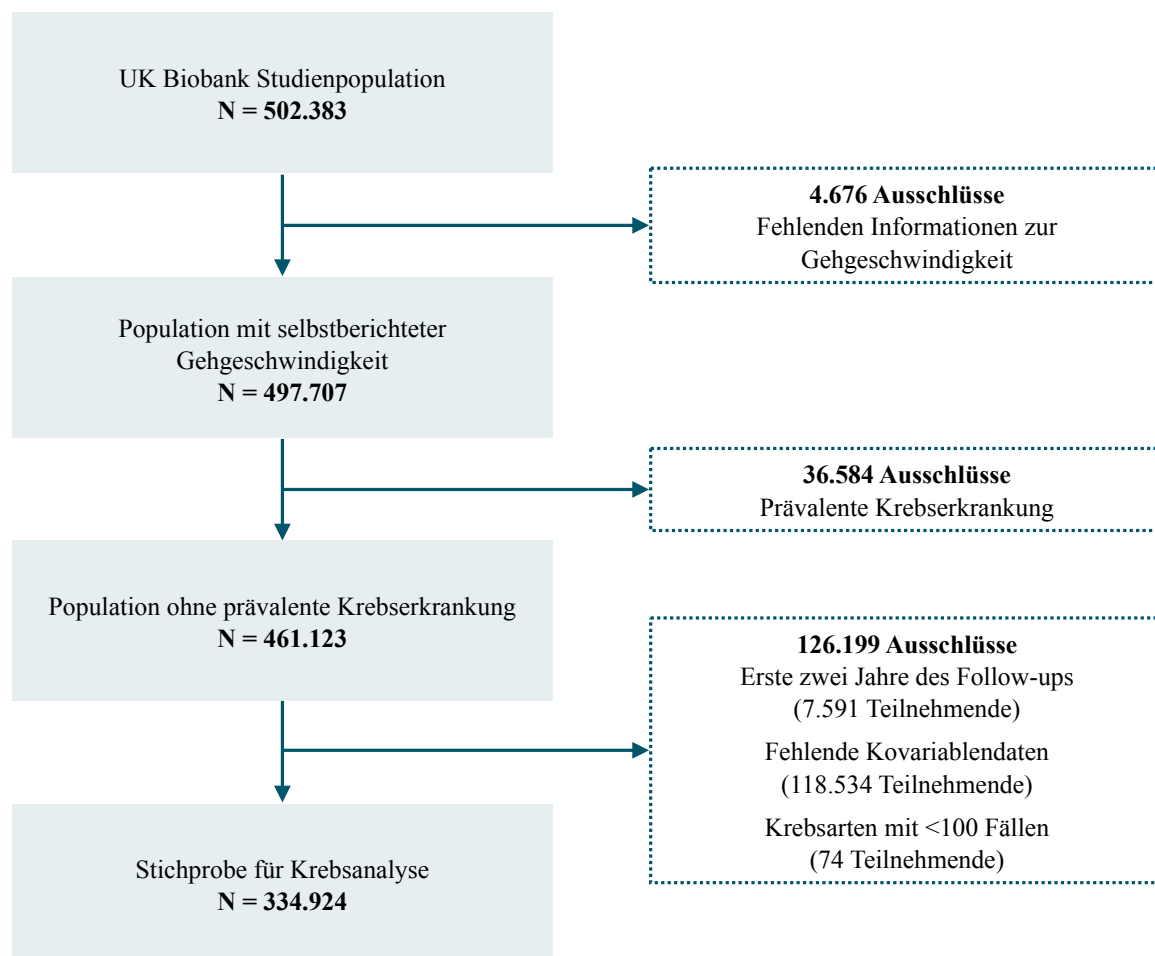


Abbildung 6. Zusammensetzung der Studienpopulation von Projekt 3

5.3 Ergebnisse

Die vorliegende Studie untersuchte das Krebsrisiko von 334.924 Teilnehmenden, wovon 51 % weiblich waren. Das Durchschnittsalter lag bei 56 Jahren (SD: ± 8). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 10,9 Jahre (Tabelle 7).

Die übliche Gehgeschwindigkeit korrelierte schwach positiv mit der körperlichen Aktivität beziehungsweise körperlichen Fitness (Spearman r_s für das Gehvolumen: $r_s = 0,10$; moderate körperliche Aktivität: $r_s = 0,10$; intensive körperliche Aktivität: $r_s = 0,20$; Greifkraft: $r_s = 0,11$), korrelierte jedoch stark positiv mit dem Gesundheitsstatus (Cramers $V = 0,30$) (Anhang A 25).

5.3.1 Gehgeschwindigkeit und Krebsrisiko

Vorliegend wurden 11.978 Krebsfälle bei Frauen und 15.867 bei Männern identifiziert, die insgesamt 28 verschiedene Krebsarten umfassten (Anhang A 26).

Die Gehgeschwindigkeit stand in einem inversen Zusammenhang mit fünf Krebsarten. So war im Vergleich zu einem langsamen Tempo eine zügige Gehgeschwindigkeit mit einem geringeren Risiko für Analkrebs (HR: 0,30; 95 % KI: 0,14, 0,63), hepatozelluläres Karzinom (HR: 0,39; 95 % KI: 0,23, 0,66), Karzinomen des Dünndarms (HR: 0,46; 95 % KI: 0,24, 0,87), der Schilddrüse (HR: 0,50; 95 % KI: 0,29, 0,86) sowie der Lunge (HR: 0,60; 95 % KI: 0,51, 0,70) verbunden. Ein tendenziell geringeres Risiko wurde zudem für Lippen-, Mundhöhlen- und Pharynxkrebs sowie für Brustkrebs beobachtet; diese Zusammenhänge waren jedoch nicht statistisch signifikant. Umgekehrt war eine zügige gegenüber einer langsamen Gehgeschwindigkeit positiv mit dem Magenkrebsrisiko (nicht kardial) verbunden (HR: 2,81; 95 % KI: 1,19, 6,62) und, wenn auch nicht statistisch signifikant, mit dem Prostatakrebsrisiko (HR: 1,10; 95 % KI: 0,98, 1,24) (Abbildung 7).

Die Gehgeschwindigkeit interagierte nur minimal mit dem wöchentlichen MVPA-Volumen, dem wöchentlichen Gehvolumen oder kardiometabolischen Erkrankungen. Dabei konnte insbesondere eine Tendenz zu einem inversen Zusammenhang zwischen einer zügigen Gehgeschwindigkeit und Analkrebs festgestellt werden, welcher sich mit höheren Werten an MVPA allmählich abschwächte. Die inverse Assoziation zwischen einer zügigen Gehgeschwindigkeit und Schilddrüsenkrebs nahm mit höheren Werten für MVPA sowie für das Gehvolumen zu (Abbildung 8, Anhang A 27). Darüber hinaus bestand bei denjenigen Teilnehmenden, die keine kardiometabolische Erkrankung hatten, ein inverser Zusammenhang mit Dünndarmkrebs und bei denjenigen mit einer solchen Erkrankung mit proximalen Kolonkrebs (Anhang A 28).

Tabelle 7. Populationscharakteristika der UK Biobank Gesamtkohorte

| Charakteristik | Frauen N (%) / Mittelwert (SD) | Männer N (%) / Mittelwert (SD) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| N | 171.275 | 163.649 |
| Alter bei Einschluss (Jahre) | 55,6 (8,0) | 56,3 (8,2) |
| Alter bei Austritt (Jahre) | 66,4 (8,0) | 66,9 (8,1) |
| Übliche Gehgeschwindigkeit | | |
| <i>Langsam (weniger als 4,8 km/h)</i> | 11.025 (6%) | 10.294 (6%) |
| <i>Durchschnittlich (4,8 bis 6,4 km/h)</i> | 87.619 (51%) | 83.777 (51%) |
| <i>Zügig (mehr als 6,4 km/h)</i> | 72.631 (42%) | 69.578 (43%) |
| Townsend Deprivationsindex | -1,5 (3,0) | -1,5 (3,0) |
| Bildungsniveau | | |
| <i>College oder Universitätsabschluss</i> | 61.114 (36%) | 61.720 (38%) |
| <i>A levels/AS levels oder Äquivalent; NVQ</i> | 38.793 (23%) | 40.116 (25%) |
| <i>oder HND oder HNC oder Äquivalent,</i> | | |
| <i>Andere berufliche Ausbildung</i> | | |
| <i>O levels/GCSEs oder Äquivalent, CSEs</i> | 49.169 (29%) | 39.364 (24%) |
| <i>oder Äquivalent</i> | | |
| <i>Keines der genannten</i> | 22.199 (13%) | 22.449 (14%) |
| Körpergröße (cm) | 162,8 (6,3) | 176,0 (6,8) |
| Body-Mass-Index (kg/m²) | 26,8 (5,0) | 27,7 (4,1) |
| MVPA-Volumen (MET-Stunden/Woche) | 25,1 (30,2) | 29,0 (36,3) |
| Gehvolumen (MET-Stunden/Woche) | 17,3 (17,7) | 17,3 (18,2) |
| Greifkraft (kg) | 25,5 (6,3) | 42,2 (8,9) |
| Sitzendes Verhalten (Stunden) | 4,0 (2,3) | 5,0 (2,7) |
| Ernährungsindex | 3,9 (1,2) | 3,3 (1,4) |
| Raucherstatus | | |
| <i>Nie</i> | 103.753 (61%) | 82.929 (51%) |
| <i>Ehemals</i> | 53.632 (31%) | 61.858 (38%) |
| <i>Gegenwärtig</i> | 13.890 (8%) | 18.862 (12%) |
| Alkoholkonsumstatus | | |
| <i>Nie</i> | 8.576 (5%) | 3.856 (2%) |
| <i>Ehemals</i> | 5.557 (3%) | 5.127 (3%) |
| <i>Gegenwärtig</i> | 157.142 (92%) | 154.666 (95%) |
| Familiengeschichte Krebs | | |
| <i>Nein</i> | 131.827 (77%) | 123.840 (76%) |
| <i>Ja</i> | 39.448 (23%) | 39.809 (24%) |
| Kardiometabolische Erkrankung | | |
| <i>Nein</i> | 159.169 (93%) | 139.500 (85%) |
| <i>Ja</i> | 12.106 (7%) | 24.149 (15%) |

A: Advanced; AS: Advanced Subsidiary; CSE: Certificate of Secondary Education; GCSE: General Certificate of Education; HNC: Higher National Certificate; HND: Higher National Diploma; MET: Metabolisches Äquivalent; MVPA: Moderate bis intensive körperliche Aktivität; NVQ: National Vocational Qualification; O: Ordinary; SD: Standardabweichung.

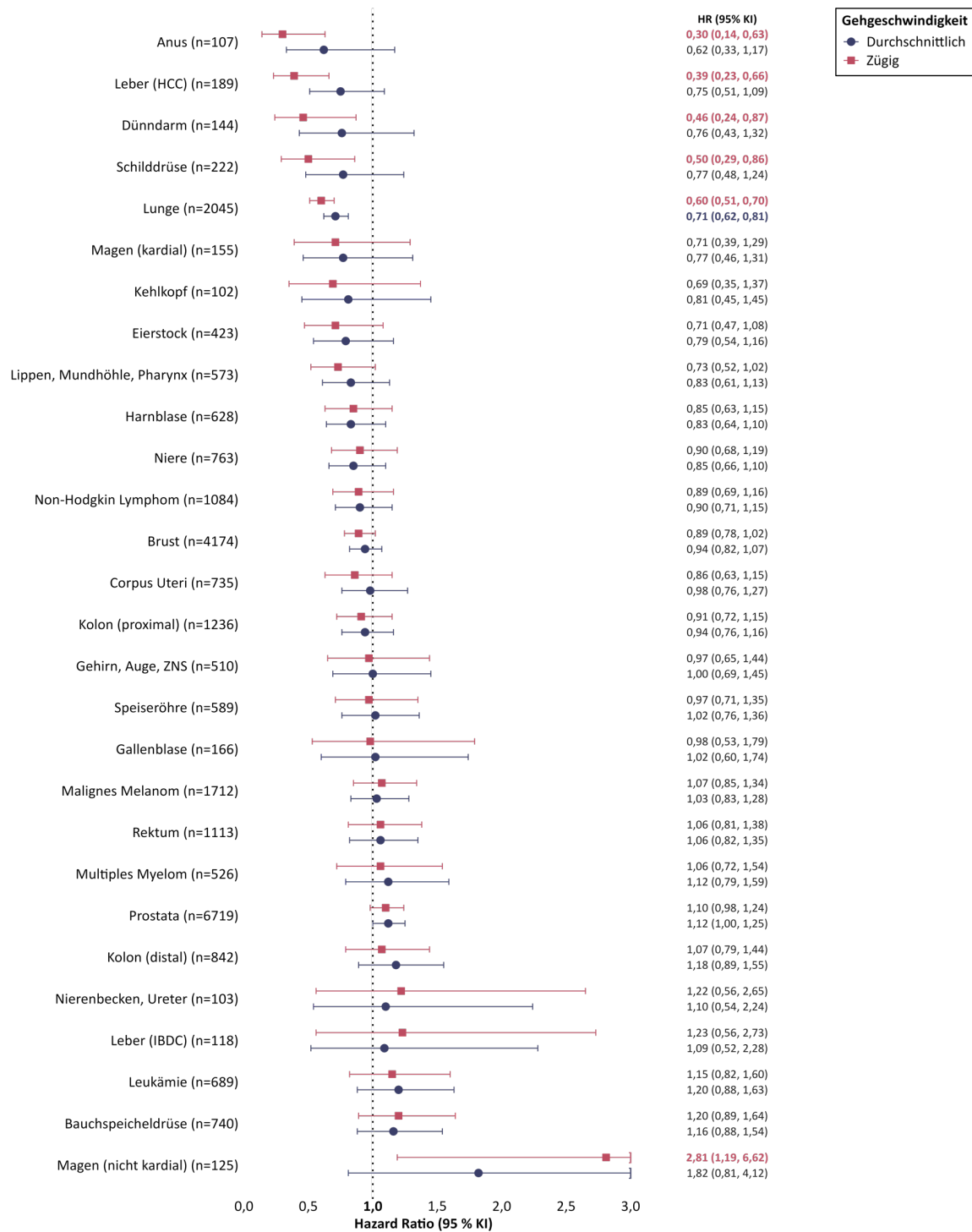


Abbildung 7. Übliche Gehgeschwindigkeit und das Risiko für 28 Krebsarten

Hazard Ratios (HR) und 95 % Konfidenzintervalle (KI) für eine durchschnittliche gleichmäßige Geschwindigkeit und zügige Geschwindigkeit gegenüber einer langsamen Geschwindigkeit. HCC: Hepatozelluläres Karzinom; IBDC: Intrahepatisches Gallengangskarzinom; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Anmerkung: Die Proportional-Hazards-Annahme war für das Rektumkarzinom verletzt.

5.3.2 Sensitivitätsanalysen

Es wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der präsentierten Ergebnisse zu untersuchen. Nach Ausschluss der ersten fünf Jahre der Nachbeobachtung (10.131 Ausschlüsse) blieben die Ergebnisse grundsätzlich konsistent. Es zeigte sich jedoch, dass die Gehgeschwindigkeit zusätzlich mit dem Risiko für proximalen Kolonkrebs invers assoziiert war (Anhang A 29). Die Ergebnisse waren im Allgemeinen ebenfalls getrennt nach Geschlechtern konsistent, mit Ausnahme von Speiseröhrenkrebs, für den bei Frauen ein inverser Zusammenhang mit der Gehgeschwindigkeit festgestellt wurde (Anhang A 30 und A 31). Der Lungenkrebs war über alle Altersgruppen hinweg durchgängig invers mit der Gehgeschwindigkeit assoziiert. Weitere Vergleiche waren aufgrund der teils sehr geringen Fallzahlen nur begrenzt möglich. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass bei den unter 60-Jährigen frauenspezifische Krebserkrankungen tendenziell invers mit der Gehgeschwindigkeit assoziiert waren (Anhang A 32). Unter einer ausschließlichen Betrachtung von Niemals-Rauchern wurden die Ergebnisse abgeschwächt und waren mit Ausnahme für das Risiko von hepatozellulärem Karzinom nicht mehr statistisch signifikant (Anhang A 33). Das Ersetzen des Raucherstatus durch die Rauchintensität änderte nichts an den Ergebnissen für Lungenkrebs (Anhang A 34). Die Gehgeschwindigkeit war nicht mit dem negativen Kontrollendpunkt assoziiert (Anhang A 35). Unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche blieben nur der Analkrebs (p-adjustiert = 0,014), das hepatozelluläre Karzinom (p-adjustiert = 0,007) sowie der Lungenkrebs (p-adjustiert < 0,001) statistisch signifikant assoziiert (Anhang A 36).

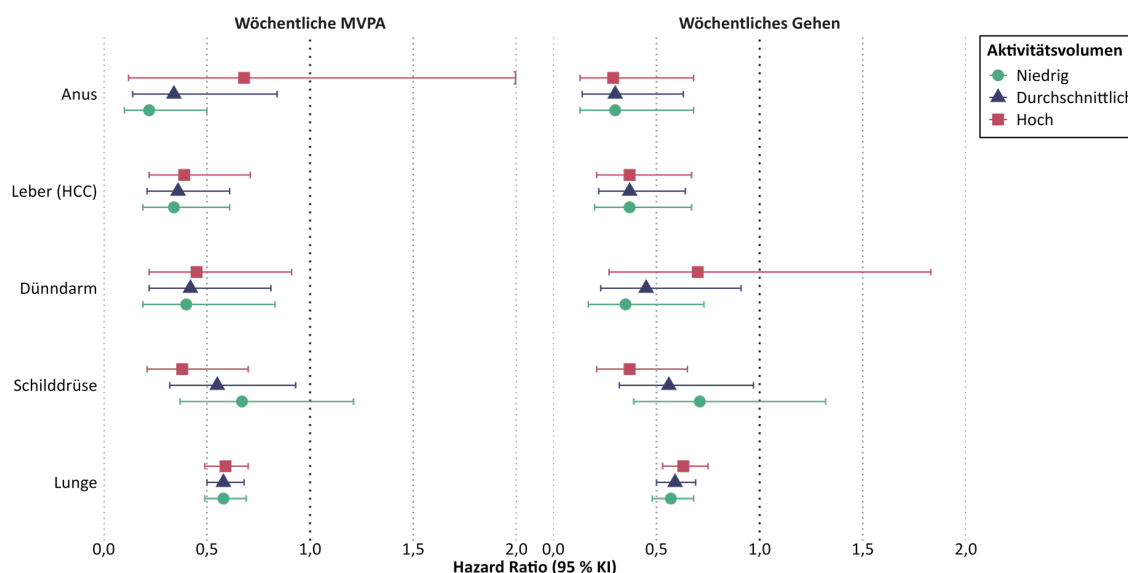


Abbildung 8. Hazard Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für Krebsarten in inversem Zusammenhang mit zügigem Gehen, stratifiziert nach MVPA- und Gehvolumen

HCC: Hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall; MVPA: Moderate bis intensive körperliche Aktivität.

5.4 Diskussion

Im dritten Dissertationsprojekt wurde der Zusammenhang zwischen der Gehgeschwindigkeit und 28 verschiedenen Krebsarten in einer großen Kohorte von Männern und Frauen untersucht. Es zeigte sich, dass eine zügige Gehgeschwindigkeit mit einem geringeren Risiko für fünf Krebsarten verbunden war, darunter Anal-, Leberzell-, Dünndarm-, Schilddrüsen- und Lungenkrebs. Diese Studie deutet somit darauf hin, dass die selbst eingeschätzte Gehgeschwindigkeit eine wichtige Gesundheitsdeterminante darstellen könnte und erweitert damit frühere Forschungsergebnisse, die diesen Faktor mit allgemeiner und spezifischer Mortalität,^{114,118-124} kardiovaskulären^{125,126} sowie kardiometabolischen Endpunkten^{124,127-130} und der Telomerlänge¹³¹ in Verbindung brachten. Darüber hinaus wurde die Gehgeschwindigkeit vorliegend mit mehr einzelnen Krebsarten in Verbindung gesetzt, als derzeit in den internationalen Richtlinien für körperliche Aktivität aufgeführt sind.⁷¹ Aus diesem Grund trägt diese Arbeit möglicherweise zu der Liste derjenigen Krebsarten bei, die potenziell mit körperlicher Aktivität zusammenhängen.

5.4.1 Vergleich zur bisherigen Literatur

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten ein geringeres Lungenkrebsrisiko bei erhöhter Gehgeschwindigkeit. Dies deckt sich mit früheren Beobachtungsstudien, die eine zügige Gehgeschwindigkeit mit einem geringeren Lungenkrebsrisiko bei Männern in Verbindung brachten.¹¹⁴ Zudem senkt eine verbesserte kardiovaskuläre Fitness – die möglicherweise mit zügigem Gehen vergleichbar ist¹³² – das Lungenkrebsrisiko.¹³³ Des Weiteren spiegeln die Ergebnisse vorherige Erkenntnisse aus einer Mendelschen Randomisierungsstudie wider, die einen inversen Zusammenhang zwischen genetisch vorhergesagter Gehgeschwindigkeit und Lungenkrebs zeigte.¹²⁴ Entgegen anfänglicher Bedenken, dass Tabakkonsum die Lungenkrebsassoziationen verzerren könnte,¹⁰¹ zeigten die hierfür durchgeführten Sensitivitätsanalysen nur minimale Restverfälschung. Die Ergebnisse für Lungenkrebs blieben im Wesentlichen unverändert, wenn man die Intensität des Rauchens anstelle des Raucherstatus berücksichtigte. Außerdem erschien die Assoziation bei Niemals-Rauchern zwar schwächer, was möglicherweise auf eine geringere statistische Aussagekraft zurückzuführen ist, da nur 301 Lungenkrebsfälle vorlagen, die Richtungsabhängigkeit der Beziehung blieb jedoch bestehen.

Es zeigte sich, dass eine höhere Gehgeschwindigkeit mit einem geringeren Risiko für hepatozelluläres Karzinom verbunden war, was selbst nach Berücksichtigung der körperlichen Aktivität mit früheren Untersuchungen bei Erwachsenen in den USA übereinstimmt.¹³⁴ Grundsätzlich ist es denkbar, dass zügiges Gehen das Leberkrebsrisiko verringern könnte,

indem es Risikofaktoren wie die nichtalkoholische Fettlebererkrankung durch einen verbesserten Leberstoffwechsel abschwächt.¹³⁵

Wer zügig ging, hatte außerdem ein geringeres Risiko für Analkrebs. Dies stellt angesichts der Seltenheit dieser Krebsart und der grundsätzlich stärkeren Assoziation mit Virus- und Autoimmunerkrankungen ein eher unerwartetes Ergebnis dar.¹³⁶ Darüber hinaus wiesen die vorliegenden Ergebnisse auf eine inverse Tendenz hinsichtlich des Kolonkarzinomrisikos hin, was in den präsentierten Sensitivitätsanalysen statistische Signifikanz erreichte. Dies stimmt mit dem nachgewiesenen inversen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Kolonkrebs überein,¹⁰¹ wobei auch Aktivitäten mit geringerer Intensität, wie beispielsweise Gehen¹³⁷, sowie die kardiorespiratorische Fitness¹³⁸ einen gesundheitsfördernden Einfluss haben.

Des Weiteren wurde ein inverser Zusammenhang zwischen der Gehgeschwindigkeit und Krebserkrankungen des Dünndarms und der Schilddrüse sowie in stratifizierten Analysen für kombinierten Lippen-, Mundhöhlen- und Pharynxkrebs sowie für Speiseröhrenkrebs gefunden. Während Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachens in der Regel mit Alkohol- und Tabakkonsum assoziiert werden,¹³⁹ ist ihr Zusammenhang mit der Gehgeschwindigkeit oder körperlicher Aktivität weniger ausgiebig untersucht. Selbiges gilt für die Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und Schilddrüsenkrebs, obwohl hierzu zumindest Hinweise auf einen inversen Zusammenhang mit dem täglichen Gehvolumen vorliegen.¹⁴⁰ Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse wurden in Hinblick auf Dünndarmkrebs gezeigt.^{5,141} Es lässt sich somit festhalten, dass aufgrund der begrenzten Literatur die präsentierten Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Die Gehgeschwindigkeit war positiv mit nicht-kardialen Magenkrebs assoziiert. In Anbetracht der breiten KI und der Inkonsistenzen zwischen den Sensitivitätsanalysen ist dieses Ergebnis jedoch nicht als robust und zuverlässig zu bewerten. Darüber hinaus lag ein suggestiv erhöhtes Prostatakrebsrisiko bei höherer Gehgeschwindigkeit vor, was durch eine frühere Beobachtungsstudie in der UK Biobank¹¹⁴ und Untersuchungen zur kardiorespiratorischen Fitness^{142,143} bestätigt wird. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind zwar unklar, aber gesundheitsbewusste Männer, die oft auch schneller gehen, nehmen möglicherweise häufiger an Krebsvorsorgeuntersuchungen teil, was nachgewiesenermaßen bei fitten Männern zu höheren Prostatakrebs-Erkennungsraten führt. Hier ist somit eher von einem Detektionsbias, anstatt von einem direkten kausalen Zusammenhang auszugehen.¹⁴²

5.4.2 Biologische Mechanismen

Eine höhere Gehgeschwindigkeit ist grundsätzlich mit einer besseren allgemeinen Gesundheit und Vitalität verbunden.^{144,145} Darüber hinaus könnte sie über eine Verringerung an chronischen, niedrigschwelligen Entzündungen und einer Verbesserung der Insulinresistenz mit einem geringeren Krebsrisiko verbunden sein. Dies gilt insbesondere hinsichtlich Darm-, Magen- und Speiseröhrenkrebs,¹⁰¹ aber auch für Mundhöhlenkrebs.¹⁴⁶ Tatsächlich haben frühere Studien ergeben, dass die Gehgeschwindigkeit in einem inversen Verhältnis zu Entzündungsmarkern wie C-reaktivem Protein, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor alpha steht.¹⁴⁷ Außerdem verbessert ein zügiges Gehen auch die Insulinsensitivität.¹⁴⁸ Darüber hinaus ist es denkbar, dass eine schnellere Gehgeschwindigkeit das Risiko für gastrointestinale Tumore senkt, indem sie die Zusammensetzung des Darmmikrobioms verbessert,¹⁴⁹ was mit der Entstehung von Magenkrebs in Verbindung gebracht wurde.¹⁵⁰ Schließlich könnte die Aufrechterhaltung der Telomerlänge, die bei vielen Krebsarten von entscheidender Bedeutung ist,¹⁵¹ ein weiterer Mechanismus sein, auf den sich die Gehgeschwindigkeit positiv auswirkt, da zügig gehende Personen längere Telomere aufweisen.¹²²

5.4.3 Implikationen für Forschung und Prävention

Bei der Betrachtung der Studienergebnisse ist zu erwähnen, dass inverse Assoziationen für einige, aber nicht für alle Krebsarten, die mit körperlicher Aktivität zusammenhängen,⁷¹ gefunden wurden. Zwar konnten inverse Assoziationen für Karzinome des Darms, der Lunge und der Leber bestätigt werden, es wurden jedoch keine Assoziationen mit Brust-, Endometrium- oder Speiseröhrenkarzinomen identifiziert. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Gehgeschwindigkeit nicht ausschließlich ein Maß für körperliche Aktivität ist. Dementsprechend sah man auch Assoziationen mit weiteren, bisher nicht als assoziiert geltenden Krebsarten, was die Liste der mit körperlicher Aktivität zusammenhängenden Krebsarten möglicherweise erweitert. Alternativ könnte dies auch auf einen Einfluss der Gehgeschwindigkeit auf das Krebsrisiko hinweisen, der über die körperliche Aktivität allein hinausgeht. Künftige Forschungsarbeiten sind notwendig, um diese potenziell erweiterte Liste an Krebsarten zu untersuchen. Auch die zugrunde liegenden Mechanismen müssen noch geklärt werden. Abgesehen von den angesprochenen Wirkungspfaden, die mit dem Immunsystem und dem Darmmikrobiom zusammenhängen, könnte die Gehgeschwindigkeit durch eine erhöhte körperliche Fitness wirken, da eine höhere Gehgeschwindigkeit durch ein verbessertes muskuläres Gleichgewicht und verbesserte Kraft und Leistung erreicht wird sowie mit einer höheren energetischen Effizienz verbunden ist.¹⁵² Darüber hinaus könnten die Ergebnisse in

Bezug auf gastrointestinale Tumore darauf hindeuten, dass sich zügiges Gehen positiv auf die Darmgesundheit auswirken könnte, indem es die Darmmotilität verbessert.^{153,154} Die derzeitige Beweislage ist jedoch begrenzt und es sind weitere Studien erforderlich, welche die biologischen Mechanismen aufdecken, die dem zügigen Gehen zugrunde liegen. Dies ist von besonderer Bedeutung, um das Wechselspiel zwischen der Gehgeschwindigkeit, körperlicher Aktivität, Fitness und Krebs zu entschlüsseln.

Einige der vorliegend untersuchten Krebsarten treten eher selten auf, wie zum Beispiel Anal- oder Mundhöhlenkrebs, während andere, wie Darm- und Lungenkrebs, weit verbreitet sind, was sich auch in den vorliegenden Fallzahlen widerspiegelte. Daher könnte die selbst eingeschätzte Gehgeschwindigkeit für die öffentliche Gesundheit von Bedeutung sein, da sie aufgrund ihrer Einfachheit als klinisches Bewertungs- und Interventionsziel eine entscheidende Rolle bei der Unterstützung der Krebsprävention spielen könnte.

5.4.4 Stärken und Limitationen

Die Hauptstärke dieser Studie liegt in der neuartigen Erforschung des Zusammenhangs zwischen der Gehgeschwindigkeit und einer Vielzahl an bisher nicht untersuchten Krebsarten. Es wurde eine große Kohorte von Männern und Frauen analysiert, was eine hohe Fallzahl und statistische Aussagekraft gewährleistete. Die Validität der Endpunkte wurde durch die Verknüpfung mit stationären Krankenhausdaten untermauert, anstatt sich auf den selbstberichteten Krankheitsstatus zu verlassen.

Dennoch sind die folgenden Einschränkungen zu erwähnen. Vorliegend wurde sich auf die selbstberichtete Gehgeschwindigkeit verlassen, die zwar eine starke Korrelation mit gemessenen Geschwindigkeiten zeigte,¹¹⁵ möglicherweise jedoch nicht die tatsächliche Gehgeschwindigkeit der Teilnehmenden widerspiegelt. Außerdem führten teils kleine Fallzahlen für einige Krebsarten zu statistisch unpräzisen Ergebnissen. Des Weiteren ist reverse Kausalität ein potenzielles Problem, da die Gehgeschwindigkeit den subjektiven Gesundheitszustand widerspiegeln könnte, der möglicherweise durch eine nicht diagnostizierte Krankheit beeinflusst wird.

5.5 Schlussfolgerung

Das dritte Dissertationsprojekt deckte inverse Assoziationen zwischen der gewöhnlichen Gehgeschwindigkeit und dem Risiko für fünf Krebsarten auf, darunter Anal-, Leberzell-, Dünndarm-, Schilddrüsen- und Lungenkrebs. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die selbstberichtete gewöhnliche Gehgeschwindigkeit eine wertvolle Gesundheitsdeterminante darstellt, die erhebliche Auswirkungen auf die medizinische Praxis, das öffentliche Gesundheitswesen und die Forschung haben kann. Als einfache und dennoch informative Messgröße könnte sie zukünftig eine entscheidende Rolle bei der Unterstützung von Krebspräventionsmaßnahmen spielen.

6 Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und der Zusammenhang mit Adipositas und Diabetes in der NAKO Gesundheitsstudie

6.1 Einleitung

Die vorliegende Dissertationsarbeit hat bereits aufgezeigt, dass endogene zirkadiane Rhythmen eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des menschlichen Stoffwechsels und des metabolischen Gleichgewichts spielen. Diese Rhythmen werden durch den individuellen Tagesablauf beeinflusst, was durch persönliche Entscheidungen und Vorlieben geschehen kann, aber auch durch weniger beeinflussbare Faktoren, wie zum Beispiel berufliche Verpflichtungen.¹⁵⁵ In diesem Sinne kann zum Beispiel körperliche Aktivität in der Nacht die natürlichen Zyklen stören.¹⁵⁶ Auf der anderen Seite hat körperliche Aktivität jedoch auch das Potenzial, die molekulare zirkadiane Uhr zu synchronisieren.⁹⁶

Es wurde vorliegend bereits aufgeführt, dass gestörte Stoffwechselprozesse, die aus solchen zirkadianen Dysbalancen resultieren können, negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Dies gilt insbesondere auch für die metabolische Gesundheit. Beispielsweise zeigten vorangegangene Tierstudien, dass eine Störung des zirkadianen Rhythmus zu Adipositas, Hyperglykämie und Hypoinsulinämie führen kann.^{157,158} Ebenso liegen Hinweise beim Menschen vor, dass ein gestörter zirkadianer Rhythmus mit adversen kardiometabolischen Zuständen wie einer Gewichtszunahme, einer gestörten Glukosetoleranz, einer verminderten Insulinsensitivität und Diabetes in Verbindung steht.¹⁵⁹⁻¹⁶²

Betrachtet man die Frage nach einer potenziell optimalen Tageszeit von körperlicher Aktivität für Stoffwechselprozesse, so deutet die aktuelle Studienlage darauf hin, dass körperliche Aktivität im späteren Tagesverlauf besondere Vorteile mit sich bringt. In früheren Studien wurde relativ konsistent festgestellt, dass körperliche Aktivität am Nachmittag und Abend mit einem geringeren BMI⁷⁷ und einer verbesserten Blutglukoseregulation einhergeht.^{59,72,73,75,76,163} Bei Diabetikern geht körperliche Aktivität zu späteren Tageszeiten mit den niedrigsten Werten von HbA1c und einem geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher als zu anderen Tageszeiten.^{164,165} Umgekehrt wurde körperliche Aktivität in der Nacht mit einer erhöhten allgemeinen und kardiovaskulären Sterblichkeit in Verbindung gebracht.^{62,166} Die Forschung zu den Auswirkungen nächtlicher körperlicher Aktivität auf Stoffwechselstörungen ist jedoch noch begrenzt. Einzig eine kleinere Studie deutet darauf hin, dass ältere Teilnehmende, die nachts körperlich aktiv waren, eine größere Körpermasse und erhöhte Blutglukosewerte aufwiesen.⁷⁷

Um diese Forschungslücke zu schließen, wurden im letzten Dissertationsprojekt Daten der größten deutschen Gesundheitsstudie verwendet, um die mittels Akzelerometer gemessene körperliche Aktivität zu verschiedenen Tageszeiten, einschließlich der Nacht, im Zusammenhang mit den Krebsrisikofaktoren Adipositas und Diabetes zu untersuchen.

6.2 Material und Methoden

6.2.1 Studienpopulation und Datengrundlage

Die NAKO ist eine bevölkerungsbezogene prospektive Kohortenstudie, in der über 205.415 Männer und Frauen im Alter von 20 bis 69 Jahren in 18 Studienzentren in ganz Deutschland untersucht wurden, die sowohl städtische und industrialisierte Gebiete als auch ländliche Regionen abdecken. Die Teilnehmenden wurden nach dem Zufallsprinzip auf der Grundlage alters- und geschlechtsspezifischer Stichproben ausgewählt, wobei insgesamt 10.000 Teilnehmende in jeder 10-Jahres-Altersgruppe zwischen 20 und 39 Jahren und 26.667 Teilnehmende in jeder 10-Jahres-Altersgruppe zwischen 40 und 69 Jahren rekrutiert wurden. Die allgemeine Antwortrate der NAKO betrug 17 %. Die Basisuntersuchung fand zwischen 2014 und 2019 statt und umfasste Touchscreen-Fragebögen, Interviews, körperliche und funktionelle Messungen sowie die Entnahme von Biomaterial in allen Studienzentren. In einem erweiterten Untersuchungsprotokoll nahmen 70.005 Personen an einer Teilstudie mit Akzelerometriemessung teil.²⁴

Die NAKO wurde von den zuständigen lokalen Ethikkommissionen der Bundesländer, in denen sich die Studienzentren befanden, genehmigt und alle Teilnehmende gaben ihr schriftliches Einverständnis.²⁴ Diese Untersuchung fand unter dem Kennzeichen NAKO-763 statt.

Es wurden vorliegend Studienteilnehmende ausgeschlossen, die keine validen Akzelerometerdaten aufwiesen, die untergewichtig waren (BMI unter 18,5 kg/m²) und/oder bei denen Endpunktdaten fehlten, was schließlich zu einer Stichprobe von 61.114 Teilnehmenden für die Analyse führte (Abbildung 9).

6.2.2 Daten zur körperlichen Aktivität

In der NAKO wurde die körperliche Aktivität mit einem triaxialen ActiGraph (ActiGraph, Pensacola, FL, USA) gemessen. Konkret wurden die ActiGraph Modelle GT3X+, wGT3X+ und wGT3X-BT in verschiedenen Phasen der NAKO eingesetzt. Defekte Geräte des Typs GT3X+ und wGT3X+ wurden im Laufe der Zeit durch das neuere Modell wGT3X-BT ersetzt, die Basisuntersuchung der NAKO setzte jedoch hauptsächlich GT3X+ und wGT3X+ Geräte ein. Der GT3X+ verwendet einen dynamischen Bereich von $6 \pm g$ ($g = 9,81 \text{ m/s}^2$), während der wGT3X-BT einen dynamischen Bereich von $8 \pm g$ hat.¹⁶⁷ Die Geräte wurden auf 100 Hertz konfiguriert und die herstellerepezifischen Modi, der „Low-Power-Mode“ und der „SleepMode“, wurde in der NAKO deaktiviert, um die Anzahl der herstellerabhängigen Vorverarbeitungsschritte der Daten zu minimieren, wodurch zusätzlich die Transparenz und Reproduzierbarkeit der NAKO Akzelerometrie maximiert wurde.

Während des Besuchs im Studienzentrum wurde den Teilnehmenden das Gerät mit einem elastischen Band knapp oberhalb der rechten Hüfte auf der mittleren Axillarlinie befestigt, welches sie entweder über oder unter der Kleidung tragen konnten. Die Teilnehmenden wurden angewiesen, das Gerät kontinuierlich zu tragen und nur in der Sauna, beim Tauchen oder bei einem Wasserkontakt von mehr als 30 Minuten abzunehmen. Zudem wurde den Teilnehmenden mitgeteilt, dass sie während der Trageweche alle Aktivitäten wie gewohnt ausüben sollen. Der Aufzeichnungszeitraum begann am Tag nach dem Besuch des Studienzentrums und dauerte insgesamt sieben ganze Tage. Danach schickten die Teilnehmenden die Geräte in einem vorfrankierten Umschlag zurück an ihr Studienzentrum.

Die Datenverarbeitung der Rohdaten fand unter Nutzung des Hochleistungsrechners der Universität Regensburg statt und weitere Einzelheiten zu den Prozessierungsschritten sind an anderer Stelle veröffentlicht.¹⁶⁷ Aus diesen Rohdaten wurde die sogenannte Mittlere Amplitudenabweichung („Mean Amplitude Deviation“, MAD) berechnet, die sich aus dem Epochendurchschnitt der euklidischen Norm pro Zeitschritt abzüglich des Durchschnitts berechnet ($MAD = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |EN_i - \overline{EN}|$; $EN = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$). MAD wurde in der NAKO zu 15-Minuten-Intervallen aggregiert und ist ein zusammenfassendes Maß der Körperbeschleunigung, die in mg ausgedrückt wird und den Umfang an körperlicher Aktivität angibt. MAD ist somit grundsätzlich vergleichbar mit der in den Projekten 1 und 2 verwendeten ENMO, ist aber für Untersuchungen von hüftgetragenen Akzelerometern zu bevorzugen, da MAD weniger anfällig für Kalibrierungsfehler ist.^{168,169} Für die Analyse wurden vorliegend nur Teilnehmende berücksichtigt, die Daten für mindestens 16 Tragestunden pro Tag über den 24-Stunden-Zyklus für mehrere Tage aufwiesen, einschließlich mindestens eines gültigen Wochenendtages und zweier gültiger Wochentage (Abbildung 9).

In der vorliegenden Studie wurde der Zeitpunkt der körperlichen Aktivität untersucht, indem geschlechts- und altersstandardisierte Quantile der gesamten, zeitraumspezifischen körperlichen Aktivität ermittelt wurden. Um genau zu sein, wurden die Quantile der körperlichen Aktivität am Tag (06:00 bis 23:59 Uhr) und der körperlichen Aktivität in der Nacht (00:00 bis 05:59 Uhr) untersucht. Für eine detailliertere Analyse der körperlichen Aktivität während des Tages wurde dieser Zeitraum zudem in drei sechsstündige Segmente unterteilt, was mit der Vorgehensweise früherer Studien übereinstimmt: körperliche Aktivität morgens (06:00 bis 11:59 Uhr), nachmittags (12:00 bis 17:59 Uhr) und abends (18:00 bis 23:59 Uhr).^{76,165}

6.2.3 Adipositas und Diabetes

Diese Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt von körperlicher Aktivität und der Häufigkeit von Adipositas und Diabetes in der NAKO. Adipositas wurde definiert als ein gemessener BMI von $\geq 30,0$ kg/m² (berechnet durch die Division des gemessenen Körpergewichts in Kilogramm durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat). Die Körpergröße wurde mittels seca Stadiometer 274 auf 0,1 cm genau und das Gewicht mittels seca Body Composition Analyzer (mBCA) 515 auf 0,1 kg genau gemessen (seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland), wobei die Teilnehmenden ohne Schuhe und in Unterwäsche vermessen wurden.¹⁷⁰ Diabetes wurde durch selbstberichtete ärztliche Diagnosen einer Diabeteserkrankung beziehungsweise einem ermittelten HbA1c-Wert von $\geq 6,5$ % gemäß den Richtlinien der WHO¹⁷¹ definiert. Der Blutglukosewert wurde in der NAKO mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie bestimmt, wobei die entsprechenden Blutproben mit Ethylendiamintetraessigsäure entnommen wurden. Die vorliegende Untersuchung stützt sich auf HbA1c-Werte, die aus 12 der 18 NAKO-Studienzentren stammen, da diese im Zentrallabor in Greifswald gesammelt analysiert wurden und somit eine maximale Datenqualität gewährleisten. HbA1c-Werte über dem 99. Perzentil wurden nicht berücksichtigt, um Ausreißer auszuschließen.

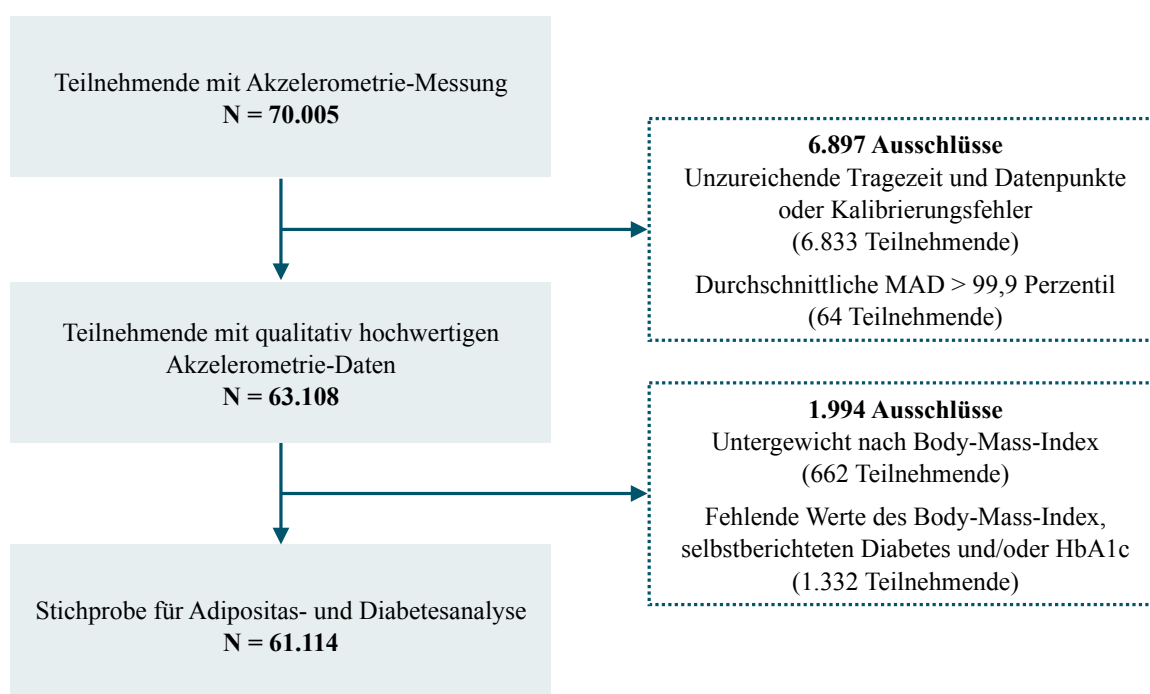


Abbildung 9. Zusammensetzung der Studienpopulation von Projekt 4

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MAD: Mittlere Amplitudenabweichung.

6.2.4 Kovariablen

Die Zusammenhänge zwischen der Tageszeit der körperlichen Aktivität und Adipositas und Diabetes wurden untersucht, indem für das Geschlecht, das Alter und die Studienregion (Südosten, Südwesten, Nordosten, Nordwesten, Westen und Mitteldeutschland sowie der Großraum Berlin) adjustiert wurde und außerdem das Bildungsniveau (noch in der Schule oder Ausbildung; Grund-, Haupt- oder Realschule; abgeschlossene Berufs- oder Betriebsausbildung; Hochschulreife mit Berufsabschluss; Universitätsabschluss oder Promotion), der Erwerbsstatus (erwerbstätig; arbeitslos; nicht erwerbstätig), riskanter Alkoholkonsum (ja/nein; nach dem „Alcohol Use Disorders Identification Test-C“), der Raucherstatus (nie; ehemals; gegenwärtig), die Häufigkeit von Nachtschichtarbeit (nie oder gelegentlich; regelmäßig oder immer) und die anhand von selbstberichteten üblichen Aufwach- und Schlafenszeiten berechnete Schlafdauer (≤ 7 Stunden; >7 bis <9 Stunden; ≥ 9 Stunden) berücksichtigt wurden.

6.2.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen umfassten Mittelwerte und SD sowie Spearman-Korrelationskoeffizienten für die körperliche Aktivität in allen Zeiträumen und den Gesamtdurchschnitt der Akzelerometrie (MAD). Die Spearman-Korrelation wurde verwendet, um die leicht rechtsschiefe Verteilung der Werte für die körperliche Aktivität zu berücksichtigen. Darüber hinaus wurden multivariable logistische Regressionsmodelle verwendet, um OR mit 95 % KI für geschlechts- und altersstandardisierte Quantile von körperlicher Aktivität und Adipositas und Diabetes zu schätzen. Die erste Analyse untersuchte die gesamte körperliche Aktivität am Tag und in der Nacht, die zweite konzentrierte sich auf die körperliche Aktivität am Tag in 6-Stunden-Zeiträumen sowie in der Nacht. Die körperliche Aktivität wurde für jeden Zeitraum in geschlechts- und altersstandardisierte Quantile eingeteilt, wobei das niedrigste Quantil stets als Referenzwert diente. Es wurden zwei Adjustierungssets verwendet: Modell 1 berücksichtigte das Geschlecht, das Alter und die Studienregion und Modell 2 berücksichtigte zusätzlich das Bildungsniveau, den Erwerbsstatus, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, die Häufigkeit der Nachtschichtarbeit und die Schlafdauer. Um die statistische Aussagekraft möglichst zu erhalten, wurden fehlende Kovariablendaten mittels fehlender Wert-Indikatoren behandelt.

Potenzielle zweiseitige Interaktionen zwischen körperlicher Aktivität am Tag und in der Nacht wurden sowohl auf multiplikativer als auch auf additiver Ebene bewertet, wobei letztere mit Hilfe des Relativen Exzessrisikos aufgrund von Interaktion (RERI) und der Delta-Methode ermittelt wurde.¹⁷² Darüber hinaus wurde das Signifikanzniveau der Einzeltests der

verschiedenen 6-Stunden-Zeitspannen mittels Bonferroni-Korrektur adjustiert. Es wurden p-Werte mithilfe des Likelihood-Ratio-Tests und auf einem statistischen Signifikanzniveau von 5 % geschätzt. Trend p-Werte wurden geschätzt, indem der quantilspezifische Medianwert der körperlichen Aktivität berechnet wurde und in einem semi-parametrischen Modell untersucht wurde. Um die Performanz der beiden Regressionsmodelle zu vergleichen, wurde das Anpassungsgütekriterium R^2 und das Akaike-Informationskriterium verwendet. Einflussreiche Beobachtungen wurden mithilfe des Cooks Abstands, studentisierten Residuen und Hebelwerten analysiert,¹⁷³ während die Linearitätsannahme mithilfe von Restricted Cubic Splines bewertet wurde, indem getestet wurde, ob der Koeffizient der zweiten und dritten Spline-Transformation gleich Null war.⁵²

In einer weiteren Analyse wurden die Auswirkungen des Austauschs von körperlicher Aktivität in einem bestimmten Zeitraum gegen Aktivität in einem anderen untersucht, wobei grundsätzlich der Methodik einer früheren Studie gefolgt wurde.¹⁷⁴ In Substitutionsmodellen wurden die Assoziationen zwischen der Umverteilung von 60 mg Aktivität am Morgen hinzu 60 mg Aktivität am Nachmittag beziehungsweise Abend auf die Häufigkeit von Adipositas und Diabetes quantifiziert. Zunächst wurden alle Aktivitätszeiträume am Tag (morgens, nachmittags, abends) durch eine Konstante von 60 geteilt, was ungefähr einer SD der Aktivität in jedem Zeitraum entsprach. Darüber hinaus wurden die Regressionsmodelle für die Nachmittags- und die Abendaktivität sowie für eine Variable, welche die gesamte Tagesaktivität darstellt (Summe der körperlichen Aktivität am Morgen, Nachmittag und Abend), gegenseitig adjustiert. Das OR der Zeiträume stellt somit die Assoziation dar, die sich ergibt, wenn eine Einheit an morgendlicher Aktivität (das heißt 60 mg) durch eine Einheit des jeweiligen Zeitraums ersetzt wird. Die Zeiträume wurden rotiert, um Substitutionsergebnisse für jeden Tageszeitraum zu erhalten. In den Substitutionsmodellen wurde die Nichtlinearität zwischen der körperlichen Aktivität pro Zeitraum und Adipositas und Diabetes entsprechend den Kapiteln 3 und 4 durch Verwendung von Restricted Cubic Splines mit vier Knoten bei den 5 %, 35 %, 65 % und 95 % Quantilen berücksichtigt.⁵² Dies wurde für die oben beschriebene Variable der gesamten Tagesaktivität sowie die körperliche Aktivität am Morgen vorgenommen, da hier der Test auf Nichtlinearität statistisch signifikant war.

Darüber hinaus wurden zusätzliche Analysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Erstens wurde die zeitraumspezifische körperliche Aktivität als kontinuierliche Messgröße modelliert, um den Verlauf der Assoziationen mit Adipositas und Diabetes zu untersuchen. Wenn hier die Linearitätsannahme verletzt war, wurden ebenfalls Restricted Cubic

Splines mit vier Knoten verwendet. Zweitens wurden die Analysen nach dem Erwerbsstatus stratifiziert, um einen möglichen Einfluss des Berufs auf das Aktivitätsniveau zu kontrollieren. Drittens wurden die Assoziationen unter den Teilnehmenden analysiert, die angaben, nicht regelmäßig in Nachtschichten zu arbeiten, um zu überprüfen, ob die nächtliche körperliche Aktivität durch Schichtarbeit beeinflusst wurde. Viertens wurde der BMI in dieser Studie grundsätzlich eher als Mediator, statt als Störfaktor, für den Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der körperlichen Aktivität und Diabetes bewertet.¹⁷⁵ Um den Einfluss der Körpermasse in einer zusätzlichen Analyse dennoch zu untersuchen, wurde der BMI als Kovariable in das Modell aufgenommen. Fünftens wurden multivariable lineare Regressionsmodelle durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der körperlichen Aktivität und dem BMI sowie der HbA1c-Konzentration zu bewerten. Schließlich wurden die Zeiträume um eine Stunde nach vorne beziehungsweise nach hinten verschoben, um die Robustheit der tageszeitspezifischen Assoziationen zu bewerten.

Alle Datenanalysen wurden mittels R 4.2.3 durchgeführt.⁵⁶ Restricted Cubic Splines wurden mit Hilfe des *rms*-Pakets modelliert.⁵⁵

6.3 Ergebnisse

Die untersuchte Studienpopulation ($N = 61.114$) hatte ein Durchschnittsalter von 50 Jahren ($SD: \pm 13$) und eine nahezu ausgewogene Geschlechterverteilung (52 % Frauen). Sie umfasste 10.380 (17 %) Personen mit Adipositas, 1.802 (3 %) Personen mit Diabetes und 1.741 (3 %) Personen mit beiden Erkrankungen. Die durchschnittliche Gesamtakzelerometrie betrug 19,9 mg ($SD: \pm 6,1$).

Die Basischarakteristika der Teilnehmenden wurden untersucht, um potenzielle Störfaktoren zu ermitteln. Teilnehmende mit einer höheren körperlichen Aktivität während des Tages hatten im Vergleich zu Personen mit geringerer körperlicher Tagesaktivität ein höheres Bildungsniveau, waren eher berufstätig und hatten eher noch nie geraucht, zeigten jedoch auch häufiger riskanten Alkoholkonsum. Im Gegensatz dazu hatten Teilnehmende mit einer höheren nächtlichen körperlichen Aktivität eher ein niedriges Bildungsniveau, schliefen weniger, arbeiteten häufiger im Schichtdienst und waren häufiger Raucher als Teilnehmende mit geringerer nächtlicher körperlicher Aktivität (Tabelle 8).

Die Tagesaktivität zeigte die stärkste Korrelation mit der Nachmittagsaktivität (Spearman $r_{sp} = 0,85$), während der Zusammenhang mit körperlicher Aktivität am Morgen ($r_{sp} = 0,72$) und am Abend ($r_{sp} = 0,63$) etwas geringer war. Die Korrelationen zwischen nächtlicher Aktivität und allen Tageszeitperioden waren minimal. Nachtaktivität korrelierte am stärksten mit Abendaktivität ($r_{sp} = 0,22$), während die Korrelation mit Morgen- ($r_{sp} = 0,03$) und Nachmittagsaktivität ($r_{sp} = 0,10$) sehr gering war (Anhang A 37).

Tabelle 8. Populationscharakteristika der NAKO Gesundheitsstudie nach geschlechts- und altersstandardisierten Quantilen von Tages- und Nachtaktivität

| Charakteristik | Tagesaktivität | | Nachtaktivität | |
|---|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | N (%) / Mittelwert (SD) | | N (%) / Mittelwert (SD) | |
| | Quantil 1 | Quantil 4 | Quantil 1 | Quantil 4 |
| N | 15.282 | 15.288 | 15.282 | 15.288 |
| Tagesaktivität (mg) | 294,8 (55,6) | 631,3 (109,5) | 433,5 (134,3) | 472,6 (147,3) |
| Nachtaktivität (mg) | 25,2 (19,6) | 29,9 (24,4) | 15,8 (1,4) | 48,9 (34,9) |
| Alter (Jahre) | 50,2 (12,5) | 50,1 (12,5) | 50,2 (12,5) | 50,1 (12,5) |
| Geschlecht | | | | |
| <i>Männer</i> | 7.354 (48%) | 7.356 (48%) | 7.354 (48%) | 7.356 (48%) |
| <i>Frauen</i> | 7.928 (52%) | 7.932 (52%) | 7.928 (52%) | 7.932 (52%) |
| Morgenaktivität (mg) | 96,7 (30,8) | 217,1 (79,3) | 149,3 (62,4) | 156,2 (75,9) |
| Nachmittagsaktivität (mg) | 125,2 (32,0) | 265,5 (69,9) | 185,9 (67,1) | 196,9 (70,1) |
| Abendaktivität (mg) | 72,9 (28,2) | 148,7 (68,5) | 98,3 (49,8) | 119,5 (60,3) |
| Bildungsniveau | | | | |
| <i>Noch in der Schule/Ausbildung</i> | 324 (2%) | 312 (2%) | 277 (2%) | 325 (2%) |
| <i>Grund-, Haupt-, Realschule</i> | 415 (3%) | 259 (2%) | 257 (2%) | 409 (3%) |
| <i>Berufs- oder Betriebsausbildung</i> | 4.111 (27%) | 3.677 (24%) | 3.497 (23%) | 4.310 (28%) |
| <i>Hochschulreife mit Berufsabschluss</i> | 1.944 (13%) | 1.815 (12%) | 1.873 (12%) | 2.047 (13%) |
| <i>Hochschulabschluss oder Promotion</i> | 7.326 (48%) | 8.227 (54%) | 8.387 (55%) | 7.113 (47%) |
| <i>Fehlend</i> | 1.162 (8%) | 998 (7%) | 991 (7%) | 1.084 (7%) |
| Erwerbsstatus | | | | |
| <i>Erwerbstätig</i> | 10.911 (71%) | 12.293 (80%) | 11.624 (76%) | 12.350 (81%) |
| <i>Arbeitslos</i> | 732 (5%) | 252 (2%) | 375 (3%) | 354 (2%) |
| <i>Nicht erwerbstätig</i> | 3.515 (23%) | 2.649 (17%) | 3.189 (21%) | 2.493 (16%) |
| <i>Fehlend</i> | 124 (1%) | 94 (1%) | 94 (1%) | 91 (1%) |
| Schlafdauer | | | | |
| <i>≤ 7 Stunden</i> | 3.215 (21%) | 3.634 (24%) | 1.836 (12%) | 5.226 (34%) |
| <i>>7 bis <9 Stunden</i> | 7.386 (48%) | 8.223 (54%) | 9.294 (61%) | 6.213 (41%) |
| <i>≥ 9 Stunden</i> | 2.840 (19%) | 1.821 (12%) | 2.592 (17%) | 1.901 (12%) |
| <i>Fehlend</i> | 1.841 (12%) | 1.610 (11%) | 1.560 (10%) | 1.948 (13%) |
| Nachtschichtarbeit | | | | |
| <i>Nie/gelegentlich</i> | 8.098 (53%) | 9.179 (60%) | 9.226 (60%) | 8.198 (54%) |
| <i>Regelmäßig/immer</i> | 631 (4%) | 608 (4%) | 201 (1%) | 1.452 (10%) |
| <i>Fehlend</i> | 6.553 (43%) | 5.501 (36%) | 5.855 (38%) | 5.638 (37%) |
| Riskanter Alkoholkonsum | | | | |
| <i>Nein</i> | 10.183 (67%) | 9.414 (62%) | 10.497 (69%) | 8.963 (59%) |
| <i>Ja</i> | 4.669 (31%) | 5.512 (36%) | 4.411 (29%) | 5.879 (39%) |
| <i>Fehlend</i> | 430 (3%) | 362 (2%) | 374 (2%) | 446 (3%) |
| Raucherstatus | | | | |
| <i>Nie</i> | 6.440 (42%) | 7.607 (50%) | 7.957 (52%) | 6.268 (41%) |
| <i>Ehemals</i> | 4.735 (31%) | 5.219 (34%) | 4.993 (33%) | 4.908 (32%) |
| <i>Gegenwärtig</i> | 3.717 (24%) | 2.128 (14%) | 1.982 (13%) | 3.697 (24%) |
| <i>Fehlend</i> | 390 (3%) | 334 (2%) | 350 (2%) | 415 (3%) |

mg: Milligravitationseinheit; SD: Standardabweichung.

6.3.1 Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Adipositas

Eine höhere Gesamtaktivität am Tag war durchschnittlich mit einer geringeren Häufigkeit von Adipositas assoziiert. Nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und Studienregion betrug das OR für Adipositas 0,22 (95 % KI: 0,21, 0,24) beim Vergleich des obersten mit dem untersten Quantil. Eine weitere Modellanpassung für Bildung, Erwerbsstatus, riskanten Alkoholkonsum, Raucherstatus, Nachtschichtarbeit und Schlafdauer hatte keinen Einfluss auf den Zusammenhang (Tabelle 9). Im Gegensatz dazu wurde eine höhere nächtliche körperliche Aktivität positiv mit Adipositas in Verbindung gebracht (OR: 1,61; 95 % KI: 1,52, 1,71). Eine zusätzliche Kontrolle für Bildung, Erwerbsstatus, riskanten Alkoholkonsum, Raucherstatus, Nachtschichtarbeit und Schlafdauer schwächte den Zusammenhang leicht ab (OR: 1,51; 95 % KI: 1,42, 1,61). Es konnte eine additive Interaktion zwischen körperlicher Aktivität am Tag und in der Nacht festgestellt werden (p-Wert für Interaktion < 0,001; Tabelle 9). Es zeigte sich, dass die mit hoher nächtlicher Aktivität verbundenen Schätzer erhöht blieben, jedoch durch das Niveau der Tagesaktivität abgeschwächt wurden (Anhang A 38). Bei der Modellierung der körperlichen Aktivität auf einer kontinuierlichen Skala wurden nichtlineare Beziehungen zwischen der körperlichen Aktivität am Tag und in der Nacht und Adipositas festgestellt (Anhang A 39).

Darüber hinaus waren alle individuellen Tageszeitperioden invers mit Adipositas assoziiert, fast in einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung und unabhängig von der Modellanpassung. Die stärksten Schätzer wurden für die Nachmittagsaktivität gefunden, zum Beispiel für Modell 2 mit einem OR von 0,36 (95 % KI: 0,33, 0,38), wenn das oberste mit dem untersten Quantil verglichen wurde. Die gleichzeitige Anpassung für einzelne Tageszeitperioden (anstelle der gesamten Tagesaktivität) erhöhte die Schätzer für die körperliche Aktivität in der Nacht etwas (Tabelle 10, Abbildung 10). Bei der Prüfung potenzieller multiplikativer Interaktionen zwischen den Zeiträumen sah man statistisch signifikante Interaktionen zwischen einigen Zeiträumen (Anhang A 40). So zeigte sich, dass eine hohe Abendaktivität die mit einer höheren Morgenaktivität verbundenen Schätzer leicht abschwächte (Anhang A 41). In ähnlicher Weise schwächte eine hohe Aktivität am Nachmittag die OR für Adipositas für eine hohe Morgenaktivität sowie für eine niedrige, aber nicht hohe, Abendaktivität ab (Anhang A 42). Die morgendliche Aktivität war linear invers mit Adipositas assoziiert, während die Aktivität am Nachmittag und am Abend nichtlineare inverse Assoziationen mit einer steileren Kurve im Vergleich zur morgendlichen Aktivität zeigte (Anhang A 43).

Tabelle 9. Körperliche Aktivität während des Tages und in der Nacht und die Häufigkeit von Adipositas und Diabetes

| Adipositas | | | | | |
|----------------------|-------|------------|------------|------------|------------|
| | | Modell 1 | | Modell 2 | |
| | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI | Odds Ratio | 95 % KI |
| Tagesaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 4.979 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 3.229 | 0,54 | 0,51, 0,57 | 0,54 | 0,51, 0,57 |
| 3. Quantil | 2.321 | 0,35 | 0,33, 0,37 | 0,35 | 0,33, 0,37 |
| 4. Quantil | 1.592 | 0,22 | 0,21, 0,24 | 0,22 | 0,21, 0,24 |
| p für Trend | | <0,001 | | <0,001 | |
| Nachtaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 2.620 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 2.942 | 1,23 | 1,16, 1,31 | 1,22 | 1,15, 1,30 |
| 3. Quantil | 3.265 | 1,44 | 1,36, 1,53 | 1,41 | 1,33, 1,50 |
| 4. Quantil | 3.294 | 1,61 | 1,52, 1,71 | 1,51 | 1,42, 1,61 |
| p für Trend | | <0,001 | | <0,001 | |
| p für Interaktion | | | | | |
| Multiplikative Skala | | 0,020 | | 0,075 | |
| Additive Skala | | <0,001 | | <0,001 | |

| Diabetes | | | | | |
|----------------------|-------|------------|------------|------------|------------|
| | | Modell 1 | | Modell 2 | |
| | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI | Odds Ratio | 95 % KI |
| Tagesaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 1.465 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 873 | 0,56 | 0,51, 0,61 | 0,60 | 0,54, 0,65 |
| 3. Quantil | 689 | 0,43 | 0,39, 0,47 | 0,47 | 0,42, 0,51 |
| 4. Quantil | 516 | 0,31 | 0,28, 0,35 | 0,34 | 0,31, 0,38 |
| p für Trend | | <0,001 | | <0,001 | |
| Nachtaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 781 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 899 | 1,21 | 1,09, 1,34 | 1,22 | 1,10, 1,35 |
| 3. Quantil | 927 | 1,27 | 1,15, 1,41 | 1,28 | 1,15, 1,42 |
| 4. Quantil | 936 | 1,39 | 1,25, 1,53 | 1,37 | 1,23, 1,52 |
| p für Trend | | <0,001 | | <0,001 | |
| p für Interaktion | | | | | |
| Multiplikative Skala | | 0,014 | | 0,013 | |
| Additive Skala | | 0,001 | | <0,001 | |

N = 61.114; KI: Konfidenzintervall.

Modell 1: Geschlecht, Alter und Studienregion;

Modell 2: Modell 1 + Bildungsniveau, Erwerbsstatus, riskanter Alkoholkonsum, Raucherstatus, Nachtschichtarbeit und Schlafdauer.

6.3.2 Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Diabetes

Eine hohe körperliche Aktivität am Tag war mit einer geringeren Häufigkeit von Diabetes verbunden (OR: 0,31; 95 % KI: 0,28, 0,35). Eine weitere Adjustierung für Bildung, Erwerbsstatus, riskanten Alkoholkonsum, Raucherstatus, Nachtschichtarbeit und Schlafdauer hatte kaum Einfluss auf den Zusammenhang (OR: 0,34; 95 % KI: 0,31, 0,38). Im Vergleich dazu war nächtliche körperliche Aktivität mit einem höheren Vorkommen von Diabetes verbunden (OR: 1,39; 95 % KI: 1,25, 1,53). Die Aufnahme von Bildung, Erwerbsstatus, riskanten Alkoholkonsum, Raucherstatus, Nachtschichtarbeit und Schlafdauer in das Modell hatte ebenfalls wenig Einfluss auf den Zusammenhang (OR: 1,37; 95 % KI: 1,23, 1,52). Es konnte eine Interaktion zwischen Tagesaktivität und Nachtaktivität für Diabetes festgestellt werden (p-Wert für multiplikative Interaktion = 0,013, p-Wert für additive Interaktion < 0,001; Tabelle 9). Es zeigte sich, dass der positive Zusammenhang für eine hohe nächtliche Aktivität durch hohe Tagesaktivität aufgehoben wurde (Anhang A 38). Auf einer kontinuierlichen Skala zeigten sowohl die körperliche Aktivität am Tag als auch in der Nacht nichtlineare Zusammenhänge mit Diabetes, die weitgehend mit den Ergebnissen für Adipositas übereinstimmten (Anhang A 39).

Eine höhere individuelle körperliche Aktivität am Tag war unabhängig vom genauen Tageszeitraum und der Modellanpassung mit einer geringeren Diabetes Häufigkeit verbunden. Allerdings waren die Schätzer etwas niedriger als für Adipositas (Tabelle 11, Abbildung 10). Es konnte eine statistisch signifikante multiplikative Interaktion zwischen morgendlicher und abendlicher Aktivität sowie zwischen nachmittäglicher und morgendlicher beziehungsweise abendlicher Aktivität festgestellt werden (Anhang A 40). Es zeigte sich, dass eine hohe Abendaktivität den Zusammenhang hinsichtlich einer höheren Morgenaktivität leicht abschwächte (Anhang A 44). In ähnlicher Weise schwächte eine hohe Nachmittagsaktivität die OR sowohl für körperliche Aktivität am Morgen als auch am Abend ab (Anhang A 45). Bei einer kontinuierlichen Modellierung zeigte die zeitraumsspezifische körperliche Aktivität nichtlineare Assoziationen mit Diabetes, mit steileren Verläufen für die körperliche Aktivität am Nachmittag und Abend im Vergleich zur Aktivität am Morgen (Anhang A 43).

Tabelle 10. Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Adipositas

| Aktivitätszeitraum | Modell 1 | | | Modell 2 | |
|-----------------------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI | Odds Ratio | 95 % KI |
| Morgenaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 4.092 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 3.088 | 0,83 | 0,79, 0,88 | 0,83 | 0,78, 0,88 |
| 3. Quantil | 2.757 | 0,84 | 0,79, 0,89 | 0,83 | 0,78, 0,88 |
| 4. Quantil | 2.184 | 0,74 | 0,69, 0,79 | 0,71 | 0,66, 0,76 |
| p für Trend | | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Nachmittagsaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 4.822 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 3.187 | 0,67 | 0,64, 0,71 | 0,67 | 0,64, 0,71 |
| 3. Quantil | 2.506 | 0,55 | 0,52, 0,59 | 0,54 | 0,51, 0,58 |
| 4. Quantil | 1.606 | 0,36 | 0,34, 0,39 | 0,36 | 0,33, 0,38 |
| p für Trend | | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Abendaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 4.497 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 3.314 | 0,75 | 0,71, 0,80 | 0,78 | 0,74, 0,83 |
| 3. Quantil | 2.565 | 0,60 | 0,56, 0,63 | 0,63 | 0,59, 0,67 |
| 4. Quantil | 1.745 | 0,42 | 0,39, 0,45 | 0,45 | 0,42, 0,48 |
| p für Trend | | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Nachtaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 2.620 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 2.942 | 1,25 | 1,18, 1,33 | 1,24 | 1,17, 1,32 |
| 3. Quantil | 3.265 | 1,50 | 1,42, 1,60 | 1,47 | 1,38, 1,56 |
| 4. Quantil | 3.294 | 1,69 | 1,59, 1,80 | 1,58 | 1,48, 1,68 |
| p für Trend | | < 0,001 | | < 0,001 | |

N = 61.114; KI: Konfidenzintervall.

Modell 1: Geschlecht, Alter und Studienregion.

Modell 2: Modell 1 + Bildungsniveau, Erwerbsstatus, riskanter Alkoholkonsum, Raucherstatus, Nachtschichtarbeit und Schlafdauer.

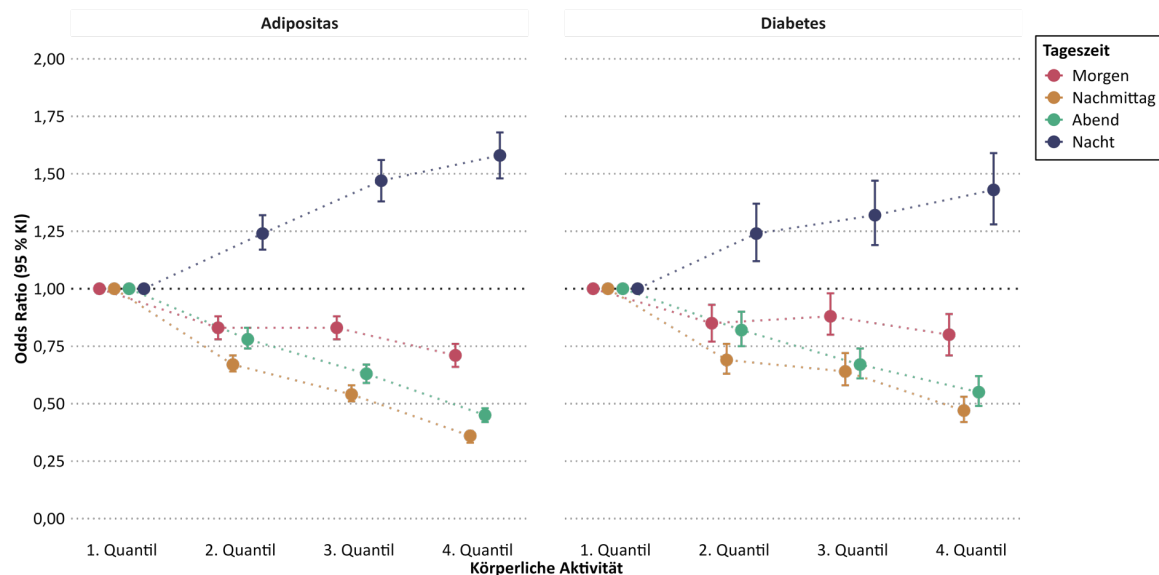


Abbildung 10. Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für die Tageszeit von körperlicher Aktivität und Adipositas und Diabetes

KI: Konfidenzintervall.

Anmerkung: Die Quantile sind tageszeitspezifisch.

Tabelle 11. Tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Diabetes

| Aktivitätszeitraum | Modell 1 | | Modell 2 | | |
|-----------------------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI | Odds Ratio | 95 % KI |
| Morgenaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 1.206 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 866 | 0,82 | 0,75, 0,90 | 0,85 | 0,77, 0,93 |
| 3. Quantil | 803 | 0,86 | 0,78, 0,96 | 0,88 | 0,80, 0,98 |
| 4. Quantil | 668 | 0,79 | 0,71, 0,88 | 0,80 | 0,71, 0,89 |
| p für Trend | | 0,001 | | < 0,001 | |
| Nachmittagsaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 1.432 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 861 | 0,67 | 0,61, 0,74 | 0,69 | 0,63, 0,76 |
| 3. Quantil | 739 | 0,63 | 0,57, 0,70 | 0,64 | 0,58, 0,72 |
| 4. Quantil | 511 | 0,46 | 0,41, 0,52 | 0,47 | 0,42, 0,53 |
| p für Trend | | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Abendaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 1.348 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 959 | 0,78 | 0,71, 0,85 | 0,82 | 0,75, 0,90 |
| 3. Quantil | 710 | 0,61 | 0,55, 0,68 | 0,67 | 0,61, 0,74 |
| 4. Quantil | 526 | 0,49 | 0,43, 0,55 | 0,55 | 0,49, 0,62 |
| p für Trend | | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Nachtaktivität | | | | | |
| 1. Quantil | 781 | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 899 | 1,23 | 1,11, 1,36 | 1,24 | 1,12, 1,37 |
| 3. Quantil | 927 | 1,32 | 1,20, 1,46 | 1,32 | 1,19, 1,47 |
| 4. Quantil | 936 | 1,45 | 1,31, 1,61 | 1,43 | 1,28, 1,59 |
| p für Trend | | < 0,001 | | < 0,001 | |

N = 61.114; KI: Konfidenzintervall.

Modell 1: Geschlecht, Alter und Studienregion;

Modell 2: Modell 1 + Bildungsniveau, Erwerbsstatus, riskanter Alkoholkonsum, Raucherstatus, Nachtschichtarbeit und Schlafdauer.

6.3.3 Substitutionsmodelle

Die Umverteilung einer Einheit an körperlicher Aktivität (60 mg) vom Morgen auf den Nachmittag oder Abend war mit einer geringeren Häufigkeit von Adipositas verbunden (zum Beispiel von morgens auf nachmittags, OR: 0,77; 95 % KI: 0,74, 0,80). Dahingegen war das Ersetzen von Nachmittagsaktivität durch Morgenaktivität nichtlinear positiv mit Adipositas assoziiert (OR: 1,47; 95 % KI: 1,31, 1,65). Es wurde jedoch kein Zusammenhang festgestellt, wenn Nachmittagsaktivität auf den Abend verlagert wurde. Auch das Ersetzen von Abend- durch Morgenaktivität wurde nichtlinear positiv mit Adipositas in Verbindung gebracht, während es keine Assoziation mit dem Ersetzen von Nachmittagsaktivität gab. Diese Substitutionsergebnisse waren konsistent in Bezug auf die Diabeteshäufigkeit. Zum Beispiel zeigte ein Ersetzen von körperlicher Aktivität am Nachmittag durch Morgenaktivität ein OR von 1,33 (95 % KI: 1,11, 1,60; Tabelle 12). Kontinuierliche OR und nichtlineare Zusammenhänge sind in Abbildung 11 dargestellt.

Tabelle 12. Umverteilung von körperlicher Aktivität von einer Zeitperiode zu einer anderen

| Umverteilung von | Adipositas | | Diabetes | |
|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | Odds Ratio | 95 % KI | Odds Ratio | 95 % KI |
| Morgenaktivität zu | | | | |
| <i>Aktivität am Nachmittag</i> | 0,77 | 0,74, 0,80 | 0,85 | 0,80, 0,91 |
| <i>Aktivität am Abend</i> | 0,77 | 0,74, 0,80 | 0,81 | 0,75, 0,87 |
| Nachmittagsaktivität zu | | | | |
| <i>Aktivität am Morgen</i> | 1,47 | 1,31, 1,65 | 1,33 | 1,11, 1,60 |
| <i>Aktivität am Abend</i> | 1,01 | 0,96, 1,06 | 0,95 | 0,88, 1,04 |
| Abendaktivität zu | | | | |
| <i>Aktivität am Morgen</i> | 1,46 | 1,30, 1,63 | 1,40 | 1,16, 1,68 |
| <i>Aktivität am Nachmittag</i> | 0,99 | 0,94, 1,04 | 1,05 | 0,96, 1,14 |

Modelle adjustiert für Geschlecht, Alter, Studienregion, Bildungsniveau, Erwerbsstatus, riskanten Alkoholkonsum, Raucherstatus, Nachtschichtarbeit, Schlafdauer, Gesamtaktivität am Tag und Aktivität in den jeweiligen Zeiträumen.

KI: Konfidenzintervall.

6.3.4 Zusätzliche Analysen

Die vorliegenden Analysen wurden darüber hinaus nach dem Erwerbsstatus stratifiziert, wobei die Ergebnisse grundsätzlich stabil blieben. Bei den Assoziationen zwischen dem Zeitpunkt der körperlichen Aktivität und Adipositas konnte kein bedeutsamer Unterschied zwischen dem Erwerbsstatus festgestellt werden; weder bei der nächtlichen körperlichen Aktivität (erwerbstätig: OR: 1,50; 95 % KI: 1,39, 1,62; arbeitslos: OR: 1,72; 95 % KI: 1,18, 2,51), noch für die körperliche Aktivität am Tag (zum Beispiel für Nachmittagsaktivität, erwerbstätig: OR: 0,39; 95 % KI: 0,36, 0,43; arbeitslos: OR: 0,34; 95 % KI: 0,22, 0,51) (Anhang A 46). In ähnlicher Weise ergaben sich weitgehend übereinstimmende Ergebnisse bezüglich Diabetes (Anhang A 47). Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen dem Tageszeitpunkt der körperlichen Aktivität und Adipositas sowie Diabetes nur bei den Teilnehmenden untersucht, die keine häufigen Nachtschichten angaben, und die Ergebnisse blieben stabil (Anhang A 48). Das Hinzufügen des BMI in das Modell schwächte die Diabetesassoziation etwas ab, aber die Ergebnisse blieben im Wesentlichen unverändert; lediglich eine höhere morgendliche Aktivität war nicht mehr statistisch signifikant mit Diabetes verbunden (Anhang A 49). Zudem wurden die Zusammenhänge zwischen dem Tageszeitpunkt der körperlichen Aktivität und dem BMI sowie der HbA1c-Konzentration betrachtet. Die Ergebnisse für den BMI stimmten weitgehend mit den Ergebnissen für Adipositas überein. Für den HbA1c-Wert war die Aktivität am Nachmittag invers und die Aktivität in der Nacht positiv assoziiert, während die Aktivität am Morgen beziehungsweise am Abend nicht mit der HbA1c-Konzentration assoziiert war (Anhang A 50). Begannen die Zeiträume eine Stunde früher, schwächte das die Assoziationen mit Adipositas und Diabetes leicht ab, außer für Abendaktivität, die eine stärkere inverse

Beziehung zeigte. Die Verschiebung der Zeiträume um eine Stunde nach hinten minderte die Assoziationen etwas und verstärkte die Assoziationen für Morgenaktivität (Anhang A 51).

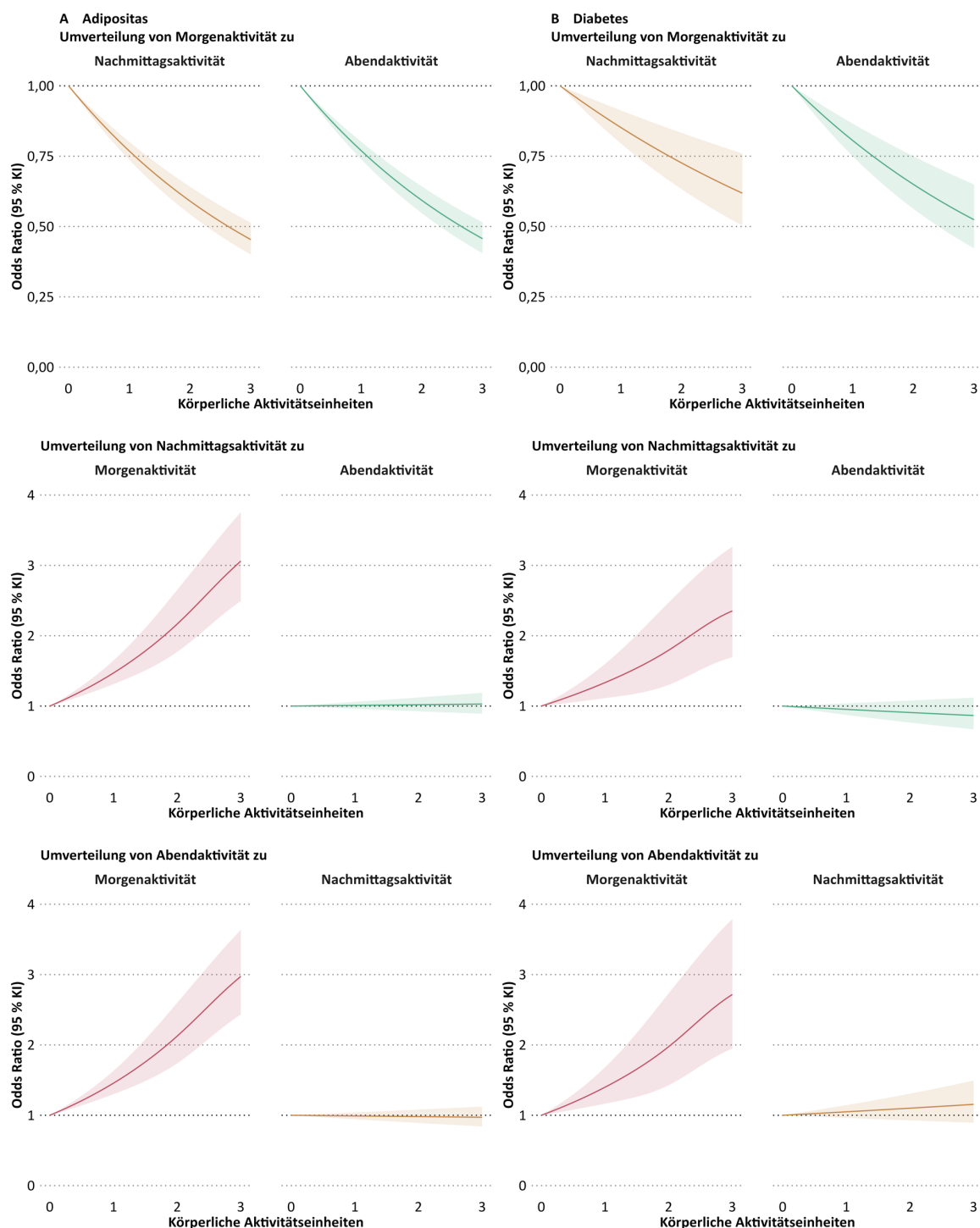


Abbildung 11. Kontinuierliche Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für eine Umverteilung von körperlicher Aktivität von einer Zeitperiode zu einer anderen für Adipositas (A) und Diabetes (B)

KI: Konfidenzintervall.

Anmerkung: Eine Einheit an körperlicher Aktivität entspricht einer Umverteilung von 60 mg.

6.4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass körperliche Aktivität am Nachmittag und am Abend stärker mit einem selteneren Auftreten von Adipositas und Diabetes verbunden ist als körperliche Aktivität morgens. Es ist jedoch von besonderer Bedeutung zu betonen, dass auch Morgenaktivität mit gesundheitlichen Vorteilen assoziiert war, sodass vorliegend keine Tageszeit vorrangig hervorzuheben ist. Im Gegensatz dazu war körperliche Aktivität in der Nacht jedoch mit einer erhöhten Häufigkeit von Adipositas und Diabetes assoziiert. Diese Ergebnisse blieben unabhängig vom Erwerbsstatus, der Schichtarbeit oder der Schlafdauer konsistent.

6.4.1 Vergleich zur bisherigen Literatur

Im Bereich der öffentlichen Gesundheit besteht allgemeiner Konsens darüber, dass körperliche Aktivität für die Gewichtsregulation und die Prävention von Adipositas besonders wichtig ist.^{176,177} Darüber hinaus ist ebenfalls belegt, dass körperliche Aktivität ein Schlüsselfaktor für die Diabetesprävention ist.⁷ In Übereinstimmung damit konnte vorliegend festgestellt werden, dass eine höhere körperliche Aktivität während des Tages mit einem selteneren Auftreten von Adipositas und Diabetes einherging. Darüber hinaus wurde die bestehende Literatur dahingehend erweitert, dass diese Assoziationen mit bestimmten Zeiträumen während des Tages untersucht wurden. Interventionsstudien zeigten übereinstimmend, dass Aktivität am Nachmittag oder Abend den Blutglukose-, Insulin- und Triglyzeridspiegel überzeugender verbessert als körperliche Aktivität zu anderen Tageszeiten.^{59,72,73,75-77,163} Diese Ergebnisse legen daher nahe, dass der spätere Tag die vielversprechendste Zeit ist, um metabolische Vorteile durch körperliche Aktivität zu erzielen. Die vorliegende Studie unterstützt diese Annahme, da die stärksten Effektschätzer für körperliche Aktivität am Nachmittag, gefolgt von körperlicher Aktivität am Abend, zu sehen waren. Darauf deuten auch die nichtlinearen kontinuierlichen Assoziationen zwischen dem Zeitpunkt der körperlichen Aktivität und Adipositas und Diabetes hin, da die Assoziationskurven für Nachmittags- und Abendaktivität steiler verliefen als für die Aktivität am Morgen. Obwohl die Substitutionsanalysen ein erhöhtes Vorkommen von Adipositas und Diabetes bei zunehmender morgendlicher körperlicher Aktivität ergaben, ist die Morgenaktivität möglicherweise nicht per se nachteilig. Vielmehr ging die Zunahme der morgendlichen Aktivität mit einer Abnahme der Aktivität am Nachmittag oder Abend einher. Daher könnte der positive Zusammenhang hinsichtlich der Aktivität am Morgen eher die Bedeutung der Aufrechterhaltung der Aktivität am späteren Tag widerspiegeln und weniger darauf hindeuten, dass die morgendliche Aktivität schädlich ist.

Darüber hinaus zeigten die durchgeführten Interaktionsanalysen, dass eine höhere Nachmittagsaktivität die Vorteile der Morgenaktivität teilweise aufhob, was möglicherweise auf einen Schwelleneffekt hinweist, bei dem ein hohes Maß an Aktivität am Nachmittag den relativen Nutzen der morgendlichen Aktivität verringert. Dies würde somit bedeuten, dass eine hohe körperliche Aktivität sowohl am Morgen als auch am Nachmittag ab einem bestimmten Punkt möglicherweise keine zusätzlichen Vorteile bringt. Dennoch ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass die präsentierten Ergebnisse den gesundheitsfördernden Einfluss einer höheren körperlichen Aktivität zu allen Tageszeiten widerspiegeln. Man kann somit nicht zu dem Schluss kommen, dass Aktivität am späteren Tag vorrangig anvisiert und befürwortet werden sollte.

Im Gegensatz dazu wiesen die vorliegend präsentierten Ergebnisse nachteilige Zusammenhänge zwischen nächtlicher körperlicher Aktivität und Adipositas sowie Diabetes auf. Soweit bekannt, ist dies die erste groß angelegte Studie, die das Niveau der körperlichen Aktivität während der Nachtstunden mit der metabolischen Gesundheit in Zusammenhang setzte. Dennoch stimmen die Ergebnisse mit einer kleineren Studie überein, an der 207 Personen im Alter von 60 bis 70 Jahren teilnahmen und die einen Anstieg des BMI um 3 % und des HbA1c-Wertes um 2 % bei höherer nächtlicher Aktivität (0 bis 5 Uhr) feststellte.⁷⁷

Häufiger als die nächtliche körperliche Aktivität wurde in der Vergangenheit die allgemeine individuelle Präferenz für Tageszeiten untersucht. So wird beispielsweise ein später Chronotyp (sogenannte „Nachteulen“) im Vergleich zu einem frühen Chronotyp (sogenannte „Lerchen“) mit höheren Blutglukosewerten und einer höheren Wahrscheinlichkeit an Diabetes zu erkranken¹⁷⁸ sowie mit einer schlechteren Blutzuckerregulation bei Menschen mit Diabetes in Verbindung gebracht.¹⁷⁹ Daher deuten die präsentierten Ergebnisse für die Nachtaktivität sowie der Erkenntnisstand bezüglich eines späten Chronotyps darauf hin, dass es sich negativ auf die metabolische Gesundheit auswirkt, wenn Menschen nachts aktiv sind. Anzumerken ist jedoch, dass späte Chronotypen nicht nur nachts aktiv sind, sondern auch abends aktiver sind. Da aber vorliegend ein inverser Zusammenhang zwischen Abendaktivität und Adipositas beziehungsweise Diabetes gefunden wurde, sind die vorliegenden Ergebnisse nicht zwingend vergleichbar mit den Erkenntnissen über Chronotypen. Zu Bedenken ist zudem, dass eine erhöhte nächtliche Aktivität auch auf Schlafstörungen zurückzuführen sein könnte, die bei adipösen und diabetischen Personen häufig auftreten,^{180,181} was für die vorliegende Studie auf reverse Kausalität hindeuten könnte. Nichtsdestoweniger zeigten die Schätzer eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für nächtliche Aktivität, wobei höhere Schätzer sowohl für leicht erhöhte

Aktivitätsniveaus – welche möglicherweise durch Schlafstörungen verursacht wurden – als auch für hohe Aktivitätsniveaus beobachtet wurden. Letztere reflektieren möglicherweise eher keine Schlafprobleme, da ein solches erhöhtes Aktivitätsniveau anhaltende Bewegungen wie zum Beispiel Gehen oder andere zielgerichtete Aktivitäten erfordert und weniger die sporadischen oder leichten Bewegungen, die typischerweise mit Schlafstörungen einhergehen. Es ist jedoch vorliegend nicht zu klären, welche Aktivitäten zu diesen höchsten nächtlichen Aktivitätswerten führten. Das Niveau des obersten Quantils der nächtlichen Aktivität deutet eher auf leichte Aktivitäten hin, die zwar über einen unruhigen oder gestörten Schlaf hinausgehen könnten, aber nicht unbedingt moderate oder intensive Aktivitäten umfassen.

Ferner wurden die Hauptergebnisse dieser Studie durch mehrere Sensitivitätsanalysen untermauert. So wurde eine potenzielle Synergie zwischen körperlicher Aktivität am Tag und in der Nacht durch Interaktionsanalysen untersucht. In Bezug auf Adipositas konnte eine negative Interaktion festgestellt werden. Das deutet darauf hin, dass, wenn auch nicht vollständig, eine höhere Tagesaktivität die nachteiligen Effekte von nächtlicher Aktivität abschwächt. Daher könnte eine Erhöhung der körperlichen Aktivität am Tag einige der gesundheitlichen Nachteile der nächtlichen Aktivität abmildern. In ähnlicher Weise bestand ein starker antagonistischer Zusammenhang zwischen Tages- und Nachtaktivität und Diabetes. Es zeigte sich, dass die erhöhte Diabeteswahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit nächtlicher körperlicher Aktivität durch ein hohes Maß an Aktivität während des Tages aufgehoben wurde. Somit könnte eine Erhöhung der körperlichen Aktivität am Tag unabhängig von der nächtlichen Aktivität die Diabetesprävention unterstützen. Darüber hinaus wurde der Einfluss vom Erwerbsstatus, der Nachtschichtarbeit und der Schlafdauer auf den Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt von körperlicher Aktivität und der metabolischen Gesundheit untersucht. Dies war von besonderer Bedeutung, da Nachtschichtarbeit und Schlafstörungen bekannte Faktoren sind, die zu Adipositas und Diabetes beitragen.¹⁵⁹ Dennoch änderte weder die Adjustierung für noch die Stratifizierung nach diesen Faktoren die Zusammenhänge, was letztlich die Robustheit der präsentierten Ergebnisse unterstreicht.

Schließlich wurde der Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt von körperlicher Aktivität und kontinuierlichen Messungen der Körpermasse sowie der Blutglukosekonzentration untersucht. Es zeigte sich, dass die BMI-Ergebnisse mit den Ergebnissen für Adipositas übereinstimmten. Daher gelten die Vorteile von Aktivität am Tag sowie die negative Beziehung im Zusammenhang mit nächtlicher Aktivität nicht nur für adipöse Individuen, sondern auch für Personen mit Übergewicht oder Normalgewicht. Hinsichtlich der Blutglukosewerte zeigte sich

jedoch, dass nur die nächtliche sowie die nachmittägliche Aktivität mit dem HbA1c-Wert in Verbindung standen. Somit könnten insbesondere diese Zeiträume für künftige Untersuchungen von Prädiabetes von Bedeutung sein.

Sicherlich sind Übergewicht und Adipositas mitunter die wichtigsten Risikofaktoren für Diabetes.¹⁸² Daher könnte die beobachtete geringere Häufigkeit von Diabetes schlicht auf dieselben Wirkungspfade von Adipositas zurückzuführen sein. Eine frühere Meta-Analyse zeigte in der Tat, dass der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Diabetes teilweise durch eine geringere Adipositas moderiert wurde.¹⁸³ Aufgrund des Querschnittsdesigns der vorliegenden Studie ist es letztlich nicht möglich, die Richtungsabhängigkeit der beobachteten Assoziationen zu entschlüsseln, allerdings konnte nur eine leichte Abschwächung der Zusammenhänge mit Diabetes beobachtet werden, wenn der BMI als zusätzliche Kovariable in das Regressionsmodell einfluss.

6.4.2 Biologische Mechanismen

Körperliche Aktivität kann sich positiv auf Übergewicht und Adipositas auswirken, indem sie günstige Veränderungen der Körperzusammensetzung herbeiführt und die körperliche Fitness verbessert.¹⁸⁴ Darüber hinaus könnte körperliche Aktivität zu einem geringeren Diabetesrisiko beitragen, indem sie die Glukoseaufnahme der Skelettmuskulatur erhöht und langfristig die Mitochondrienaktivität und -anzahl steigert.¹⁸⁵ Die biologischen Mechanismen, die mit der tageszeitlichen Verteilung von körperlichen Aktivität zusammenhängen, müssen jedoch noch aufgeklärt werden. Laborstudien mit Mausmodellen haben gezeigt, dass der Tageszeitpunkt körperlicher Aktivität ein Schlüsselfaktor für die Verstärkung der positiven Auswirkungen der Aktivität auf die Stoffwechselfunktion ist, denn beispielsweise sinken die Muskel- und Blutglukosespiegel nach körperlicher Aktivität in der frühen Aktivphase (das heißt morgens), nicht jedoch in der frühen Ruhephase (das heißt nachts).⁹⁴

Über die Tierstudien hinaus folgt die körperliche Leistungsfähigkeit und die damit verbundenen Stoffwechselprozesse beim Menschen einem zirkadianen Rhythmus, wobei Aktivität und Training am späteren Tag eher von Vorteil sind.⁹³ Ein späterer Tageszeitpunkt wird außerdem mit einer maximal ausgeprägten Mitochondrienfunktion im oxidativen Stoffwechsel der menschlichen Skelettmuskulatur in Verbindung gebracht.^{96,97} Darüber hinaus kann körperliche Aktivität am späteren Tag durch die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase zur metabolischen Gesundheit beitragen. Sowohl bei gesunden als auch bei prädiabetischen Personen ist die Plasmaglukose-Clearance nach einer ähnlichen Glukoseaufnahme am Morgen höher als am Abend.^{186,187} Dieses Phänomen ist nachweislich auf eine verringerte

Insulinsensitivität, vor allem im Muskel, und eine tageszeitabhängige Schwankung der Insulinsekretion zurückzuführen. Daher kann körperliche Aktivität am späteren Tag dazu beitragen, den erhöhten Glukosegehalt zu senken und die Blutzuckerregulation zu verbessern. Ob Menschen mit Diabetes ähnliche Schwankungen der Insulinsekretion und -sensitivität aufweisen, ist weniger gut erforscht, aber einige Studien zeigten umgekehrte Rhythmen mit der höchsten Insulinsensitivität am Abend, die sich während der Nacht verschlechterte und am Morgen am niedrigsten war.¹⁸⁸ Aus diesem Grund könnte körperliche Aktivität nach dem Abendessen die optimale Tageszeit für Diabetiker sein, um die Glukosespiegel über Nacht und zu Beginn des nächsten Tages zu verbessern.¹⁸⁹

Die Studienergebnisse ergaben zudem, dass eine hohe nächtliche körperliche Aktivität mit häufigerem Auftreten von Adipositas und Diabetes verbunden ist. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass körperliche Aktivität einer der wichtigsten *Zeitgeber* ist. Dies sind externe Reize, welche die interne zirkadiane Phase modifizieren, um sie an externe Umweltzyklen anzupassen.¹⁹⁰ Daher kann körperliche Aktivität zu ungewöhnlichen Zeiten – also beispielsweise nachts – zu einer Verschiebung des zirkadianen Rhythmus führen, was letztlich das Risiko von Adipositas und Diabetes erhöhen könnte. Tatsächlich zeigten experimentelle Studien zur Verschiebung des zirkadianen Rhythmus eine Verringerung von Leptin, eine Erhöhung des Glukosespiegels trotz erhöhten Insulins sowie eine Umkehrung des täglichen Cortisol-Rhythmus.^{162,191} Darüber hinaus könnten zusätzliche Faktoren wie beispielsweise eine nächtliche Lichtexposition und schlechte Schlafqualität zur Störung des zirkadianen Rhythmus und zur Zunahme von Adipositas beitragen.¹⁹² Im Gegensatz dazu könnte zeitlich angepasste Bewegung, die auf den individuellen zirkadianen Rhythmus abgestimmt ist, die gestörte zirkadiane Rhythmik wiederherstellen und auf diese Weise auch die Stoffwechselfunktionen verbessern.⁹⁶

6.4.3 Implikationen für Forschung und Gesellschaft

Die Bedeutung von körperlicher Aktivität für die Prävention von Adipositas und Diabetes ist allgemein bekannt. Dennoch nehmen körperliche Inaktivität¹⁹³, Adipositas¹⁹⁴ und Diabetes¹⁹⁵ weltweit zu; Tendenzen, die erhebliche Auswirkungen für die öffentliche Gesundheit und die wirtschaftliche Belastung haben.³⁴ Trotz des bekannten gesundheitlichen Nutzens von körperlicher Aktivität fördert der westliche Lebensstil eine sitzende Lebensweise und sozioökonomische Ungleichheiten beeinflussen die Domänen der körperlichen Aktivität. Individuelle Faktoren, wie beispielsweise Zeitmangel, können ebenfalls zu Bewegungsmangel beitragen.^{196,197} Aus diesem Grund ist es von besonderer Bedeutung, bisher wenig erforschte

Aspekte von körperlicher Aktivität zu untersuchen, wie beispielsweise den Einfluss des Tagesrhythmus auf die Gesundheit. Die Identifizierung von günstigen Zeitfenstern für körperliche Aktivität könnte Leitlinien für körperliche Aktivität in einem zunehmend herausfordernden Umfeld unterstützen. Das vierte Dissertationsprojekt zeigte, dass es nachteilig für die metabolische Gesundheit zu sein scheint, wenn die Teilnehmenden nachts aktiv waren, während sich ein verbessertes Gesundheitsprofil zeigte, wenn sie tagsüber aktiv waren. Mehrere biologische Signalpfade und zirkadiane Rhythmen könnten an diesem Zusammenhang beteiligt sein und die Hinweise mehrten sich, dass Aktivität zu einem späteren Zeitpunkt des Tages die Stoffwechselfunktion besonders unterstützen kann. Diese Studie trägt grundsätzlich zu diesen Erkenntnissen bei. Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass, unabhängig vom genauen Zeitpunkt, gesundheitliche Vorteile für eine höhere Aktivität während des Tages erkennbar waren. Weitere longitudinale Forschung ist erforderlich, um zu untersuchen, ob die nachteiligen Folgen nächtlicher Aktivität – die möglicherweise nicht der individuellen Entscheidungsfreiheit unterliegt – durch höhere Aktivität am Tag ausgeglichen werden können. Solange das therapeutische Potenzial des Zeitpunkts der körperlichen Aktivität nicht genauer bekannt ist, ist es ratsam, körperliche Aktivität unabhängig von der Tageszeit zu fördern.

6.4.4 Stärken und Limitationen

Der Informationsreichtum der NAKO ermöglichte es, gerätegestützte körperliche Aktivität in einer großen Kohorte von Männern und Frauen zu untersuchen und dabei die Adipositas- und Diabeteshäufigkeit zu analysieren, welche nach standardisierten Protokollen gemessen wurden. Durch die Verwendung von Akzelerometerdaten konnten potenzielle Verzerrungen durch Erinnerung und soziale Erwünschtheit minimiert werden, die bei Selbstauskünften durchaus üblich sind (siehe Kapitel 1). Darüber hinaus wurde vorliegend eine auf Rohdaten basierende Messgröße für die körperliche Aktivität verwendet und keine herstellereinspezifischen, zusammenfassenden Messwerte, was die Vergleichbarkeit und Transparenz der Ergebnisse erhöht. Schließlich wurden mehrere potenzielle Störvariablen berücksichtigt und so die Robustheit der Assoziationen gegenüber zirkadianen Verschiebungen aufgrund andersartiger Faktoren untersucht.

Nichtsdestoweniger sollten bei der Interpretation der Ergebnisse auch einige Einschränkungen beachtet werden. Die NAKO sieht sich einem Selektionsbias ausgesetzt und ist nicht vollständig repräsentativ für die in Deutschland lebende Bevölkerung. Dennoch ist die NAKO nicht weniger repräsentativ als andere groß angelegte Kohorten, wie die in den vorangegangenen Projekten untersuchte UK Biobank, welche zum Beispiel eine noch geringere

Antwortrate verzeichnete.⁴² Der potenzielle Selektionsbias in Bezug auf die körperlich relativ aktive Teilpopulation könnte jedoch die beobachteten Assoziationen eher abschwächen, die in repräsentativen Kohorten tatsächlich noch stärker sein könnten. Dennoch könnten wichtige Aktivitätsmerkmale unterrepräsentierter Gruppen übersehen worden sein. Außerdem konnten aufgrund des beobachtenden Studiendesigns dieser Forschungsarbeit keine kausalen Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt der körperlichen Aktivität, Adipositas und Diabetes abgeleitet werden. Letztlich schließt das vorliegende Querschnittsdesign die Herstellung zeitlicher Beziehungen zwischen körperlicher Aktivität und Adipositas und Diabetes aus.

6.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese große Querschnittsstudie eine schlechtere metabolische Gesundheit nachwies, wenn die Teilnehmenden nachts aktiv waren. Durch die Beobachtung der stärksten inversen Assoziationen zwischen körperlicher Aktivität am Nachmittag und Adipositas sowie Diabetes konnten die bereits bestehenden Hinweise auf den gesundheitlichen Nutzen von körperlicher Aktivität im Hinblick auf den Tagesverlauf erweitert werden. Es sind zukünftige Studien erforderlich, die diese Zusammenhänge im Längsschnitt und experimentell untersuchen und es soll abschließend nochmals darauf verwiesen werden, dass körperliche Aktivität generell gesteigert und gefördert werden sollte, um die Gesundheit zu verbessern beziehungsweise zu erhalten. Wenn sich jedoch eine Erhöhung der Häufigkeit oder der Intensität der körperlichen Aktivität als unpraktikabel erweist, könnte die tageszeitliche Abstimmung der körperlichen Aktivität – falls in longitudinalen Studien bestätigt – eine nützliche Strategie zur Prävention von Stoffwechselerkrankungen darstellen.

7 Zusammenfassung

Körperliche Aktivität ist seit einiger Zeit vermehrt als Präventionsmaßnahme in den Fokus gerückt, da die gesundheitlichen Vorteile zur Vorbeugung nicht-übertragbarer Erkrankungen und dem frühzeitigen Versterben ausführlich dokumentiert sind. Nichtsdestoweniger zeigen die weltweiten Trends, dass zu viele Menschen sich nicht ausreichend bewegen, während parallel immer mehr an chronischen Krankheiten leiden. Aus diesem Grund gilt es, feingliedrigere Empfehlungen für die öffentliche Gesundheit abzuleiten, um auf die stetig wachsenden gesundheitlichen sowie sozioökonomischen Herausforderungen zu reagieren.

Die vorliegende Dissertationsarbeit hat sich in vier Projekten mit eben dieser Frage beschäftigt, um bisher kaum untersuchte Teilaspekte und Muster von körperlicher Aktivität zu identifizieren und schließlich deren Zusammenhänge mit dem Überleben, Krebs und den Krebsrisikofaktoren Adipositas und Diabetes zu untersuchen. Die ersten zwei Projekte nutzten Daten der britischen Kohorte UK Biobank und eine neuartige Methode des maschinellen Lernens, um datengetrieben und ohne *a priori* Annahmen, Muster im zeitlichen Verlauf von körperlicher Aktivität zu erkennen. Im ersten Projekt zeigte sich, dass eine höhere, kontinuierlich über den Tag verteilte Aktivität sowie eine erhöhte Mittagsaktivität mit Überlebensvorteilen zusammenhing. Es wurde jedoch ersichtlich, dass weder Vormittags- noch Nachmittagsaktivität als Tageszeit vor der jeweilig anderen zu bevorzugen ist. Im zweiten Projekt wurden dieselben Muster mit dem Kolorektalkarzinomrisiko assoziiert, da es sich hierbei um eine Krebserkrankung handelt, die grundsätzlich sehr gut auf körperliche Aktivität als Präventionsmaßnahme anspricht. Es zeigte sich, dass Individuen, die sowohl am frühen als auch am späteren Tag aktiv waren, ein geringeres Risiko aufwiesen als jene, die hauptsächlich mittags aktiv waren. Interessanterweise war dieser Zusammenhang unabhängig vom allgemeinen Aktivitätsniveau, sodass vorliegend belastbare Ergebnisse für einen tageszeitspezifischen Nutzen von körperlicher Aktivität zur Vorbeugung von kolorektalem Krebs präsentiert wurden.

Im dritten Dissertationsprojekt wurde mit der gewöhnlichen Gehgeschwindigkeit ein neuartiger Aspekt von körperlicher Aktivität untersucht, der in früheren Studien bereits mit anderen Endpunkten, wie beispielsweise Diabetes, aber kaum mit Krebs in Verbindung gesetzt wurde. Vorliegend wurde in einer umfassenden Analyse von 28 Krebsarten in der UK Biobank herausgefunden, dass eine zügige Gehgeschwindigkeit das Krebsrisiko für den Anus, die Leber, den Dünndarm, die Schilddrüse sowie die Lunge verringern kann. Da diese Assoziationen zu

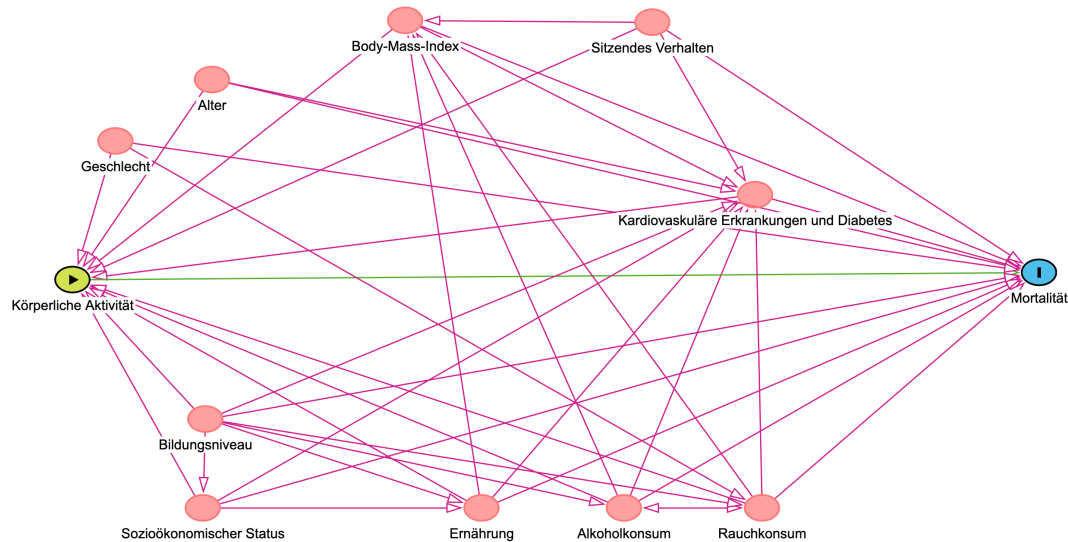
großen Teilen unbeeinflusst vom Aktivitätsvolumen waren, lässt sich hieraus schließen, dass die Gehgeschwindigkeit einen innovativen Ansatzpunkt für die Krebsprävention darstellen könnte. Dies wird insbesondere dadurch unterstrichen, dass die Gehgeschwindigkeit vergleichsweise simpel und kostengünstig erfasst und als Interventionsziel anvisiert werden kann.

Das letzte Projekt untersuchte die tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität in der NAKO, einer großangelegten deutschen Gesundheitsstudie. Es konnte vorliegend gezeigt werden, dass verschiedene Zeitfenster während des Tages mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Adipositas sowie Diabetes einhergingen. Jedoch war ein höheres Niveau an Nachtaktivität advers mit diesen Aspekten der metabolischen Gesundheit assoziiert. Zwar zeigte sich, dass Nachmittagsaktivität leicht stärkere Zusammenhänge aufwies als Morgenaktivität, dies sollte allerdings nicht als Anlass dienen, den Nutzen von Morgenaktivität zu schmälern. In der Tat sprechen die präsentierten Ergebnisse jedoch dafür, dass eine Vermeidung von Nachtaktivität als Interventionsziel von Bedeutung sein könnte.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die vorliegende Dissertationsarbeit unterschiedliche Aspekte und Muster von körperlicher Aktivität identifizieren und mit der Gesundheit und dem Überleben assoziieren konnte. Die Erkenntnisse dieser verschiedenen Studien erweitern die bisherige, teils dürftige, Literatur und geben wichtige Hinweise für zukünftige Untersuchungen. So gilt es zukünftig, die potenziellen gesundheitlichen Vorteile von gekoppelter Aktivität morgens und abends beziehungsweise nachmittäglicher Aktivität weiter zu erforschen, um den gesundheitlichen Nutzen von körperlicher Aktivität zu optimieren. Es sei jedoch nochmals angemerkt, dass über alle betrachteten Endpunkte hinweg, generell höhere körperliche Aktivität Gesundheitsvorteile bewirkte, sodass grundsätzlich zeitpunktunabhängige körperliche Aktivität gefördert werden sollte. Auch die Gehgeschwindigkeit könnte als neuartiger Aspekt auf Basis der identifizierten Zusammenhänge und ihrer einfachen Anwendbarkeit im klinischen wie wissenschaftlichen Umfeld einen relevanten Beitrag zur Krebsprävention beitragen. Die WHO betont, dass jedes Etwas an Bewegung von Bedeutung ist. Angesichts der zunehmenden Herausforderungen in der heutigen Zeit gilt es, dies so zugänglich und effizient wie möglich zu gestalten, damit eine aktivere und gesündere Gesellschaft verwirklicht werden kann.

8 Anhang

Anhang A 1. Gerichteter Azyklischer Graph (DAG) für Muster von körperlicher Aktivität und allgemeine Mortalität



Anhang A 2. Deskriptive Populationscharakteristika der UK Biobank für ausgeschlossene Teilnehmende

| Variable | Ausgeschlossen aufgrund mangelhafter Akzelerometerdaten (N = 6.960) N (%) / Mittelwert (SD) | Ausgeschlossen aufgrund fehlender Kovariablendaten (N = 1.326) N (%) / Mittelwert (SD) |
|---|---|--|
| Geschlecht | | |
| Frauen | 3.821 (54,90) | 743 (56,03) |
| Männer | 3.139 (45,10) | 583 (43,97) |
| Alter bei Baseline (Jahre) | 54,69 (7,99) | 56,46 (7,97) |
| Alter bei Akzelerometrie (Jahre) | 60,36 (7,99) | 63,37 (7,88) |
| Body-Mass-Index (kg/m²) | 27,05 (4,77) | 26,92 (4,68) |
| Ernährungsindex | 3,70 (1,32) | 3,64 (1,32) |
| Townsend Deprivationsindex | -1,47 (2,96) | -1,44 (3,00) |
| Sitzendes Verhalten (Stunden) | 4,38 (2,60) | 4,08 (2,55) |
| Raucherstatus | | |
| Nie | 3.871 (55,62) | 599 (45,17) |
| Ehemals | 2.481 (35,65) | 383 (28,88) |
| Gegenwärtig | 591 (8,49) | 99 (7,47) |
| Rauchintensität (Packungsjahre) | 19,79 (16,85) | 24,48 (17,66) |
| Alkoholkonsumstatus | | |
| Nie | 194 (2,79) | 49 (3,70) |
| Ehemals | 191 (2,74) | 39 (2,94) |
| Gegenwärtig | 6.570 (94,4) | 1.161 (87,56) |
| Alkoholkonsumintensität (Gramm/Tag) | 17 (17) | 17 (18) |
| Bildungsniveau | | |
| College oder Universitätsabschluss | 3.066 (44,05) | 130 (9,80) |
| A levels/AS levels oder Äquivalent; NVQ oder HND oder HNC oder Äquivalent | 1.636 (23,51) | 80 (6,03) |
| Andere berufliche Ausbildung | | |
| O levels/GCSEs oder Äquivalent CSEs oder Äquivalent | 1.726 (24,8) | 82 (6,18) |
| Keine der genannten | 461 (6,62) | 81 (6,18) |

Diabetes

| | | |
|------|---------------|---------------|
| Nein | 6.720 (96,55) | 1.273 (96,00) |
| Ja | 229 (3,29) | 53 (4,00) |

Kardiovaskuläre Erkrankung

| | | |
|------|---------------|---------------|
| Nein | 6.648 (92,52) | 1.248 (94,12) |
| Ja | 312 (4,48) | 78 (5,88) |

A: Advanced; AS: Advanced Subsidiary; CSE: Certificate of Secondary Education; GCSE: General Certificate of Education; HNC: Higher National Certificate; HND: Higher National Diploma; NVQ: National Vocational Qualification; O: Ordinary; SD: Standardabweichung.

Die Anteile der Teilnehmenden, die aufgrund fehlender Kovariablen Daten ausgeschlossen wurden, summieren sich aufgrund der fehlenden Daten nicht zwingend auf 100 %.

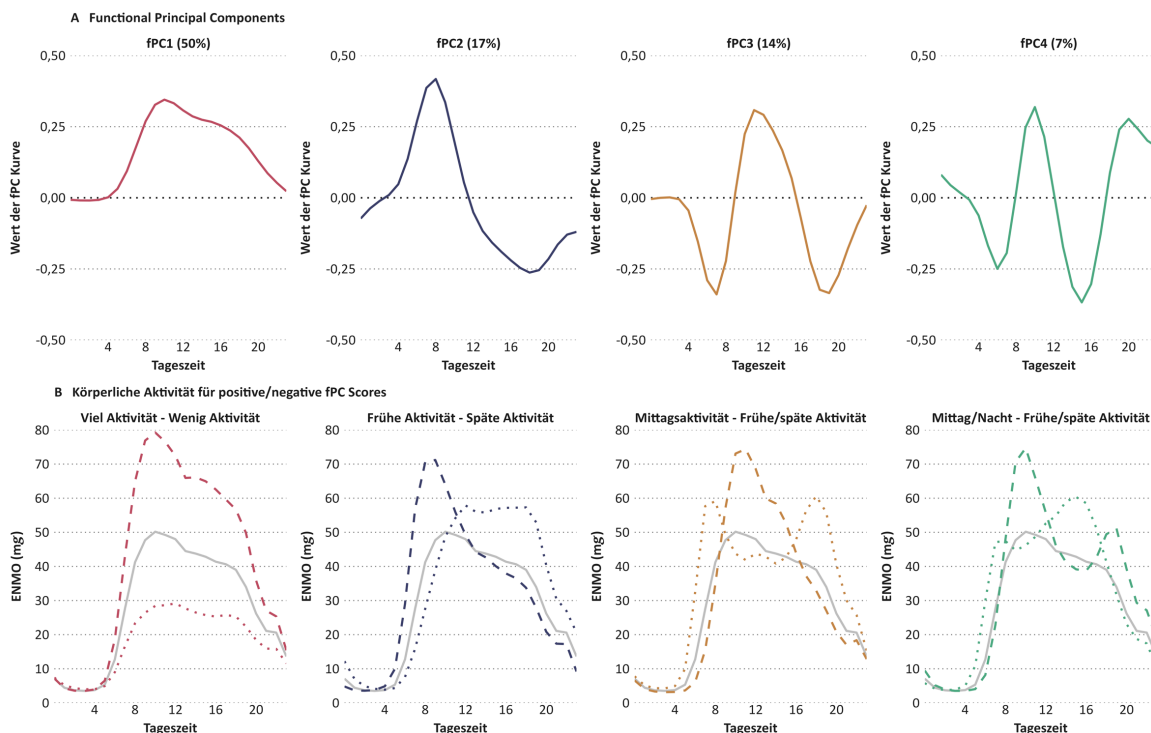
Anhang A 3. fPCA mit verschiedenen Bandbreitenschätzungen und Kernelglättern

| | Anteil der erklärten Varianz in % | | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------------------------|-------|-------|-------|------|-------|------|------|------|
| | Anzahl an Hauptkomponenten | | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Gaußscher Kernel | | | | | | | | | |
| Default | 65,49 | 17,01 | 9,00 | 4,32* | 2,95 | 0,73 | - | - | - |
| GCV | 70,29 | 13,80 | 9,19 | 3,25* | 2,21 | 0,86 | - | - | - |
| GMeanGCV | 66,29 | 15,57 | 9,37 | 4,16* | 3,16 | 0,94 | - | - | - |
| Epanechnikov Kernel | | | | | | | | | |
| Default | 50,33 | 16,62 | 13,82 | 6,74 | 4,78 | 2,97* | 2,26 | 1,08 | 0,97 |
| GCV | 49,47 | 15,28 | 13,26 | 9,22 | 5,21 | 2,84* | 2,15 | 1,16 | 0,94 |
| GMeanGCV | 49,80 | 16,30 | 13,58 | 7,22 | 5,29 | 2,98* | 2,25 | 1,10 | 1,02 |

*Kumulative erklärte Varianz über dem Schwellenwert von 95 %.

Anmerkung: Default bezieht sich auf die Grundeinstellungen der fPCA Funktion im *fdapace* Paket. GCV ist Generalized Cross-Validation; GMeanGCV ist Geometric Mean and GCV.

Anhang A 4. Die ersten vier fPCs (A) sowie durchschnittliche Verläufe für positive und negative Scores (B) bei Verwendung eines Epanechnikov-Kernels

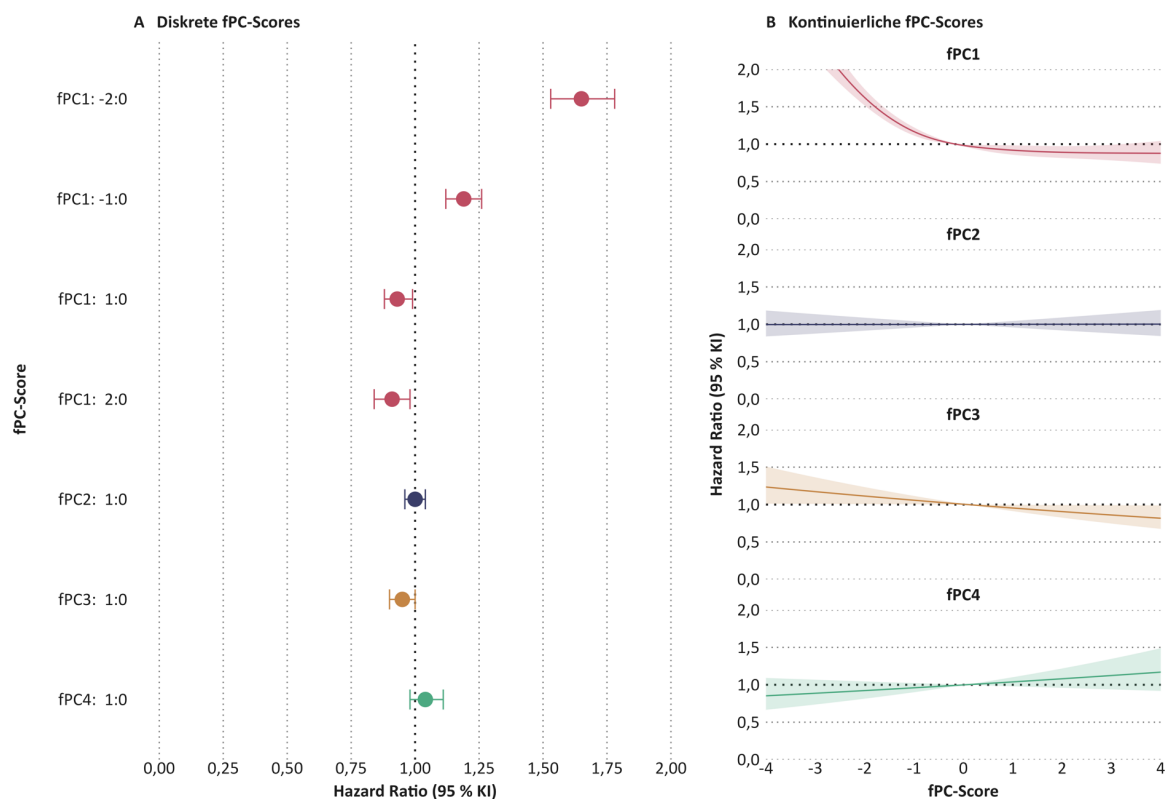


B: Die durchgezogene graue Linie stellt den Populationsdurchschnitt dar (ENMOs in mg), die gestrichelte Linie stellt den durchschnittlichen Verlauf für positive Scores dar (mindestens eine Standardabweichung vom Mittelwert entfernt), und die gepunktete Linie stellt den Verlauf für negative Scores dar (mindestens eine Standardabweichung entfernt).

Anhang A 5. Pearson Korrelationen zwischen den vier fPCs und dem mit Akzelerometrie gemessenem Schlaf, der sitzenden Tätigkeit und der moderaten bis intensiven körperlichen Aktivität

| fPC | Anteil Schlaf | Anteil sitzende Tätigkeiten | Anteil moderate bis intensive Tätigkeiten |
|------|---------------|-----------------------------|---|
| fPC1 | -0,23 | -0,55 | 0,55 |
| fPC2 | 0,10 | 0,01 | 0,04 |
| fPC3 | 0,29 | -0,19 | 0,06 |
| fPC4 | 0,06 | 0,00 | -0,07 |

fPC: Funktionale Hauptkomponente; Anmerkung: Die vom Akzelerometer abgeleiteten Variablen sind der durchschnittliche Zeitanteil, der mit der jeweiligen Aktivität verbracht wird.

Anhang A 6. Risikoschätzer bei Verwendung eines Epanechnikov-Kernels


A: Die Hazard Ratios und 95 % Konfidenzintervalle (KI) werden für einen Anstieg um einen Score angegeben, außer für fPC1, wo die Hazard Ratios für einen Score von -2, -1, +1 und +2 im Vergleich zu 0 angegeben werden.
 B: (Nicht)linearer Zusammenhang zwischen kontinuierlichen fPC-Scores und Mortalität.

Anhang A 7. Cox-Modelle nach Ausschluss der ersten zwei Nachbeobachtungsjahre und ohne prävalente Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder Diabetes und eingeschränkt auf Teilnehmende mit prävalenter Herz-Kreislauf-Erkrankung und/oder Diabetes

| fPC | Modell ohne die ersten zwei Jahre des Follow-Ups HR (95 % KI) N = 84.537 Todesfälle = 1.726 | Modell ohne prävalente Erkrankungen HR (95 % KI) N = 79.259 Todesfälle = 1.695 | Modell nur mit prävalenten Erkrankungen HR (95 % KI) N = 5.618 Todesfälle = 371 |
|-------------|--|---|--|
| fPC1 | | | |
| Score -2 | 1,59 (1,46, 1,72) | 1,68 (1,55, 1,82) | 1,73 (1,47, 2,04) |
| Score -1 | 1,18 (1,11, 1,25) | 1,20 (1,13, 1,28) | 1,21 (1,07, 1,37) |
| Score 1 | 0,94 (0,88, 1,00) | 0,93 (0,87, 1,00) | 0,93 (0,81, 1,07) |
| Score 2 | 0,91 (0,83, 1,00) | 0,91 (0,83, 1,00) | 0,90 (0,74, 1,09) |
| p-Wert | $6,78 \times 10^{-36}$ | $8,06 \times 10^{-43}$ | $7,45 \times 10^{-17}$ |
| fPC2 | 0,96 (0,92, 1,01) | 0,98 (0,93, 1,03) | 0,95 (0,86, 1,05) |
| p-Wert | 0,150 | 0,500 | 0,332 |
| fPC3 | 0,90 (0,85, 0,96) | 0,90 (0,85, 0,96) | 0,78 (0,86, 0,89) |
| p-Wert | 0,001 | 0,001 | 0,003 |
| fPC4 | 1,10 (1,01, 1,20) | 1,13 (1,04, 1,23) | 1,19 (1,00, 1,41) |
| p-Wert | 0,032 | 0,003 | 0,044 |

fPC: Funktionale Hauptkomponente; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.

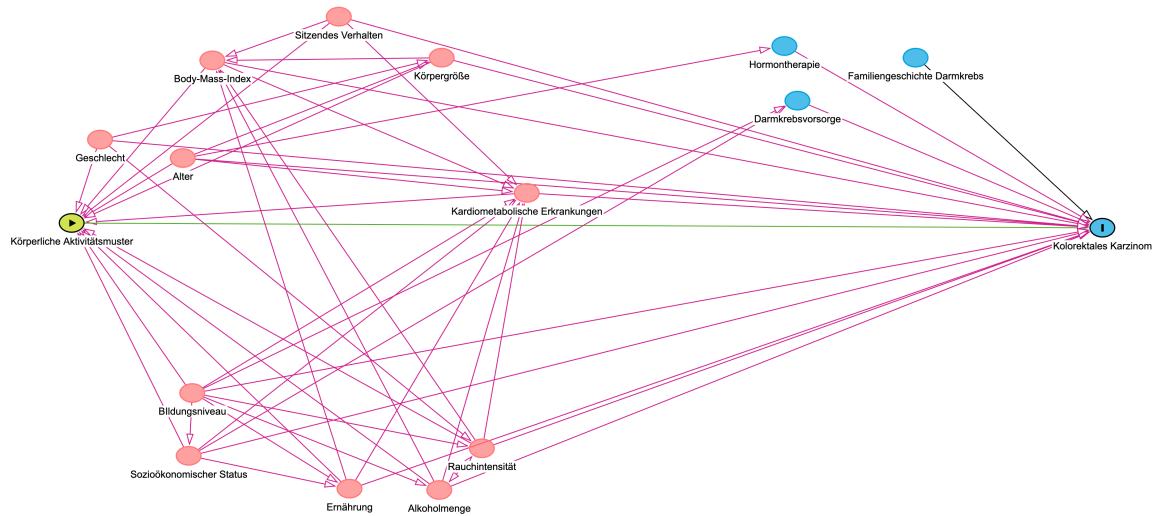
Anhang A 8. Cox Regressionsergebnisse mit Schichtarbeit als zusätzliche Kovariable

| Funktionale Hauptkomponente | Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall) N = 53.519; Todesfälle = 842 |
|-----------------------------|--|
| fPC1 | |
| -2:0 | 1,74 (1,55, 1,95) |
| -1:0 | 1,21 (1,11, 1,31) |
| 1:0 | 0,95 (0,86, 1,04) |
| 2:0 | 0,94 (0,83, 1,07) |
| p-Wert | $3,26 \times 10^{-25}$ |
| fPC2 | 1,02 (0,95, 1,09) |
| p-Wert | 0,621 |
| fPC3 | 0,92 (0,85, 0,99) |
| p-Wert | 0,029 |
| fPC4 | 1,14 (1,02, 1,27) |
| p-Wert | 0,020 |

Anhang A 9. Interaktionen zwischen fPCs und Altersgruppen und dem sitzenden Verhalten

| Funktionale Hauptkomponente | p-Wert für Interaktion mit Altersgruppen | p-Wert für Interaktion mit dem sitzenden Verhalten |
|-----------------------------|--|--|
| fPC1 | 0,121 | 0,508 |
| fPC2 | 0,410 | 0,350 |
| fPC3 | 0,101 | 0,740 |
| fPC4 | 0,744 | 0,267 |

Anhang A 10. Gerichteter Azyklischer Graph (DAG) für Muster von körperlicher Aktivität und kolorektales Karzinom



Anhang A 11. Definition von kardiometabolischen Erkrankungen

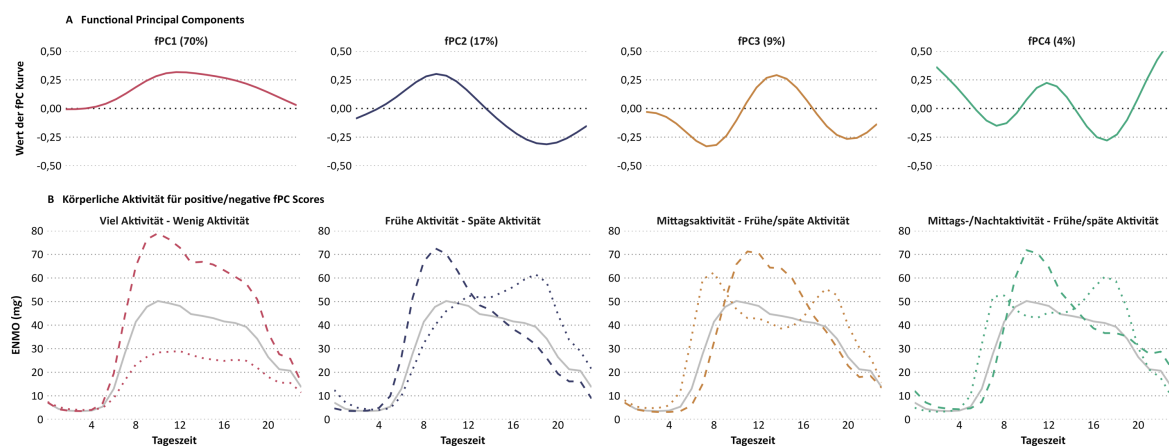
| Erkrankung | Quelle | Details |
|----------------------------------|---------------|--|
| Herz-Kreislauf-Erkrankung | Selbstbericht | Basiserhebungsfragebogen: „Hat Ihnen ein Arzt jemals gesagt, dass Sie an einer der folgenden Krankheiten leiden?“ <ul style="list-style-type: none"> • Herzinfarkt • Angina Pectoris • Schlaganfall |
| | Registerdaten | Angina Pectoris: ICD-10: I20.0 - I20.9; ICD-9: 4139 Akuter Myokardinfarkt: ICD-10: I21.0 - I21.9; ICD-9: 4109 Andere akute ischämische Herzerkrankungen: ICD-10: I24.0 - I24.9; ICD-9: 4119 Chronische ischämische Herzkrankheiten: ICD-10: I25.0 - I25.9; ICD-9: 4140, 4148, 4149 Vorhofflimmern: ICD-10: I48.0-I48.9; ICD-9: 4273 Andere Herzrhythmusstörungen: ICD-10: I49.0 - I49.9; ICD-9: 4270-4279 Herzinsuffizienz: ICD-10: I50.0 - I50.9; ICD-9: 4280, 4281 Zerebrovaskuläre Erkrankungen (einschließlich Schlaganfall): ICD-10: I60.0 - I60.9; I61.0 - I61.9; I62.0 - I62.9; I63.0 - I63.9; I64; I65.0 - I65.9; I66.0 - I66.9; I67. 0 - I67.9; I68.0 - I68.9; I69.0 - I69.9; ICD-9: 4309, 4319, 4321, 4331, 4339, 4349, 4359, 4369, 4373, 4379, 4389 Atherosklerose: ICD-10: I70.0 - I70.9; ICD-9: 4400, 4401, 4408, 4409 Andere periphere Gefäßerkrankungen: ICD-10: I73.0 - I73.9; ICD-9: 4430, 4439 |
| Diabetes | Selbstbericht | Selbstbericht im Basiserhebungsfragebogen: „Hat Ihnen ein Arzt jemals gesagt, dass Sie Diabetes haben?“ |
| | Registerdaten | ICD-10: E11.0 - E11.9; ICD-9: 25000 |

ICD: International Classification of Disease.

Anhang A 12. Fehlende Daten der Kovariablen von Projekt 2 nach fPC Quantilen

| Charakteristik | fPC1 | | fPC2 | | fPC3 | | fPC4 | |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Q1 | Q4 | Q1 | Q4 | Q1 | Q4 | Q1 | Q4 |
| Geschlecht | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alter bei Akzelerometrie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Allgemeine Akzelerometrie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Leichte körperliche Aktivität | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Moderate bis intensive körperliche Aktivität | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Größe | 67 | 24 | 39 | 30 | 44 | 33 | 29 | 33 |
| Body-Mass-Index | 93 | 32 | 51 | 41 | 57 | 42 | 40 | 41 |
| Townsend | 35 | 21 | 21 | 20 | 26 | 16 | 22 | 19 |
| Deprivationindex | | | | | | | | |
| Bildungsniveau | 247 | 192 | 225 | 206 | 204 | 208 | 197 | 224 |
| Alkoholkonsum | 3.350 | 2.460 | 2.649 | 2.838 | 2.815 | 2.539 | 2.669 | 2.671 |
| Rauchkonsum | 2.956 | 3.395 | 3.395 | 3.148 | 3.309 | 3.258 | 3.304 | 3.231 |
| Ernährungsindex | 10 | 12 | 14 | 13 | 11 | 10 | 12 | 9 |
| Sitzendes Verhalten | 18 | 22 | 20 | 17 | 16 | 13 | 20 | 14 |
| Kardiometabolische Erkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Anhang A 13. Die ersten vier fPCs (A) und der durchschnittliche tägliche Verlauf (B) von Projekt 2



B: Die durchgezogene graue Linie stellt den Populationsdurchschnitt dar (ENMOs in mg), die gestrichelte Linie stellt den durchschnittlichen Verlauf für positive Scores dar (mindestens eine Standardabweichung vom Mittelwert entfernt), und die gepunktete Linie stellt den Verlauf für negative Scores dar (mindestens eine Standardabweichung entfernt).

Anhang A 14. Pearson Korrelation Koeffizienten zwischen fPCs und Blutbiomarkern

| Biomarker | fPC1 | fPC2 | fPC3 | fPC4 |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Männer | | | | |
| <i>Glukose</i> | -0,10 | 0,01 | 0,00 | 0,03 |
| <i>HbA1c</i> | -0,13 | 0,01 | 0,01 | 0,05 |
| <i>HDL Cholesterol</i> | 0,21 | -0,01 | -0,03 | 0,00 |
| <i>IGF-1</i> | 0,04 | -0,04 | -0,04 | -0,09 |
| <i>LDL direkt</i> | 0,05 | 0,00 | 0,02 | -0,05 |
| <i>Östradiol</i> | 0,00 | -0,04 | -0,05 | -0,05 |
| <i>Triglyzeride</i> | -0,13 | 0,02 | 0,06 | 0,01 |
| Frauen | | | | |
| <i>Glukose</i> | -0,04 | -0,01 | 0,04 | 0,04 |
| <i>HbA1c</i> | -0,05 | 0,00 | 0,02 | 0,05 |
| <i>HDL Cholesterol</i> | 0,17 | 0,01 | -0,01 | 0,04 |
| <i>IGF-1</i> | 0,06 | -0,02 | -0,05 | -0,10 |
| <i>LDL direkt</i> | -0,08 | 0,02 | 0,08 | 0,06 |
| <i>Östradiol</i> | 0,01 | 0,01 | -0,04 | -0,04 |
| <i>Triglyzeride</i> | -0,15 | 0,02 | 0,08 | 0,07 |

fPC: Funktionale Hauptkomponente; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HDL: High-Density-Lipoprotein; IGF: Insulin-like Growth Factor; LDL: Low-Density-Lipoprotein.

Anmerkung: Die Korrelationskoeffizienten wurden anhand der Pearson-Korrelation ermittelt, mit Ausnahme von Östradiol und Triglyceriden, bei denen die Konzentrationen nicht normal verteilt waren; daher wurden die Spearman-Korrelationen berechnet.

Anhang A 15. Cox Regressionen für fPCs und Kolorektalkarzinomrisiko nach Ausschluss der ersten zwei Jahre der Nachverfolgung

| fPC | Aktivitätszeitpunkt | Modell 1 HR (95 % KI) | Modell 2 HR (95 % KI) | Modell 3 HR (95 % KI) |
|-------------|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| fPC1 | Hoch allgemein vs. Niedrig allgemein | 0,90 (0,85, 0,96) | 0,92 (0,87, 0,98) | 0,94 (0,88, 1,00) |
| fPC2 | Später Tag vs. Früher Tag | 0,93 (0,82, 1,04) | 0,92 (0,82, 1,03) | 0,92 (0,82, 1,04) |
| fPC3 | Früher/später Tag vs. Mittag | 0,83 (0,73, 0,96) | 0,83 (0,72, 0,96) | 0,83 (0,72, 0,96) |
| fPC4 | Mittag/Nacht vs. Früher/später Tag | 0,90 (0,74, 1,10) | 0,89 (0,73, 1,09) | 0,89 (0,73, 1,09) |

N = 85.728, Fälle = 345; fPC: Funktionale Hauptkomponente; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.

Modell 1: Vier fPCs und stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Studienregion;

Modell 2: Modell 1 + kardiometabolische Erkrankungen, Körpergröße, Rauchen, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status, Bildung, sitzende Tätigkeit, Ernährung, Hormonersatztherapie, Darmkrebs in der Familie und Darmkrebsvorsorge;

Modell 3: Modell 2 + Body-Mass-Index.

Anmerkung: Um die Interpretation zu erleichtern, werden die Hazard Ratios für fPC2 und fPC3 für einen Score von -1 vs. 0 anstatt +1 vs. 0 (wie bei fPC1 und fPC2) dargestellt.

Anhang A 16. Cox-Regressionsergebnisse unter Niemals-Rauchern

| fPC | Aktivitätszeitpunkt | Hazard Ratio (95 % KI) |
|-------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| fPC1 | Hoch allgemein vs. niedrig allgemein | 0,92 (0,85, 0,99) |
| fPC2 | Später Tag vs. Früher Tag | 0,91 (0,79, 1,04) |
| fPC3 | Früher/später Tag vs. Mittag | 0,87 (0,74, 1,02) |
| fPC4 | Mittag/Nacht vs. Früher/später Tag | 0,96 (0,77, 1,20) |

N = 49.602; Fälle = 250; fPC: Funktionale Hauptkomponente; KI: Konfidenzintervall.

Modell 3 Anpassung ohne Adjustierung für Rauchen: Vier fPCs, Geschlecht, Alter, Studienregion, kardiometabolische Erkrankungen, Körpergröße, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status, Bildung, sitzende Tätigkeit, Ernährung, Hormonersatztherapie, Darmkrebs in der Familie, Darmkrebsvorsorge und Body-Mass-Index.

Anmerkung: Um die Interpretation zu erleichtern, werden die Hazard Ratios für fPC1 und fPC4 für einen Score-Vergleich von +1 vs. 0 dargestellt, während sie für fPC2 und fPC3 für einen Score von -1 vs. 0 dargestellt werden.

Anhang A 17. Cox-Regressionsergebnisse ohne Adjustierung für kardiometabolische Erkrankungen

| fPC | Aktivitätszeitpunkt | Hazard Ratio (95 % KI) |
|------|--------------------------------------|------------------------|
| fPC1 | Hoch allgemein vs. niedrig allgemein | 0,94 (0,89, 0,99) |
| fPC2 | Später Tag vs. Früher Tag | 0,93 (0,85, 1,02) |
| fPC3 | Früher/später Tag vs. Mittag | 0,89 (0,80, 0,99) |
| fPC4 | Mittag/Nacht vs. Früher/später Tag | 1,02 (0,88, 1,19) |

N = 86.252; Fälle = 529; fPC: Funktionale Hauptkomponente; KI: Konfidenzintervall.

Modell 3 Anpassung ohne Adjustierung für kardiometabolische Erkrankungen: Vier fPCs, Geschlecht, Alter, Studienregion, Körpergröße, Rauchen, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status, Bildung, sitzende Tätigkeit, Ernährung, Hormonersatztherapie, Darmkrebs in der Familie, Darmkrebsvorsorge und Body-Mass-Index.

Anmerkung: Um die Interpretation zu erleichtern, werden die Hazard Ratios für fPC1 und fPC4 für einen Score-Vergleich von +1 vs. 0 dargestellt, während sie für fPC2 und fPC3 für einen Score von -1 vs. 0 dargestellt werden.

Anhang A 18. Cox- Regressionsergebnisse mit Adjustierung für Schichtarbeiterstatus

| fPC | Aktivitätszeitpunkt | Hazard Ratio (95 % KI) |
|------|--------------------------------------|------------------------|
| fPC1 | Hoch allgemein vs. niedrig allgemein | 0,94 (0,89, 0,99) |
| fPC2 | Später Tag vs. Früher Tag | 0,93 (0,85, 1,02) |
| fPC3 | Früher/später Tag vs. Mittag | 0,89 (0,80, 1,00) |
| fPC4 | Mittag/Nacht vs. Früher/später Tag | 1,02 (0,88, 1,20) |

N = 86.252; Fälle = 529; fPC: Funktionale Hauptkomponente; KI: Konfidenzintervall.

Modell 3 Anpassung inklusive Schichtarbeiterstatus: Vier fPCs, Geschlecht, Alter, Studienregion, kardiometabolische Erkrankungen, Körpergröße, Rauchen, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status, Bildung, sitzende Tätigkeit, Ernährung, Hormonersatztherapie, Darmkrebs in der Familie, Darmkrebsvorsorge, Body-Mass-Index und Schichtarbeiterstatus.

Anmerkung: Um die Interpretation zu erleichtern, werden die Hazard Ratios für fPC1 und fPC4 für einen Score-Vergleich von +1 vs. 0 dargestellt, während sie für fPC2 und fPC3 für einen Score von -1 vs. 0 dargestellt werden.

Anhang A 19. p-Werte der Interaktionsterme für fPCs und Kovariablen

| Kovariable | fPC1 | fPC2 | fPC3 | fPC4 |
|---------------------------------|---------------|--------|--------|--------|
| Geschlecht | 0,2064 | 0,7958 | 0,7173 | 0,9701 |
| Studienregion | 0,2177 | 0,3881 | 0,9375 | 0,8378 |
| Altersgruppe | 0,4709 | 0,6643 | 0,7706 | 0,0557 |
| Größe | 0,0531 | 0,6445 | 0,7750 | 0,6674 |
| Body-Mass-Index | 0,6440 | 0,8648 | 0,5345 | 0,5283 |
| Townsend Deprivationsindex | 0,3689 | 0,8035 | 0,5433 | 0,5287 |
| Bildungsniveau | 0,0954 | 0,1304 | 0,8880 | 0,1309 |
| Alkoholkonsum | 0,4758 | 0,3171 | 0,3370 | 0,2214 |
| Rauchkonsum | 0,3409 | 0,7093 | 0,9563 | 0,9346 |
| Ernährungsindex | 0,3748 | 0,2445 | 0,8080 | 0,7918 |
| Sitzendes Verhalten | 0,0362 | 0,4671 | 0,6516 | 0,5195 |
| Kardiometabolische Erkrankungen | 0,2660 | 0,1670 | 0,1875 | 0,7905 |
| Hormontherapie | 0,0485 | 0,4935 | 0,8997 | 0,9947 |
| Krebsgeschichte (Mutter) | 0,7300 | 0,9526 | 0,8601 | 0,9780 |
| Krebsgeschichte (Vater) | 0,2892 | 0,5041 | 0,6826 | 0,2173 |
| Darmkrebsvorsorge | 0,4685 | 0,9483 | 0,4637 | 0,4862 |

fPC: Funktionale Hauptkomponente.

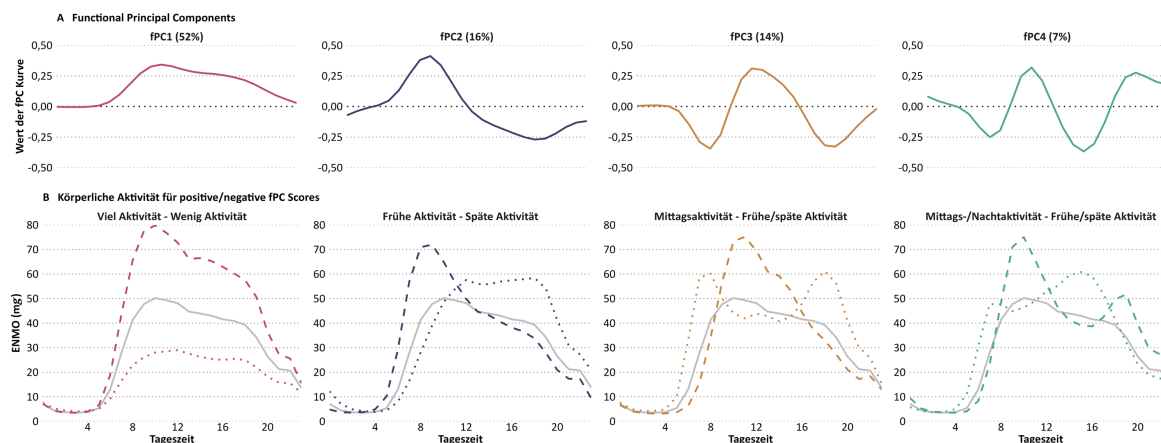
Anhang A 20. fPCA Sensitivität für unterschiedliche Bandbreiten und Kernel-Glätter

| | Anteil erklärte Varianz (%) | | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------------------|-------|-------|-------|------|-------|------|------|------|
| | Anzahl Komponenten | | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Gaußscher Kernel | | | | | | | | | |
| Default | 67,61 | 16,52 | 8,36 | 3,88* | 2,46 | 0,69 | - | - | - |
| GCV | 71,46 | 13,66 | 8,87 | 2,96* | 2,07 | - | - | - | - |
| GMeanGCV | 68,14 | 15,19 | 8,80 | 3,90* | 2,72 | 0,76 | - | - | - |
| Epanechnikov Kernel | | | | | | | | | |
| Default | 52,17 | 16,21 | 13,61 | 6,63 | 4,07 | 2,90* | 2,03 | 1,02 | 0,93 |
| GCV | 51,10 | 14,97 | 12,96 | 8,95 | 4,80 | 2,73* | 2,03 | 1,13 | 0,86 |
| GMeanGCV | 51,62 | 15,92 | 13,37 | 7,04 | 4,64 | 2,88* | 2,08 | 1,08 | 0,93 |

*Kumulative erklärte Varianz über dem Schwellenwert von 95 %.

Anmerkung: Default bezieht sich auf die Voreinstellungen der fPCA Funktion in fdapace. GCV ist Generalized Cross-Validation; GMeanGCV ist Geometric Mean und GCV.

Anhang A 21. Die ersten vier fPCs (A) und positive and negative Scorer (B) unter Verwendung eines Epanechnikov-Kernels von Projekt 2



B: Die durchgezogene graue Linie stellt den Populationsdurchschnitt dar (ENMOs in mg), die gestrichelte Linie stellt den durchschnittlichen Verlauf für positive Scores dar (mindestens eine Standardabweichung vom Mittelwert entfernt), und die gepunktete Linie stellt den Verlauf für negative Scores dar (mindestens eine Standardabweichung entfernt).

Anhang A 22. Pearson Korrelationskoeffizient für die fPCs und abgeleitete Akzelerometrievariablen

| Hauptkomponente | Schlaf | Sedentäres Verhalten | Leichte körperliche Aktivität | Moderat bis intensive körperliche Aktivität |
|-----------------|--------|----------------------|-------------------------------|---|
| fPC1 | -0,22 | -0,57 | 0,60 | 0,56 |
| fPC2 | 0,10 | 0,01 | -0,10 | 0,04 |
| fPC3 | 0,28 | -0,16 | -0,04 | 0,03 |
| fPC4 | 0,02 | -0,03 | 0,03 | -0,03 |

Abgeleitete Variablen sind der allgemeine durchschnittliche Anteil der Zeit pro Aktivität.

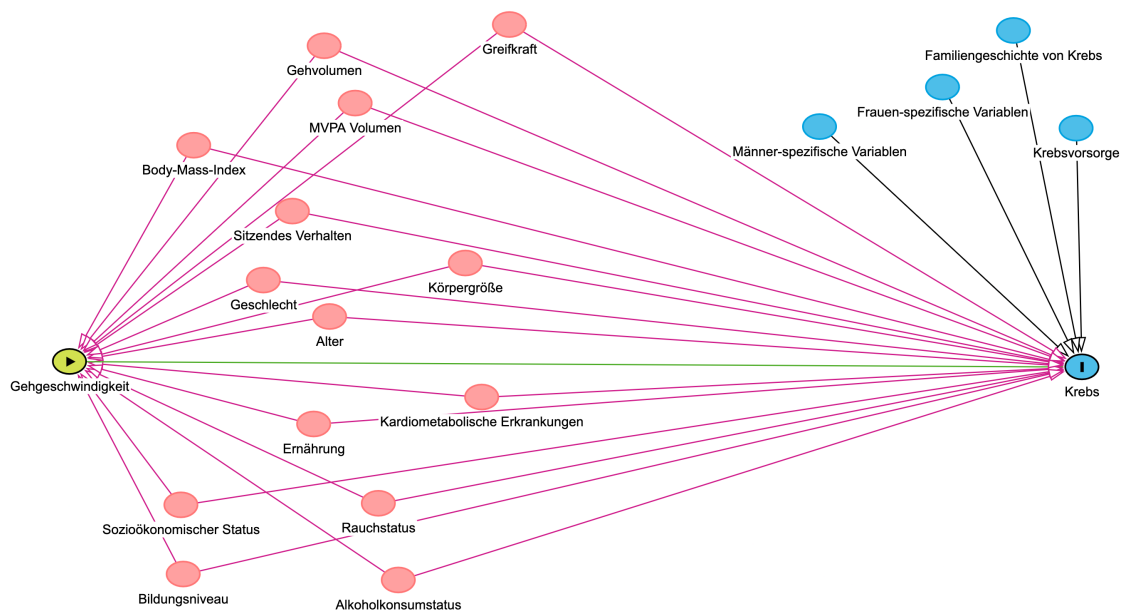
Anhang A 23. Klassifizierung der Krebsarten nach ICD-10

| Krebsart | ICD-10 code |
|----------------------------|-------------|
| Anus | C21 |
| Bauchspeicheldrüse | C25 |
| Brust | C50 |
| Corpus Uteri | C54 |
| Dünndarm | C17.0 |
| Eierstock | C56 |
| Gallenblase | C23–C24 |
| Gehirn, Auge, ZNS | C69–C72 |
| Harnblase | C67 |
| Kehlkopf | C32 |
| Kolon (distal) | C18.6–C18.7 |
| Kolon (proximal) | C18.0–C18.5 |
| Leber (HCC) | C22.0 |
| Leber (IBDC) | C22.1 |
| Leukämie | C91–C95 |
| Lippen, Mundhöhle, Pharynx | C00–C14 |
| Lunge | C34 |
| Magen (kardial) | C16.0 |
| Magen (nicht kardial) | C16.1–C16.6 |
| Malignes Melanom | C43 |
| Multipl. Myelom | C90 |
| Niere | C64 |
| Nierenbecken, Harnleiter | C65 |
| Non-Hodgkin-Lymphom | C82–C85 |
| Prostata | C61 |
| Rektum | C19–C20 |
| Schilddrüse | C73 |
| Speiseröhre | C15 |

HCC: Hepatozelluläres Karzinom; IBDC: Intrahepatisches Gallengangskarzinom; ICD: International Classification of Disease; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Anmerkung: Brustkrebs wurde nur bei Frauen berücksichtigt.

Anhang A 24. Gerichteter azyklischer Graph (DAG) für übliche Gehgeschwindigkeit und Krebs



MVPA: Moderate bis intensive körperliche Aktivität.

Anhang A 25. Zusammenhänge zwischen Gehgeschwindigkeit und körperlicher Aktivität, Greifkraft und selbst eingeschätzter Gesundheit

| Spearman-Rangkorrelation zwischen Gehgeschwindigkeit und körperlicher Aktivität und Greifkraft | | | | | |
|---|--|--|--|-------------------------------|--|
| | | | | Spearman r_s | |
| Wöchentliches Gehvolumen | | | | 0,10 | |
| Wöchentliches Volumen an moderater Aktivität | | | | 0,10 | |
| Wöchentliches Volumen an intensiver Aktivität | | | | 0,20 | |
| Maximale Greifkraft | | | | 0,11 | |

| Zusammenhang zwischen Gehgeschwindigkeit und wöchentliche körperliche Gesamtaktivität | | | | | |
|--|--------|---------------------------|---------------------------|----------------|--|
| | | Gehgeschwindigkeit | | | Chi-Quadrat-Test |
| | | Langsam N (%) | Durchschnittlich N (%) | Zügig N (%) | |
| Gesamt- aktivität | Gering | 12.758 (60%) | 60.900 (36%) | 38.704 (27%) | X ² = 10.114 p-Wert < 2,2×10 ⁻¹⁶ Cramers V = 0,123 |
| | Mäßig | 5.146 (24%) | 58.110 (34%) | 49.809 (35%) | |
| | Hoch | 3.415 (16%) | 52.386 (31%) | 53.696 (38%) | |

| Zusammenhang zwischen Gehgeschwindigkeit und selbst eingeschätztem Gesundheitszustand | | | | | |
|--|------------|---------------------------|---------------------------|----------------|--|
| | | Gehgeschwindigkeit | | | Chi-Quadrat-Test |
| | | Langsam N (%) | Durchschnittlich N (%) | Zügig N (%) | |
| Gesamt- aktivität | Schlecht | 5.604 (26%) | 4.452 (3%) | 1.314 (1%) | X ² = 61.413 p-Wert < 2,2×10 ⁻¹⁶ Cramers V = 0,303 |
| | Mäßig | 8.799 (42%) | 37.936 (22%) | 15.861 (11%) | |
| | Gut | 6.160 (29%) | 105.224 (62%) | 86.175 (61%) | |
| | Exzellente | 611 (3%) | 23.391 (14%) | 38.696 (27%) | |

Körperliche Aktivität gemessen mit dem International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Metabolische Äquivalente (MET); Greifkraft gemessen in Kilogramm. Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigen den Zusammen für die Gehgeschwindigkeit und die Gruppe der körperlichen Aktivität (gering, mäßig, hoch) beziehungsweise den allgemeinen Gesundheitszustand (schlecht, mäßig, gut, exzellente).

Anhang A 26. Krebsfälle nach Geschlecht

| Krebsart | Frauen N = 11.978 | Männer N = 15.867 |
|----------------------------|----------------------|----------------------|
| Anus | 70 | 37 |
| Bauchspeicheldrüse | 318 | 422 |
| Brust | 5.008 | 0 |
| Corpus Uteri | 794 | 0 |
| Dünndarm | 61 | 83 |
| Eierstock | 487 | 0 |
| Gallenblase | 77 | 89 |
| Gehirn, Auge, ZNS | 193 | 317 |
| Harnblase | 123 | 505 |
| Kehlkopf | 7 | 95 |
| Kolon (distal) | 334 | 508 |
| Kolon (proximal) | 574 | 662 |
| Leber (HCC) | 33 | 156 |
| Leber (IBDC) | 62 | 56 |
| Leukämie | 251 | 438 |
| Lippen, Mundhöhle, Pharynx | 185 | 388 |
| Lunge | 931 | 1.114 |
| Magen (kardial) | 29 | 126 |
| Magen (nicht kardial) | 47 | 78 |
| Malignes Melanom | 782 | 930 |
| Multipl. Myelom | 215 | 311 |
| Niere | 241 | 522 |
| Nierenbecken, Harnleiter | 33 | 70 |
| Non-Hodgkin-Lymphom | 449 | 635 |
| Prostata | 0 | 7.037 |
| Rektum | 379 | 734 |
| Schilddrüse | 149 | 73 |
| Speiseröhre | 146 | 443 |

HCC: Hepatozelluläres Karzinom; IBDC: Intrahepatisches Gallengangskarzinom; ZNS: Zentrales Nervensystem

Anhang A 27. Ergebnisse des Cox-Modells für eine zügige Gehgeschwindigkeit nach Terzilen an moderater bis intensiver körperlicher Aktivität und Gehvolumen

| | Niedrige MVPA | Durchschnittliche MVPA | Hohe MVPA | p für Interaktion |
|------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|----------------------|
| Hazard Ratio (95 % KI) | | | | |
| Anus | 0,22 (0,10, 0,50) | 0,34 (0,14, 0,84) | 0,68 (0,12, 3,67) | 0,342 |
| Leber (HCC) | 0,34 (0,19, 0,61) | 0,36 (0,21, 0,61) | 0,39 (0,22, 0,71) | 0,493 |
| Dünndarm | 0,40 (0,19, 0,83) | 0,42 (0,22, 0,81) | 0,45 (0,22, 0,91) | 0,295 |
| Schilddrüse | 0,67 (0,37, 1,21) | 0,55 (0,32, 0,93) | 0,38 (0,21, 0,70) | 0,065 |
| Lunge | 0,58 (0,49, 0,69) | 0,58 (0,50, 0,68) | 0,59 (0,49, 0,70) | 0,500 |
| Magen (nicht kardial) | 2,92 (1,17, 7,31) | 2,96 (1,25, 7,03) | 3,04 (0,98, 9,42) | 0,971 |

| | Niedriges Gehen | Durchschnittliches Gehen | Hohes Gehen | p für Interaktion |
|------------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|
| Hazard Ratio (95 % KI) | | | | |
| Anus | 0,30 (0,13, 0,68) | 0,30 (0,14, 0,63) | 0,29 (0,13, 0,68) | 0,970 |
| Leber (HCC) | 0,37 (0,20, 0,67) | 0,37 (0,22, 0,64) | 0,37 (0,21, 0,67) | 0,416 |
| Dünndarm | 0,35 (0,17, 0,73) | 0,45 (0,23, 0,91) | 0,70 (0,27, 1,83) | 0,192 |
| Schilddrüse | 0,71 (0,39, 1,32) | 0,56 (0,32, 0,97) | 0,37 (0,21, 0,65) | 0,023 |
| Lunge | 0,57 (0,48, 0,68) | 0,59 (0,50, 0,69) | 0,63 (0,53, 0,75) | 0,454 |
| Magen (nicht kardial) | 3,18 (1,21, 8,37) | 2,85 (1,19, 6,79) | 2,34 (0,94, 5,84) | 0,644 |

Die Ergebnisse wurden für eine zügige Gehgeschwindigkeit im Vergleich zu einer langsamen Gehgeschwindigkeit angegeben.

MVPA und Gehvolumen gemessen in Metabolische Äquivalent (MET)-Stunden.

Niedrige MVPA = 4 MET-Stunden; Median MVPA = 16 MET-Stunden; Hohe MVPA = 36 MET-Stunden.

Niedriges Gehvolumen = 5,50 MET-Stunden; Durchschnittliches Gehvolumen = 11,55 MET-Stunden; Hohes Gehvolumen = 23,10 MET-Stunden.

HCC: Hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall; MVPA: Moderate bis intensive körperliche Aktivität.

Anhang A 28. Interaktionsterme für die Gehgeschwindigkeit und prävalente kardiometabolische Erkrankungen

| Krebsart | p für Interaktion |
|----------------------------|--------------------------|
| Anus | 0,951 |
| Bauchspeicheldrüse | 0,969 |
| Brust | 0,757 |
| Corpus Uteri | 0,591 |
| Dünndarm | 0,006* |
| Eierstock | 0,641 |
| Gallenblase | 0,688 |
| Gehirn, Auge, ZNS | 0,692 |
| Harnblase | 0,775 |
| Kehlkopf | 0,565 |
| Kolon (distal) | 0,470 |
| Kolon (proximal) | 0,014* |
| Leber (HCC) | 0,494 |
| Leber (IBDC) | 0,948 |
| Leukämie | 0,311 |
| Lippen, Mundhöhle, Pharynx | 0,746 |
| Lunge | 0,700 |
| Magen (kardial) | 0,450 |
| Magen (nicht kardial) | 0,199 |
| Malignes Melanom | 0,618 |
| Multipler Myelom | 0,913 |
| Niere | 0,937 |
| Nierenbecken, Harnleiter | 0,824 |
| Non-Hodgkin-Lymphom | 0,302 |
| Prostata | 0,090 |
| Rektum | 0,796 |
| Schilddrüse | 0,414 |
| Speiseröhre | 0,720 |

HCC: Hepatozelluläres Karzinom; IBDC: Intrahepatischer Gallengangskrebs; ZNS: Zentrales Nervensystem
 Anmerkung: Bei Prostatakrebs war die Proportionale Hazards Annahme verletzt.

*Signifikanter Interaktionsterm für Dünndarmkrebs und proximalen Kolonkrebs.

Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall) für zügiges gegenüber langsamem Tempo:

Dünndarmkrebs:

0,35 (0,17, 0,73) (keine kardiometabolische Erkrankung)

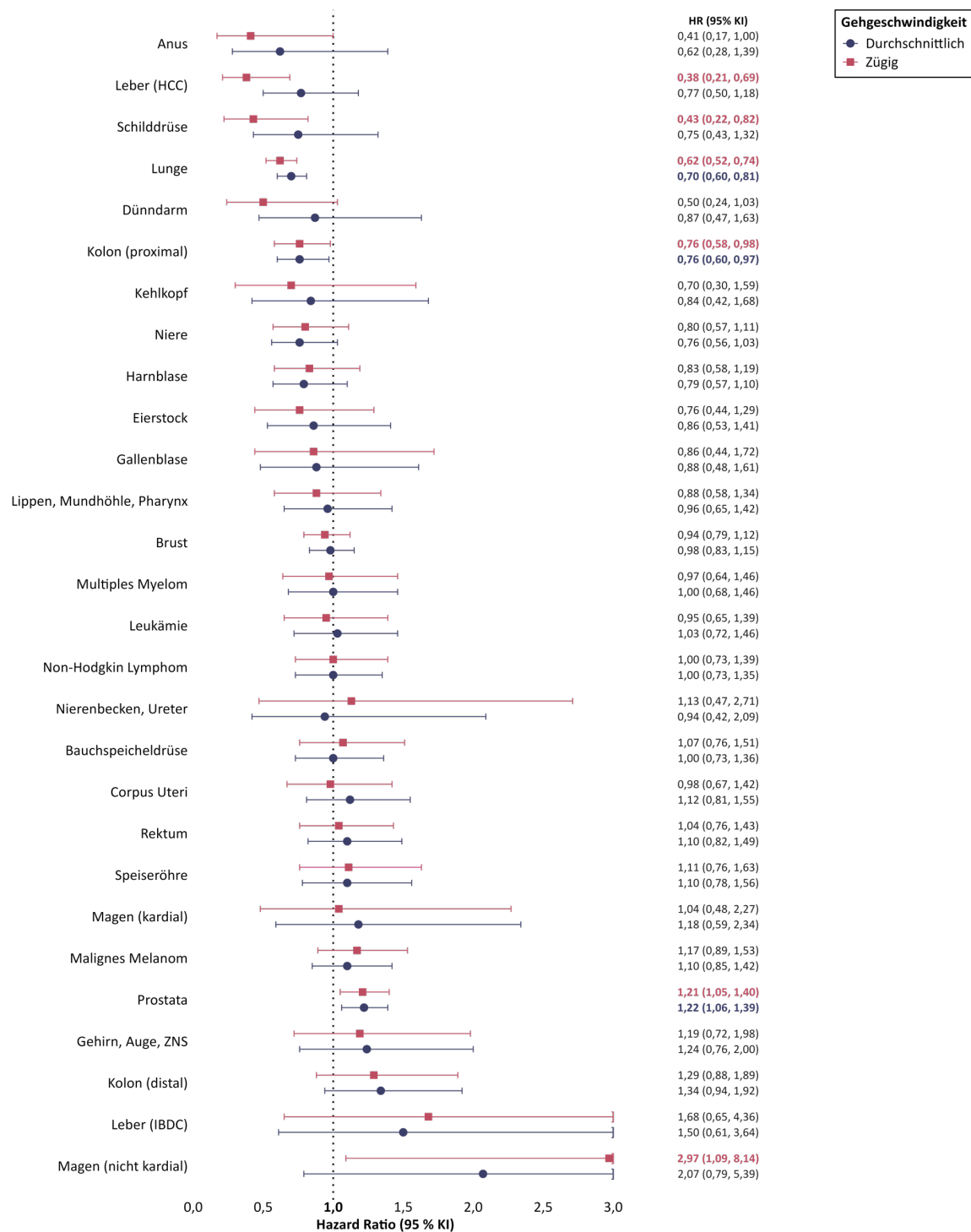
1,35 (0,48, 3,86) (mit kardiometabolischer Erkrankung)

Proximales Kolonkarzinom:

1,06 (0,80, 1,41) (keine kardiometabolische Erkrankung)

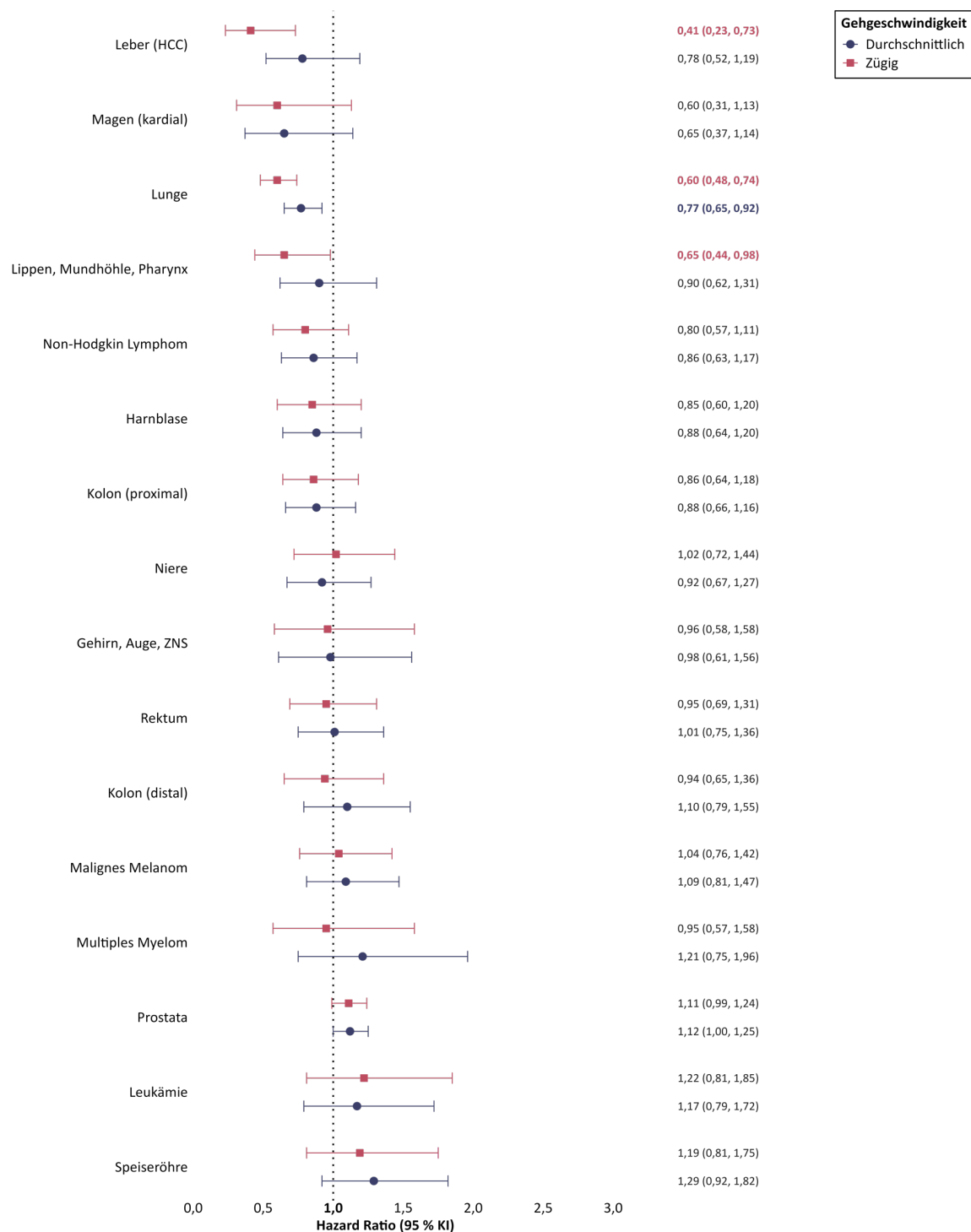
0,48 (0,30, 0,77) (mit kardiometabolischer Erkrankung)

Anhang A 29. Cox Modell Ergebnisse nach Ausschluss der ersten fünf Jahre der Nachbeobachtung



HCC: Hepatozelläres Karzinom; IBDC: Intrahepatisches Gallengangskarzinom; ZNS: Zentrales Nervensystem.
Anmerkung: Die Proportional-Hazards-Annahme war für das Rektumkarzinom verletzt.

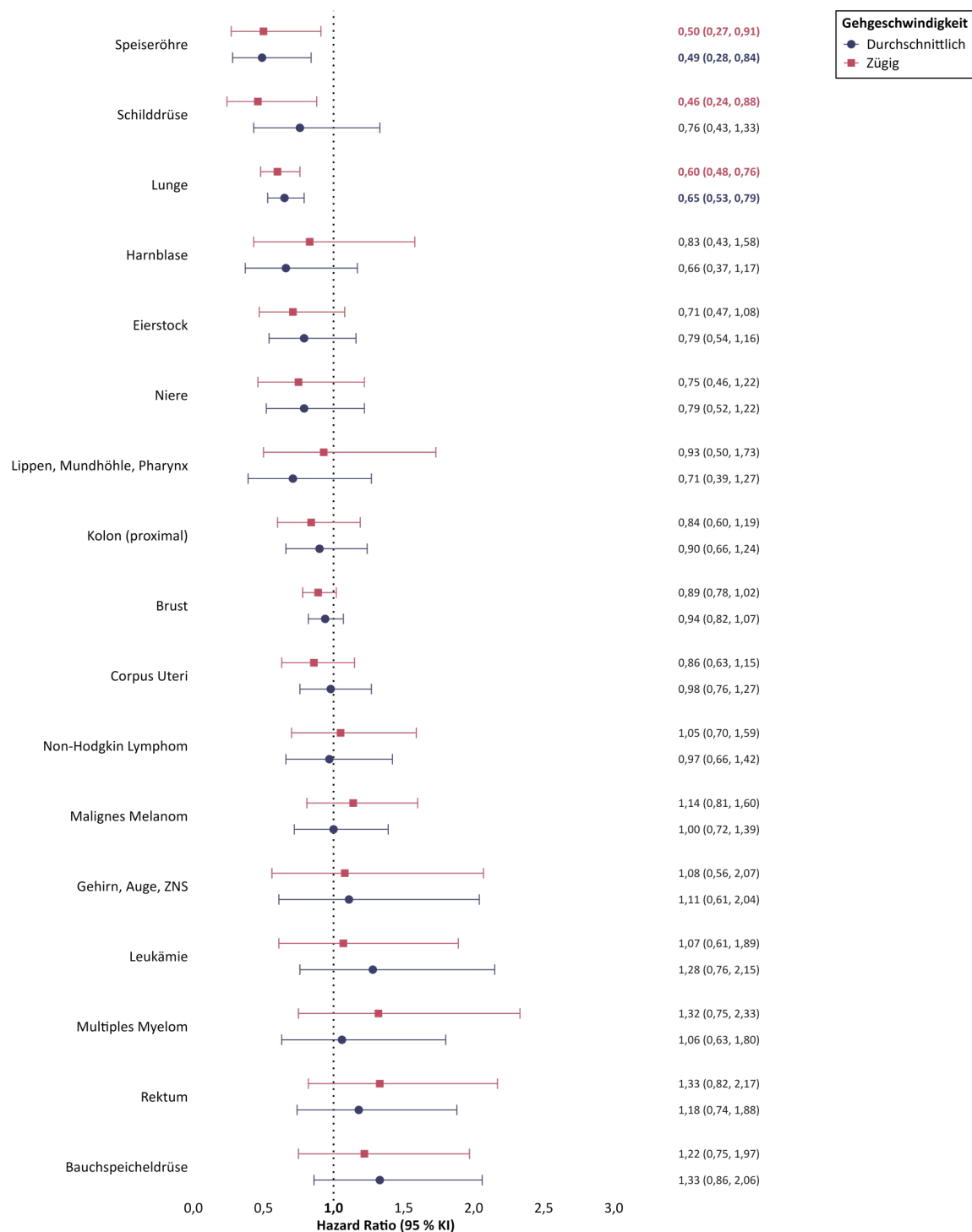
Anhang A 30. Cox Modell Ergebnisse für Männer



HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Anmerkung: Die Proportional-Hazards-Annahme war für das Rektumkarzinom verletzt.

Anhang A 31. Cox Modell Ergebnisse für Frauen



ZNS: Zentrales Nervensystem.

Anmerkung: Die Proportional-Hazards-Annahme war für das Rektumkarzinom verletzt.

Anhang A 32. Cox Modell Ergebnisse für jüngere (<60 Jahre) und ältere (≥60 Jahre) Teilnehmende



HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Anhang A 33. Cox Modell Ergebnisse für Niemals-Raucher

| Krebsart | Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall) | | Krebsfälle |
|-----------------------|--|--------------------|------------|
| | Durchschnittlich vs. Langsam | Zügig vs. Langsam | |
| Anus | 1,11 (0,37, 3,28) | 0,29 (0,08, 1,06) | 50 |
| Leber (HCC) | 0,36 (0,18, 0,72) | 0,22 (0,08, 0,56) | 52 |
| Dünndarm | 0,81 (0,35, 1,90) | 0,50 (0,19, 1,31) | 76 |
| Schilddrüse | 0,72 (0,38, 1,36) | 0,50 (0,25, 1,02) | 130 |
| Lunge | 0,79 (0,50, 1,26) | 0,73 (0,45, 1,20) | 301 |
| Magen (nicht kardial) | 2,00 (0,45, 8,85) | 3,66 (0,79, 16,85) | 56 |

HCC: Hepatozelluläres Karzinom.

Anhang A 34. Lungenkrebsergebnisse adjustiert für Packungsjahre an Rauchen

| Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall) | | Krebsfälle |
|--|-------------------|------------|
| Durchschnittlich vs. Langsam | Zügig vs. Langsam | |
| 0,75 (0,65, 0,87) | 0,61 (0,51, 0,72) | 1.544 |

Anmerkung: Packungsjahre sind definiert als die tägliche Anzahl an gerauchten Zigaretten, dividiert durch 20 und multipliziert mit der Anzahl an Raucherjahren

Anhang A 35. Ergebnisse des negativen Kontrollendpunkts

| Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall) | | Krebsfälle |
|--|-------------------|------------|
| Durchschnittlich vs. Langsam | Zügig vs. Langsam | |
| 1,52 (0,96, 2,42) | 1,05 (0,80, 1,40) | 237 |

Anmerkung: Der Negative Kontrollendpunkt war definiert als Tod durch Suizid erfasst mittels Todeszertifikat (ICD-10 Codes X60-X84).

Anhang A 36. p-Werte nach Kontrolle für mehrfaches Testen (False Discovery Rate)

| Krebsart | Durchschnittlich vs. Langsam | | Zügig vs. Langsam | |
|----------------------------|------------------------------|--------------|-------------------|--------------|
| | Haupt p-Wert | p-adjustiert | Haupt p-Wert | p-adjustiert |
| Anus | 0,139 | 0,595 | 0,002 | 0,014 |
| Bauchspeicheldrüse | 0,288 | 0,595 | 0,235 | 0,568 |
| Brust | 0,326 | 0,595 | 0,104 | 0,305 |
| Corpus Uteri | 0,867 | 0,964 | 0,304 | 0,568 |
| Dünndarm | 0,325 | 0,595 | 0,017 | 0,085 |
| Eierstock | 0,228 | 0,595 | 0,109 | 0,305 |
| Gallenblase | 0,942 | 0,977 | 0,939 | 0,939 |
| Gehirn, Auge, ZNS | 0,988 | 0,988 | 0,876 | 0,909 |
| Harnblase | 0,193 | 0,595 | 0,300 | 0,568 |
| Kehlkopf | 0,479 | 0,745 | 0,286 | 0,568 |
| Kolon (distal) | 0,248 | 0,595 | 0,665 | 0,795 |
| Kolon (proximal) | 0,539 | 0,755 | 0,441 | 0,681 |
| Leber (HCC) | 0,135 | 0,595 | 0,001 | 0,007 |
| Leber (IBDC) | 0,821 | 0,958 | 0,608 | 0,785 |
| Leukämie | 0,259 | 0,595 | 0,419 | 0,681 |
| Lippen, Mundhöhle, Pharynx | 0,236 | 0,595 | 0,068 | 0,273 |
| Lunge | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Magen (kardial) | 0,340 | 0,595 | 0,263 | 0,568 |
| Magen (nicht kardial) | 0,149 | 0,595 | 0,018 | 0,085 |
| Malignes Melanom | 0,783 | 0,955 | 0,568 | 0,785 |
| Multipler Myelom | 0,532 | 0,755 | 0,770 | 0,863 |
| Niere | 0,226 | 0,595 | 0,462 | 0,681 |
| Nierenbecken, Harnleiter | 0,785 | 0,955 | 0,616 | 0,785 |
| Non-Hodgkin-Lymphom | 0,401 | 0,661 | 0,399 | 0,681 |
| Prostata | 0,048 | 0,595 | 0,094 | 0,305 |
| Rektum | 0,667 | 0,889 | 0,682 | 0,795 |
| Schilddrüse | 0,284 | 0,595 | 0,012 | 0,081 |
| Speiseröhre | 0,895 | 0,964 | 0,875 | 0,909 |

HCC: Hepatozelluläres Karzinom; IBDC: Intrahepatischer Gallengangskrebs; ZNS: Zentrales Nervensystem

Anhang A 37. Spearman Korrelationskoeffizienten für den Aktivitätszeitpunkte und allgemeine Aktivität

| | Morgen- aktivität | Nachmittags- aktivität | Abend- aktivität | Nacht- aktivität | Allgemeine MAD |
|-----------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| Tagesaktivität | 0,72 | 0,85 | 0,63 | 0,15 | 0,99 |
| Morgenaktivität | - | 0,48 | 0,16 | 0,03 | 0,71 |
| Nachmittagsaktivität | - | - | 0,41 | 0,10 | 0,83 |
| Abendaktivität | - | - | - | 0,22 | 0,63 |
| Nachtaktivität | - | - | - | - | 0,23 |

MAD: Mittlere Amplitudenabweichung.

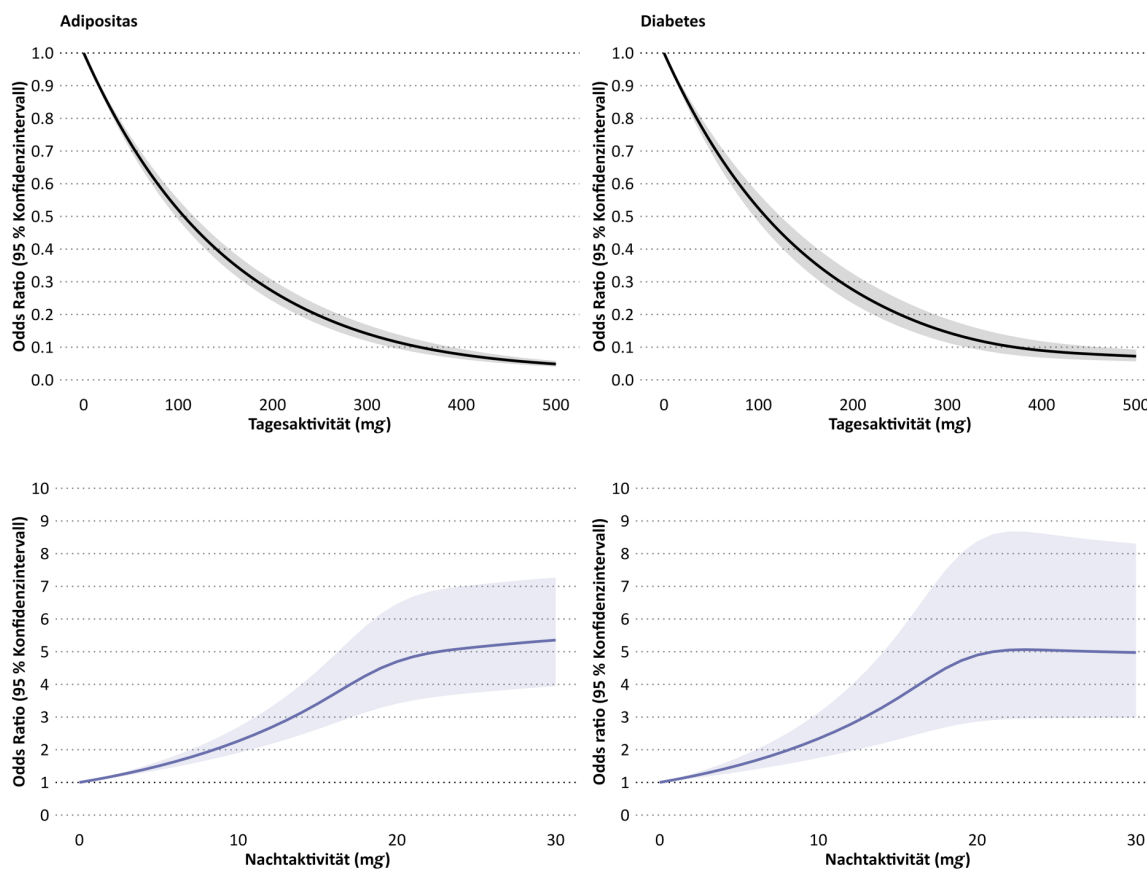
Anhang A 38. Kombination von Tages- und Nachtaktivität in Bezug auf Adipositas und Diabetes

| Adipositas | | | |
|-----------------------------|---------------------|-------------------|--------------------------------|
| Nachtaktivität | Tagaktivität | Odds Ratio | 95 % Konfidenzintervall |
| Niedrig | Hoch | 1,00 | - |
| Niedrig | Niedrig | 2,74 | 2,56, 2,92 |
| Hoch | Hoch | 1,36 | 1,27, 1,46 |
| Hoch | Niedrig | 3,40 | 3,18, 3,63 |
| <i>Multiplikative Skala</i> | | 0,91 | 0,84, 1,00 |
| <i>RERI</i> | | 0,30 | 0,12, 0,48 |
| Diabetes | | | |
| Nachtaktivität | Tagaktivität | Odds Ratio | 95 % Konfidenzintervall |
| Niedrig | Hoch | 1,00 | - |
| Niedrig | Niedrig | 1,78 | 1,60, 1,98 |
| Hoch | Hoch | 1,05 | 0,94, 1,19 |
| Hoch | Niedrig | 2,22 | 2,00, 2,48 |
| <i>Multiplikative Skala</i> | | 1,19 | 1,02, 1,37 |
| <i>RERI</i> | | 0,39 | 0,19, 0,58 |

RERI: Relatives Exzessrisiko aufgrund von Interaktion.

Niedrige körperliche Aktivität: Aktivität unterhalb des Medians; hohe körperliche Aktivität: Aktivität oberhalb des Medians. Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, den Beschäftigungsstatus, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, den Nachtschichtstatus und die Schlafdauer angepasst.

Anhang A 39. Kontinuierliche körperliche Aktivität am Tag und in der Nacht und die Häufigkeit von Adipositas und Diabetes



Anhang A 40. Multiplikative Interaktion zwischen den Zeiträumen von körperlicher Aktivität und Adipositas und Diabetes

| | Adipositas | Diabetes |
|----------------------------|------------------------|------------------------|
| Interaktion | p-Wert für Interaktion | p-Wert für Interaktion |
| <i>Nacht × Morgen</i> | 1,000 | 1,000 |
| <i>Nacht × Nachmittag</i> | 0,457 | 0,310 |
| <i>Nacht × Abend</i> | 1,000 | 1,000 |
| <i>Morgen × Nachmittag</i> | <0,001* | <0,001* |
| <i>Morgen × Abend</i> | 0,002* | 0,021* |
| <i>Nachmittag × Abend</i> | <0,001* | 0,004* |

Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, den Beschäftigungsstatus, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, den Nachtschichtstatus und die Schlafdauer angepasst. Anmerkung: p-Werte sind Bonferroni korrigiert.

*Signifikante Interaktionseffekte sind in den Anhängen A40 bis A43 quantifiziert.

Anhang A 41. Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für Morgenaktivität und Adipositas stratifiziert nach Abendaktivität

| Morgen- aktivität | Abendaktivität Q1 N = 15.282 Fälle = 4.497 | | Abendaktivität Q2 N = 15.270 Fälle = 3.314 | | Abendaktivität Q3 N = 15.274 Fälle = 2.565 | | Abendaktivität Q4 N = 15.288 Fälle = 1.745 | |
|----------------------|---|------------|---|------------|---|------------|---|------------|
| | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI |
| 1. Quantil | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,83 | 0,76, 0,92 | 0,88 | 0,79, 0,98 | 0,82 | 0,73, 0,93 | 0,79 | 0,68, 0,92 |
| 3. Quantil | 0,77 | 0,69, 0,85 | 0,85 | 0,76, 0,96 | 0,90 | 0,79, 1,02 | 0,84 | 0,72, 0,98 |
| 4. Quantil | 0,60 | 0,53, 0,68 | 0,78 | 0,69, 0,89 | 0,75 | 0,65, 0,86 | 0,77 | 0,66, 0,90 |

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio.

Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, den Beschäftigungsstatus, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, den Nachtschichtstatus und die Schlafdauer angepasst.

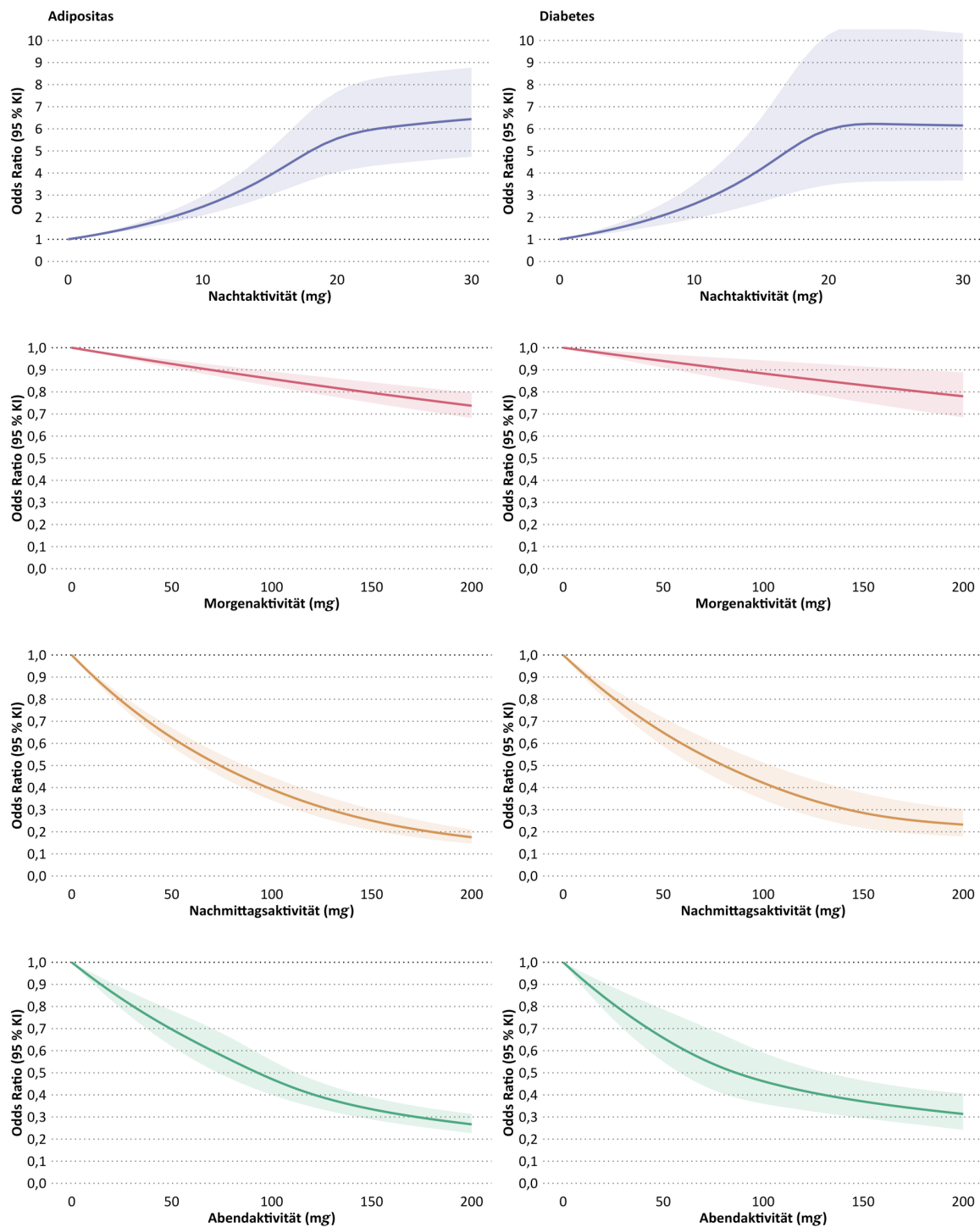
Anhang A 42. Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für Morgen- und Abendaktivität und Adipositas stratifiziert nach Nachmittagsaktivität

| | Nachmittags- aktivität Q1 N = 15.282 Fälle = 4.822 | | Nachmittags- aktivität Q2 N = 15.270 Fälle = 3.187 | | Nachmittags- aktivität Q3 N = 15.274 Fälle = 2.506 | | Nachmittags- aktivität Q4 N = 15.288 Fälle = 1.606 | |
|------------------------------|--|------------|--|------------|--|------------|--|------------|
| | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI |
| Morgen- aktivität | | | | | | | | |
| 1. Quantil | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,81 | 0,75, 0,88 | 0,91 | 0,82, 1,01 | 0,85 | 0,74, 0,98 | 0,78 | 0,63, 0,97 |
| 3. Quantil | 0,80 | 0,72, 0,90 | 0,86 | 0,77, 0,97 | 0,90 | 0,78, 1,03 | 0,89 | 0,74, 1,08 |
| 4. Quantil | 0,41 | 0,35, 0,48 | 0,69 | 0,60, 0,79 | 0,84 | 0,73, 0,97 | 0,84 | 0,71, 1,01 |
| Abend- aktivität | | | | | | | | |
| 1. Quantil | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,73 | 0,67, 0,80 | 0,82 | 0,74, 0,91 | 0,93 | 0,82, 1,06 | 0,75 | 0,63, 0,90 |
| 3. Quantil | 0,54 | 0,49, 0,61 | 0,62 | 0,55, 0,69 | 0,80 | 0,70, 0,91 | 0,72 | 0,61, 0,85 |
| 4. Quantil | 0,36 | 0,31, 0,41 | 0,45 | 0,39, 0,51 | 0,56 | 0,49, 0,64 | 0,52 | 0,44, 0,61 |

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio.

Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, den Beschäftigungsstatus, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, den Nachtschichtstatus und die Schlafdauer angepasst.

Anhang A 43. Kontinuierliche zeitraumspezifische körperliche Aktivität und die Häufigkeit von Adipositas und Diabetes



KI: Konfidenzintervall; mg: Milligravitationseinheit.

Anhang A 44. Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für Morgenaktivität und Diabetes stratifiziert nach Abendaktivität

| | Abendaktivität Q1 N = 15.282 Fälle = 1.348 | | Abendaktivität Q2 N = 15.270 Fälle = 959 | | Abendaktivität Q3 N = 15.273 Fälle = 710 | | Abendaktivität Q4 N = 15.288 Fälle = 526 | |
|----------------------|---|------------|---|------------|---|------------|---|------------|
| Morgen- aktivität | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI |
| 1. Quantil | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,84 | 0,73, 0,98 | 0,92 | 0,76, 1,10 | 0,88 | 0,71, 1,11 | 0,72 | 0,54, 0,95 |
| 3. Quantil | 0,75 | 0,63, 0,89 | 1,02 | 0,84, 1,24 | 0,98 | 0,78, 1,23 | 0,87 | 0,67, 1,14 |
| 4. Quantil | 0,64 | 0,52, 0,78 | 0,93 | 0,75, 1,16 | 0,90 | 0,70, 1,15 | 0,81 | 0,62, 1,06 |

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio.

Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, den Beschäftigungsstatus, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, den Nachtschichtstatus und die Schlafdauer angepasst.

Anhang A 45. Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für Morgenaktivität und Abendaktivität und Diabetes stratifiziert nach Nachmittagsaktivität

| | Nachmittags- aktivität Q1 N = 15.282 Fälle = 1.432 | | Nachmittags- aktivität Q2 N = 15.270 Fälle = 861 | | Nachmittags- aktivität Q3 N = 15.274 Fälle = 739 | | Nachmittags- aktivität Q4 N = 15.288 Fälle = 511 | |
|----------------------|--|------------|--|------------|--|------------|--|------------|
| Morgen- aktivität | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI | OR | 95 % KI |
| 1. Quantil | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,77 | 0,67, 0,89 | 1,06 | 0,88, 1,29 | 0,98 | 0,75, 1,26 | 0,79 | 0,55, 1,14 |
| 3. Quantil | 0,68 | 0,56, 0,81 | 1,13 | 0,93, 1,37 | 1,12 | 0,88, 1,43 | 0,90 | 0,65, 1,25 |
| 4. Quantil | 0,50 | 0,38, 0,66 | 0,87 | 0,69, 1,10 | 1,01 | 0,79, 1,30 | 0,97 | 0,71, 1,32 |
| Abend- aktivität | | | | | | | | |
| 1. Quantil | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,73 | 0,64, 0,84 | 0,92 | 0,77, 1,10 | 1,04 | 0,83, 1,30 | 0,87 | 0,63, 1,19 |
| 3. Quantil | 0,53 | 0,44, 0,64 | 0,74 | 0,61, 0,90 | 0,85 | 0,68, 1,06 | 0,85 | 0,63, 1,14 |
| 4. Quantil | 0,33 | 0,25, 0,45 | 0,63 | 0,50, 0,80 | 0,64 | 0,50, 0,81 | 0,79 | 0,59, 1,05 |

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio.

Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, den Beschäftigungsstatus, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, den Nachtschichtstatus und die Schlafdauer angepasst.

Anhang A 46. Zeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Adipositas stratifiziert nach Erwerbsstatus

| Aktivitäts- zeitraum | Erwerbstätig N = 47.423 | | | Arbeitslos N = 1.597 | | | Nicht erwerbstätig N = 11.702 | | |
|-------------------------|----------------------------|---------------|------------|-------------------------|---------------|------------|----------------------------------|---------------|------------|
| | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI |
| Morgen | | | | | | | | | |
| 1. Quantil | 2.603 | 1,00 | - | 241 | 1,00 | - | 1.208 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 2.178 | 0,82 | 0,77, 0,88 | 113 | 1,18 | 0,87, 1,60 | 780 | 0,83 | 0,74, 0,93 |
| 3. Quantil | 2.017 | 0,83 | 0,77, 0,89 | 75 | 0,91 | 0,64, 1,29 | 651 | 0,81 | 0,71, 0,92 |
| 4. Quantil | 1.652 | 0,73 | 0,67, 0,79 | 48 | 0,75 | 0,50, 1,14 | 477 | 0,64 | 0,55, 0,73 |
| Nachmittag | | | | | | | | | |
| 1. Quantil | 3.068 | 1,00 | - | 279 | 1,00 | - | 1.442 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 2.277 | 0,69 | 0,65, 0,74 | 94 | 0,58 | 0,42, 0,79 | 800 | 0,63 | 0,56, 0,71 |
| 3. Quantil | 1.868 | 0,57 | 0,53, 0,62 | 57 | 0,44 | 0,30, 0,64 | 563 | 0,47 | 0,41, 0,54 |
| 4. Quantil | 1.237 | 0,39 | 0,36, 0,43 | 47 | 0,34 | 0,22, 0,51 | 311 | 0,25 | 0,21, 0,29 |
| Abend | | | | | | | | | |
| 1. Quantil | 2.863 | 1,00 | - | 253 | 1,00 | - | 1.352 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 2.314 | 0,80 | 0,75, 0,86 | 113 | 0,66 | 0,49, 0,89 | 859 | 0,75 | 0,67, 0,84 |
| 3. Quantil | 1.919 | 0,65 | 0,61, 0,70 | 69 | 0,52 | 0,36, 0,74 | 569 | 0,60 | 0,53, 0,68 |
| 4. Quantil | 1.354 | 0,46 | 0,42, 0,49 | 42 | 0,37 | 0,24, 0,57 | 336 | 0,45 | 0,38, 0,52 |
| Nacht | | | | | | | | | |
| 1. Quantil | 1.765 | 1,00 | - | 107 | 1,00 | - | 729 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 1.983 | 1,22 | 1,13, 1,31 | 119 | 1,04 | 0,74, 1,46 | 822 | 1,36 | 1,21, 1,54 |
| 3. Quantil | 2.260 | 1,43 | 1,33, 1,54 | 147 | 1,44 | 1,03, 2,01 | 831 | 1,57 | 1,39, 1,78 |
| 4. Quantil | 2.442 | 1,50 | 1,39, 1,62 | 104 | 1,72 | 1,18, 2,51 | 734 | 1,81 | 1,58, 2,08 |

KI: Konfidenzintervall.

Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, den Nachtschichtstatus und die Schlafdauer angepasst.

Anhang A 47. Zeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Diabetes stratifiziert nach Erwerbsstatus

| Aktivitäts- zeitraum | Erwerbstätig N = 47.423 | | | Arbeitslos N = 1.597 | | | Nicht erwerbstätig N = 11.702 | | |
|-------------------------|----------------------------|---------------|------------|-------------------------|---------------|------------|----------------------------------|---------------|------------|
| | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI |
| Morgen | | | | | | | | | |
| 1. Quantil | 564 | 1,00 | - | 88 | 1,00 | - | 542 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 449 | 0,80 | 0,70, 0,91 | 41 | 1,06 | 0,68, 1,64 | 370 | 0,92 | 0,79, 1,07 |
| 3. Quantil | 469 | 0,89 | 0,78, 1,02 | 21 | 0,64 | 0,37, 1,12 | 310 | 0,90 | 0,76, 1,06 |
| 4. Quantil | 412 | 0,83 | 0,72, 0,97 | 14 | 0,73 | 0,38, 1,41 | 240 | 0,76 | 0,63, 0,92 |
| Nachmittag | | | | | | | | | |
| 1. Quantil | 637 | 1,00 | - | 96 | 1,00 | - | 686 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 485 | 0,77 | 0,67, 0,87 | 34 | 0,91 | 0,57, 1,46 | 338 | 0,61 | 0,52, 0,71 |
| 3. Quantil | 447 | 0,73 | 0,63, 0,84 | 19 | 0,63 | 0,35, 1,15 | 269 | 0,55 | 0,46, 0,66 |
| 4. Quantil | 325 | 0,56 | 0,48, 0,66 | 15 | 0,52 | 0,27, 1,01 | 169 | 0,36 | 0,29, 0,44 |
| Abend | | | | | | | | | |
| 1. Quantil | 613 | 1,0 | - | 92 | 1,0 | - | 631 | 1,0 | - |
| 2. Quantil | 509 | 0,86 | 0,76, 0,97 | 36 | 0,63 | 0,40, 0,98 | 407 | 0,83 | 0,72, 0,96 |
| 3. Quantil | 430 | 0,72 | 0,63, 0,82 | 21 | 0,49 | 0,27, 0,86 | 257 | 0,66 | 0,55, 0,78 |
| 4. Quantil | 342 | 0,57 | 0,49, 0,66 | 15 | 0,50 | 0,25, 0,98 | 167 | 0,55 | 0,45, 0,67 |
| Nacht | | | | | | | | | |
| 1. Quantil | 402 | 1,00 | - | 38 | 1,00 | - | 336 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 467 | 1,20 | 1,05, 1,38 | 48 | 1,29 | 0,79, 2,09 | 377 | 1,26 | 1,07, 1,48 |
| 3. Quantil | 472 | 1,20 | 1,04, 1,38 | 49 | 1,26 | 0,77, 2,05 | 398 | 1,51 | 1,28, 1,78 |
| 4. Quantil | 553 | 1,31 | 1,14, 1,51 | 29 | 1,12 | 0,63, 1,99 | 351 | 1,65 | 1,39, 1,97 |

KI: Konfidenzintervall.

Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, den Nachtschichtstatus und die Schlafdauer angepasst.

Anhang A 48. Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für zeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Adipositas und Diabetes unter Nicht-Nachtschichtarbeitern

| | Adipositas | | Diabetes | |
|-----------------------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Odds Ratio | 95 % KI | Odds Ratio | 95 % KI |
| Morgenaktivität | | | | |
| 1. Quantil | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,84 | 0,78, 0,91 | 0,76 | 0,65, 0,90 |
| 3. Quantil | 0,85 | 0,78, 0,92 | 0,93 | 0,79, 1,10 |
| 4. Quantil | 0,76 | 0,70, 0,84 | 0,78 | 0,65, 0,94 |
| Nachmittagsaktivität | | | | |
| 1. Quantil | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,69 | 0,64, 0,75 | 0,74 | 0,63, 0,87 |
| 3. Quantil | 0,58 | 0,53, 0,63 | 0,74 | 0,62, 0,87 |
| 4. Quantil | 0,37 | 0,34, 0,41 | 0,57 | 0,47, 0,69 |
| Abendaktivität | | | | |
| 1. Quantil | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,81 | 0,75, 0,87 | 0,79 | 0,67, 0,92 |
| 3. Quantil | 0,65 | 0,60, 0,70 | 0,68 | 0,58, 0,81 |
| 4. Quantil | 0,44 | 0,40, 0,48 | 0,56 | 0,46, 0,67 |
| Nachtaktivität | | | | |
| 1. Quantil | 1,00 | - | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 1,22 | 1,12, 1,32 | 1,24 | 1,05, 1,47 |
| 3. Quantil | 1,47 | 1,35, 1,60 | 1,27 | 1,07, 1,50 |
| 4. Quantil | 1,53 | 1,40, 1,67 | 1,37 | 1,15, 1,64 |

N = 35.506; KI: Konfidenzintervall.

Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus und die Schlafdauer angepasst.

Anhang A 49. Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für zeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Diabetes mit zusätzlicher Adjustierung für den Body-Mass-Index

| | Odds Ratio | 95 % Konfidenzintervall |
|-----------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Morgenaktivität | | |
| 1. Quantil | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,90 | 0,82, 0,99 |
| 3. Quantil | 0,96 | 0,86, 1,06 |
| 4. Quantil | 0,91 | 0,81, 1,03 |
| Nachmittagsaktivität | | |
| 1. Quantil | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,81 | 0,74, 0,90 |
| 3. Quantil | 0,80 | 0,72, 0,89 |
| 4. Quantil | 0,64 | 0,56, 0,73 |
| Abendaktivität | | |
| 1. Quantil | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 0,90 | 0,82, 0,99 |
| 3. Quantil | 0,78 | 0,70, 0,87 |
| 4. Quantil | 0,68 | 0,61, 0,77 |
| Nachtaktivität | | |
| 1. Quantil | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 1,15 | 1,04, 1,28 |
| 3. Quantil | 1,16 | 1,05, 1,29 |
| 4. Quantil | 1,21 | 1,09, 1,35 |

Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, den Nachtschichtstatus, die Schlafdauer und den Body-Mass-Index (als kontinuierliche Variable) angepasst.

Anhang A 50. Lineare Regressionsmodelle für die tageszeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und den Body-Mass-Index und die HbA1c-Konzentration

| | Body-Mass-Index N = 61.114 | | HbA1c N = 31.798 | |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | β | 95 % KI | β | 95 % KI |
| Morgenaktivität | | | | |
| 1. Quantil | 0,00 | - | 0,00 | - |
| 2. Quantil | -0,43 | -0,53, -0,33 | -0,10 | -0,23, 0,03 |
| 3. Quantil | -0,45 | -0,55, -0,34 | -0,03 | -0,17, 0,10 |
| 4. Quantil | -0,73 | -0,84, -0,62 | 0,02 | -0,12, 0,16 |
| Nachmittagsaktivität | | | | |
| 1. Quantil | 0,00 | - | 0,00 | - |
| 2. Quantil | -1,04 | -1,14, -0,94 | -0,24 | -0,37, -0,11 |
| 3. Quantil | -1,41 | -1,52, -1,30 | -0,33 | -0,47, -0,19 |
| 4. Quantil | -2,09 | -2,21, -1,98 | -0,58 | -0,73, -0,44 |
| Abendaktivität | | | | |
| 1. Quantil | 0,00 | - | 0,00 | - |
| 2. Quantil | -0,66 | -0,76, -0,56 | -0,03 | -0,16, 0,10 |
| 3. Quantil | -1,13 | -1,23, -1,03 | -0,03 | -0,17, 0,10 |
| 4. Quantil | -1,65 | -1,75, -1,54 | -0,09 | -0,23, 0,05 |
| Nachtaktivität | | | | |
| 1. Quantil | 0,00 | - | 0,00 | - |
| 2. Quantil | 0,35 | 0,26, 0,45 | 0,15 | 0,03, 0,28 |
| 3. Quantil | 0,68 | 0,58, 0,78 | 0,25 | 0,12, 0,37 |
| 4. Quantil | 0,84 | 0,73, 0,94 | 0,47 | 0,33, 0,60 |

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall.

Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, den Nachtschichtstatus und die Schlafdauer angepasst.

Anhang A 51. Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle für die zeitliche Verteilung von körperlicher Aktivität und Adipositas und Diabetes mit Verschiebungen in der Definition der Zeiträume

| Adipositas | | | | | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------------------|-------------------|----------------|
| | Zeiträume eine Stunde früher | | | Zeiträume eine Stunde später | | |
| | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI |
| Morgenaktivität | | | | | | |
| 1. Quantil | 3.853 | 1,00 | - | 4.283 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 3.145 | 0,92 | 0,87, 0,98 | 3.192 | 0,79 | 0,74, 0,83 |
| 3. Quantil | 2.763 | 0,91 | 0,86, 0,97 | 2.604 | 0,68 | 0,64, 0,73 |
| 4. Quantil | 2.360 | 0,87 | 0,82, 0,93 | 2.042 | 0,59 | 0,55, 0,63 |
| Nachmittagsaktivität | | | | | | |
| 1. Quantil | 4.697 | 1,00 | - | 4.881 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 3.185 | 0,69 | 0,65, 0,73 | 3.215 | 0,67 | 0,64, 0,71 |
| 3. Quantil | 2.544 | 0,57 | 0,53, 0,60 | 2.465 | 0,54 | 0,50, 0,57 |
| 4. Quantil | 1.695 | 0,38 | 0,36, 0,41 | 1.560 | 0,35 | 0,32, 0,37 |
| Abendaktivität | | | | | | |
| 1. Quantil | 4.663 | 1,00 | - | 4.304 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 3.352 | 0,74 | 0,70, 0,78 | 3.277 | 0,85 | 0,80, 0,89 |
| 3. Quantil | 2.429 | 0,54 | 0,51, 0,58 | 2.653 | 0,74 | 0,70, 0,79 |
| 4. Quantil | 1.677 | 0,40 | 0,37, 0,43 | 1.887 | 0,56 | 0,53, 0,60 |
| Nachtaktivität | | | | | | |
| 1. Quantil | 2.997 | 1,00 | - | 2.727 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 3.124 | 1,14 | 1,07, 1,21 | 2.966 | 1,19 | 1,12, 1,27 |
| 3. Quantil | 3.196 | 1,27 | 1,20, 1,35 | 3.201 | 1,38 | 1,30, 1,46 |
| 4. Quantil | 2.804 | 1,22 | 1,14, 1,30 | 3.227 | 1,47 | 1,37, 1,56 |
| Diabetes | | | | | | |
| | Zeiträume eine Stunde früher | | | Zeiträume eine Stunde später | | |
| | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI | Fälle | Odds Ratio | 95 % KI |
| Morgenaktivität | | | | | | |
| 1. Quantil | 1.142 | 1,00 | - | 1.247 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 902 | 0,95 | 0,86, 1,04 | 920 | 0,84 | 0,77, 0,93 |
| 3. Quantil | 794 | 0,94 | 0,84, 1,04 | 758 | 0,76 | 0,68, 0,84 |
| 4. Quantil | 705 | 0,93 | 0,83, 1,04 | 618 | 0,68 | 0,60, 0,76 |
| Nachmittagsaktivität | | | | | | |
| 1. Quantil | 1.36 | 1,00 | - | 1.446 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 933 | 0,79 | 0,72, 0,87 | 874 | 0,70 | 0,64, 0,77 |
| 3. Quantil | 717 | 0,64 | 0,58, 0,72 | 738 | 0,65 | 0,59, 0,72 |
| 4. Quantil | 533 | 0,50 | 0,44, 0,57 | 485 | 0,45 | 0,40, 0,52 |
| Abendaktivität | | | | | | |
| 1. Quantil | 1.408 | 1,00 | - | 1.286 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 915 | 0,75 | 0,68, 0,82 | 954 | 0,87 | 0,80, 0,96 |
| 3. Quantil | 693 | 0,61 | 0,55, 0,68 | 741 | 0,76 | 0,69, 0,84 |
| 4. Quantil | 527 | 0,52 | 0,46, 0,58 | 562 | 0,65 | 0,58, 0,73 |
| Nachtaktivität | | | | | | |
| 1. Quantil | 874 | 1,00 | - | 824 | 1,00 | - |
| 2. Quantil | 934 | 1,14 | 1,03, 1,26 | 927 | 1,22 | 1,11, 1,35 |
| 3. Quantil | 940 | 1,23 | 1,11, 1,36 | 909 | 1,29 | 1,16, 1,42 |
| 4. Quantil | 795 | 1,15 | 1,03, 1,29 | 883 | 1,35 | 1,21, 1,50 |

KI: Konfidenzintervall.

Die Modelle wurden für den Zeitraum, das Geschlecht, das Alter, die Studienregion, die Bildung, riskanten Alkoholkonsum, den Raucherstatus, den Nachtschichtstatus und die Schlafdauer angepasst.

Zeiträume 1 Stunde früher: Morgen (05:00 bis 10:59), Nachmittag (11:00 bis 16:59), Abend (17:00 bis 22:59) und Nacht (23:00 bis 04:59).

Zeiträume 1 Stunde später: Morgen (07:00 bis 12:59), Nachmittag (13:00 bis 18:59), Abend (19:00 bis 00:59) und Nacht (01:00 bis 06:59).

9 Literaturverzeichnis

1. Strain T, Flaxman S, Guthold R, Semanova E, Cowan M, Riley LM, et al. National, regional, and global trends in insufficient physical activity among adults from 2000 to 2022: a pooled analysis of 507 population-based surveys with 5.7 million participants. *Lancet Glob Health*. 2024;12(8):e1232-e43
2. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure Time Physical Activity and Mortality: A Detailed Pooled Analysis of the Dose-Response Relationship. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):959-67.
3. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4570.
4. Matthews CE, Moore SC, Arem H, Cook MB, Trabert B, Håkansson N, et al. Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):686-97.
5. Moore SC, Lee I-M, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med*. 2016;176(6):816-25.
6. Behrens G, Gredner T, Stock C, Leitzmann MF, Brenner H, Mons U. Cancers Due to Excess Weight, Low Physical Activity, and Unhealthy Diet. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(35-36):578-85.
7. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451-62.
8. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and Cancer: A consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674-85.
9. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-8.
10. World Health Organization. *WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour*. Geneva: World Health Organization; 2020.
11. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126-31.
12. Kelly P, Fitzsimons C, Baker G. Should we reframe how we think about physical activity and sedentary behaviour measurement? Validity and reliability reconsidered. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016;13(32).

13. Sattler MC, Ainsworth BE, Andersen LB, Foster C, Hagströmer M, Jaunig J, et al. Physical activity self-reports: past or future? *Br J Sports Med.* 2021;55(16):889-90.
14. Sternfeld B, Goldman-Rosas L. A Systematic Approach to Selecting an Appropriate Measure of Self-Reported Physical Activity or Sedentary Behavior. *J Phys Act Health.* 2012;9(s1):19-28.
15. Leitzmann M, Powers H, Anderson AS, Scoccianti C, Berrino F, Boutron-Ruault M-C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Physical activity and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:46-55.
16. Clark S, Lomax N, Morris M, Pontin F, Birkin M. Clustering Accelerometer Activity Patterns from the UK Biobank Cohort. *Sensors.* 2021;21(24):8220.
17. Lee IM, Shiroma EJ. Using accelerometers to measure physical activity in large-scale epidemiological studies: issues and challenges. *Br J Sports Med.* 2014;48(3):197-201.
18. Troiano RP, Stamatakis E, Bull FC. How can global physical activity surveillance adapt to evolving physical activity guidelines? Needs, challenges and future directions. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1468-73.
19. Troiano RP, McClain JJ, Brychta RJ, Chen KY. Evolution of accelerometer methods for physical activity research. *Br J Sports Med.* 2014;48(13):1019-23.
20. Doherty A, Jackson D, Hammerla N, Plötz T, Olivier P, Granat MH, et al. Large Scale Population Assessment of Physical Activity Using Wrist Worn Accelerometers: The UK Biobank Study. *PLoS One.* 2017;12(2):e0169649.
21. Evenson KR, Bellettiere J, Cuthbertson CC, Di C, Dushkes R, Howard AG, et al. Cohort profile: the Women's Health Accelerometry Collaboration. *BMJ Open.* 2021;11(11):e052038.
22. Howard VJ, Rhodes JD, Mosher A, Hutto B, Stewart MS, Colabianchi N, et al. Obtaining Accelerometer Data in a National Cohort of Black and White Adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(7):1531-7.
23. Lee I-M, Shiroma EJ, Evenson KR, Kamada M, LaCroix AZ, Buring JE. Accelerometer-Measured Physical Activity and Sedentary Behavior in Relation to All-Cause Mortality. *Circulation.* 2018;137(2):203-5.
24. Peters A, Greiser KH, Göttlicher S, Ahrens W, Albrecht M, Bamberg F, et al. Framework and baseline examination of the German National Cohort (NAKO). *Eur J Epidemiol.* 2022;37(10):1107-24.
25. DiPietro L, Al-Ansari SS, Biddle SJH, Borodulin K, Bull FC, Buman MP, et al. Advancing the global physical activity agenda: recommendations for future research by the 2020 WHO physical activity and sedentary behavior guidelines development group. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17:143.
26. Xiao Q, Lu J, Zeitzer JM, Matthews CE, Saint-Maurice PF, Bauer C. Rest-activity profiles among U.S. adults in a nationally representative sample: a functional principal component analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2022;19:32.

27. Karas M, Bai J, Strączkiewicz M, Harezlak J, Glynn NW, Harris T, et al. Accelerometry Data in Health Research: Challenges and Opportunities. *Stat Biosci.* 2019;11(2):210-37.
28. Migueles JH, Rowlands AV, Huber F, Sabia S, van Hees VT. GGIR: A Research Community–Driven Open Source R Package for Generating Physical Activity and Sleep Outcomes From Multi-Day Raw Accelerometer Data. *J Meas Phys Behav.* 2019;2(3):188-96.
29. van Hees VT, Gorzelniak L, Dean León EC, Eder M, Pias M, Taherian S, et al. Separating Movement and Gravity Components in an Acceleration Signal and Implications for the Assessment of Human Daily Physical Activity. *PLoS One.* 2013;8(4):e61691.
30. Migueles JH, Aadland E, Andersen LB, Brønd JC, Chastin SF, Hansen BH, et al. GRANADA consensus on analytical approaches to assess associations with accelerometer-determined physical behaviours (physical activity, sedentary behaviour and sleep) in epidemiological studies. *Br J Sports Med.* 2022;56(7):376-84.
31. World Health Organization. *Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world.* Geneva: World Health Organization; 2018.
32. Silva KS, Garcia LMT, Rabacow FM, de Rezende LFM, de Sá TH. Physical activity as part of daily living: Moving beyond quantitative recommendations. *Prev Med.* 2017;96:160-2.
33. Katzmarzyk PT, Friedenreich C, Shiroma EJ, Lee I-M. Physical inactivity and non-communicable disease burden in low-income, middle-income and high-income countries. *Br J Sports Med.* 2022;56(2):101-6.
34. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, van Mechelen W, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet.* 2016;388(10051):1311-24.
35. Ramsay JO, Silverman BW. *Functional Data Analysis.* 2 ed: Springer New York, NY; 2005.
36. Gershon A, Ram N, Johnson SL, Harvey AG, Zeitzer JM. Daily Actigraphy Profiles Distinguish Depressive and Interepisode States in Bipolar Disorder. *Clin Psychol Sci.* 2016;4(4):641-50.
37. Leroux A, Di J, Smirnova E, McGuffey EJ, Cao Q, Bayatmokhtari E, et al. Organizing and analyzing the activity data in NHANES. *Stat Biosci.* 2019;11(2):262-87.
38. Xu SY, Nelson S, Kerr J, Godbole S, Johnson E, Patterson RE, et al. Modeling Temporal Variation in Physical Activity Using Functional Principal Components Analysis. *Stat Biosci.* 2019;11(2):403-21.
39. Difrancesco S, Riese H, Merikangas KR, Shou H, Zipunnikov V, Antypa N, et al. Sociodemographic, Health and Lifestyle, Sampling, and Mental Health Determinants of 24-Hour Motor Activity Patterns: Observational Study. *J Med Internet Res.* 2021;23(2):e20700.

40. Zeitzer JM, Blackwell T, Hoffman AR, Cummings S, Ancoli-Israel S, Stone K, et al. Daily Patterns of Accelerometer Activity Predict Changes in Sleep, Cognition, and Mortality in Older Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;73(5):682-7.
41. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, et al. UK Biobank: An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases of Middle and Old Age. *PLoS Med*. 2015;12(3):e1001779.
42. Fry A, Littlejohns TJ, Sudlow C, Doherty N, Adamska L, Sprosen T, et al. Comparison of Sociodemographic and Health-Related Characteristics of UK Biobank Participants With Those of the General Population. *Am J Epidemiol*. 2017;186(9):1026-34.
43. Yao F, Müller HG, Wang JL. Functional Data Analysis for Sparse Longitudinal Data. *J Am Stat Assoc*. 2005;100(470):577-90.
44. James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. *An Introduction to Statistical Learning: with Applications in R*. 2 ed. New York, NY: Springer; 2021.
45. Trehearne A. Genetics, lifestyle and environment. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2016;59(3):361-7.
46. UK Biobank. *Mortality data: linkage to death registries. Version 3.0*. 2023.
47. UK Biobank. Data providers and dates of data availability [Internet]. [cited 2023 Jun 07]. Available from: https://biobank.ndph.ox.ac.uk/showcase/exinfo.cgi?src=Data_providers_and_dates.
48. VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(3):211-9.
49. Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, Langa KM, Hyppönen E, Kuźma E, et al. Association of Lifestyle and Genetic Risk With Incidence of Dementia. *JAMA*. 2019;322(5):430-7.
50. Strain T, Wijndaele K, Sharp SJ, Dempsey PC, Wareham N, Brage S. Impact of follow-up time and analytical approaches to account for reverse causality on the association between physical activity and health outcomes in UK Biobank. *Int J Epidemiol*. 2019;49(1):162-72.
51. Cologne J, Hsu W-L, Abbott RD, Ohishi W, Grant EJ, Fujiwara S, et al. Proportional Hazards Regression in Epidemiologic Follow-up Studies: An Intuitive Consideration of Primary Time Scale. *Epidemiology*. 2012;23(4):565-73.
52. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies. With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. 2nd ed. Cham: Springer; 2015.
53. Bradbury KE, Murphy N, Key TJ. Diet and colorectal cancer in UK Biobank: a prospective study. *Int J Epidemiol*. 2019;49(1):246-58.

54. Zhou Y, Bhattacharjee S, Carroll C, Chen Y, Dai X, Fan J, et al. fdapace: Functional Data Analysis and Empirical Dynamics. R package version 0.5.9. [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 07]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=fdapace>.
55. Harrell FE. rms: Regression Modeling Strategies. R package version 6.8-0 [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 14]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=rms>.
56. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2022 [cited 2024 Oct 14]. Available from: <https://www.R-project.org/>.
57. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary Time and Its Association With Risk for Disease Incidence, Mortality, and Hospitalization in Adults. *Ann Intern Med*. 2015;162(2):123-32.
58. Sato S, Dyar KA, Treebak JT, Jepsen SL, Ehrlich AM, Ashcroft SP, et al. Atlas of exercise metabolism reveals time-dependent signatures of metabolic homeostasis. *Cell Metab*. 2022;34(2):329-45.e8.
59. Savikj M, Gabriel BM, Alm PS, Smith J, Caidahl K, Björnholm M, et al. Afternoon exercise is more efficacious than morning exercise at improving blood glucose levels in individuals with type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia*. 2019;62(2):233-7.
60. Janssen I, Campbell JJ, Zahran S, Saunders TJ, Tomasone JR, Chaput JP. Timing of physical activity within the 24-hour day and its influence on health: a systematic review. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2022;42(4):129-38.
61. Jørgensen JT, Karlsen S, Stayner L, Hansen J, Andersen ZJ. Shift work and overall and cause-specific mortality in the Danish nurse cohort. *Scand J Work Environ Health*. 2017(2):117-26.
62. Yi J, Wang L, Guo J, Sun P, Shuai P, Ma X, et al. Association of nighttime physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: Results from the NHANES. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:918996.
63. Jones SE, van Hees VT, Mazzotti DR, Marques-Vidal P, Sabia S, van der Spek A, et al. Genetic studies of accelerometer-based sleep measures yield new insights into human sleep behaviour. *Nat Commun*. 2019;10:1585.
64. Albalak G, Stijntjes M, van Bodegom D, Jukema JW, Atsma DE, van Heemst D, et al. Setting your clock: associations between timing of objective physical activity and cardiovascular disease risk in the general population. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(3):232-40.
65. Feng H, Yang L, Liang YY, Ai S, Liu Y, Liu Y, et al. Associations of timing of physical activity with all-cause and cause-specific mortality in a prospective cohort study. *Nat Commun*. 2023;14:930.
66. Niemelä M, Kangas M, Farrahi V, Kiviniemi A, Leinonen A-M, Ahola R, et al. Intensity and temporal patterns of physical activity and cardiovascular disease risk in midlife. *Prev Med*. 2019;124:33-41.

67. Jiménez-Buedo M. Reactivity in social scientific experiments: what is it and how is it different (and worse) than a Placebo effect? *Eur J Philos Sci.* 2021;11(2):42.
68. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
69. Chen S, Cao Z, Prettner K, Kuhn M, Yang J, Jiao L, et al. Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories From 2020 to 2050. *JAMA Oncol.* 2023;9(4):465-72.
70. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective.* World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2018.
71. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Continuous Update Project Expert Report 2018: Physical activity and the risk of cancer.* World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2018.
72. Kim H-K, Furuhashi S, Takahashi M, Chijiki H, Nanba T, Inami T, et al. Late-afternoon endurance exercise is more effective than morning endurance exercise at improving 24-h glucose and blood lipid levels. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13.
73. Qian J, Xiao Q, Walkup MP, Coday M, Erickson ML, Unick J, et al. Association of Timing of Moderate-to-Vigorous Physical Activity With Changes in Glycemic Control Over 4 Years in Adults With Type 2 Diabetes From the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care.* 2023;46(7):1417-24.
74. Brito LC, Peçanha T, Fecchio RY, Pio-Abreu A, Silva G, Mion-Junior D, et al. Comparison of morning versus evening aerobic-exercise training on heart rate recovery in treated hypertensive men: a randomized controlled trial. *Blood Press Monit.* 2021;26(5):388-92.
75. Moholdt T, Parr EB, Devlin BL, Debik J, Giskeødegård G, Hawley JA. The effect of morning vs evening exercise training on glycaemic control and serum metabolites in overweight/obese men: a randomised trial. *Diabetologia.* 2021;64(9):2061-76.
76. van der Velde JHPM, Boone SC, Winters-van Eekelen E, Hesselink MKC, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P, et al. Timing of physical activity in relation to liver fat content and insulin resistance. *Diabetologia.* 2023;66(3):461-71.
77. Albalak G, Stijntjes M, Wijsman CA, Slagboom PE, van der Ouderaa FJ, Mooijaart SP, et al. Timing of objectively-collected physical activity in relation to body weight and metabolic health in sedentary older people: a cross-sectional and prospective analysis. *Int J Obes.* 2022;46(3):515-22.
78. Qian J, Walkup MP, Chen SH, Brubaker PH, Bond DS, Richey PA, et al. Association of Objectively Measured Timing of Physical Activity Bouts With Cardiovascular Health in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(4):1046-54.

79. Bai P, Ning X, Gao R, Shao X, Zhou S, Li J, et al. Association between circadian physical activity patterns and cancer incidence through regulation of inflammation: A UK biobank study. *Prev Med.* 2024;179:107831.
80. Weitzer J, Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Gómez-Acebo I, Guevara M, Amiano P, et al. Effect of time of day of recreational and household physical activity on prostate and breast cancer risk (MCC-Spain study). *Int J Cancer.* 2021;148(6):1360-71.
81. UK Biobank. *Cancer data: linkage from national cancer registries. Version 2.0.* 2023.
82. Møller H, Richards S, Hanchett N, Riaz SP, Lüchtenborg M, Holmberg L, et al. Completeness of case ascertainment and survival time error in English cancer registries: impact on 1-year survival estimates. *Br J Cancer.* 2011;105(1):170-6.
83. UK Biobank. *UK Biobank Biomarker Project: Companion Document to Accompany Serum Biomarker Data.* 2019.
84. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw.* 2011;45(3):1-67.
85. Cong YJ, Gan Y, Sun HL, Deng J, Cao SY, Xu X, et al. Association of sedentary behaviour with colon and rectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Br J Cancer.* 2014;110(3):817-26.
86. Morris JS, Bradbury KE, Cross AJ, Gunter MJ, Murphy N. Physical activity, sedentary behaviour and colorectal cancer risk in the UK Biobank. *Br J Cancer.* 2018;118(6):920-9.
87. Nunez C, Nair-Shalliker V, Egger S, Sitas F, Bauman A. Physical activity, obesity and sedentary behaviour and the risks of colon and rectal cancers in the 45 and up study. *BMC Public Health.* 2018;18:325.
88. Shen D, Mao W, Liu T, Lin Q, Lu X, Wang Q, et al. Sedentary Behavior and Incident Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One.* 2014;9(8):e105709.
89. Paschke S, Jafarov S, Staib L, Kreuser E-D, Maulbecker-Armstrong C, Roitman M, et al. Are Colon and Rectal Cancer Two Different Tumor Entities? A Proposal to Abandon the Term Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2577.
90. Mai PL, Sullivan-Halley J, Ursin G, Stram DO, Deapen D, Villaluna D, et al. Physical Activity and Colon Cancer Risk among Women in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(3):517-25.
91. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Lavie O, Gruber SB. Use of Hormone Replacement Therapy and the Risk of Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4542-7.
92. Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz H-J. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(21):5842-8.

93. Ezagouri S, Zwighaft Z, Sobel J, Baillieul S, Doutreleau S, Ladeux B, et al. Physiological and Molecular Dissection of Daily Variance in Exercise Capacity. *Cell Metab.* 2019;30(1):78-91.e4.
94. Sato S, Basse AL, Schönke M, Chen S, Samad M, Altıntaş A, et al. Time of Exercise Specifies the Impact on Muscle Metabolic Pathways and Systemic Energy Homeostasis. *Cell Metab.* 2019;30(1):92-110.e4.
95. Fay JR, Steele V, Crowell JA. Energy Homeostasis and Cancer Prevention: The AMP-Activated Protein Kinase. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(4):301-9.
96. Gabriel BM, Zierath JR. Circadian rhythms and exercise — re-setting the clock in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(4):197-206.
97. van Moorsel D, Hansen J, Havekes B, Scheer FAJL, Jörgensen JA, Hoeks J, et al. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. *Mol Metab.* 2016;5(8):635-45.
98. Komninou D, Ayonote A, Richie JP, Rigas B. Insulin Resistance and Its Contribution to Colon Carcinogenesis. *Exp Biol Med.* 2003;228(4):396-405.
99. Chomistek AK, Shiroma EJ, Lee I-M. The Relationship Between Time of Day of Physical Activity and Obesity in Older Women. *J Phys Act Health.* 2016;13(4):416-8.
100. Di Blasio A, Di Donato F, Mastrodicasa M, Fabrizio N, Di Renzo D, Napolitano G, et al. Effects of the time of day of walking on dietary behaviour, body composition and aerobic fitness in post-menopausal women. *J Sports Med Phys Fitness.* 2010;50(2):196-201.
101. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol.* 2021;15(3):790-800.
102. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):190-8.
103. Talib WH. Melatonin and Cancer Hallmarks. *Molecules.* 2018;23(3):518.
104. Montaruli A, Galasso L, Caumo A, Cè E, Pesenti C, Roveda E, et al. The circadian typology: the role of physical activity and melatonin. *Sport Sci Health.* 2017;13(3):469-76.
105. Stamatakis E, Ahmadi MN, Friedenreich CM, Blodgett JM, Koster A, Holtermann A, et al. Vigorous Intermittent Lifestyle Physical Activity and Cancer Incidence Among Nonexercising Adults: The UK Biobank Accelerometry Study. *JAMA Oncol.* 2023;9(9):1255-9.
106. Ho FK, Zhou Z, Petermann-Rocha F, Para-Soto S, Boonpor J, Welsh P, et al. Association Between Device-Measured Physical Activity and Incident Heart Failure: A Prospective Cohort Study of 94 739 UK Biobank Participants. *Circulation.* 2022;146(12):883-91.

107. Pearce M, Strain T, Kim Y, Sharp SJ, Westgate K, Wijndaele K, et al. Estimating physical activity from self-reported behaviours in large-scale population studies using network harmonisation: findings from UK Biobank and associations with disease outcomes. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17:40.
108. del Pozo Cruz B, Ahmadi MN, Lee I-M, Stamatakis E. Prospective Associations of Daily Step Counts and Intensity With Cancer and Cardiovascular Disease Incidence and Mortality and All-Cause Mortality. *JAMA Intern Med.* 2022;182(11):1139-48.
109. Morris JN, Hardman AE. Walking to Health. *Sports Med.* 1997;23(5):306-32.
110. Grøntved A, Hu FB. Walking pace and handgrip strength: simple measures of fitness and mortality risk? *Eur Heart J.* 2017;38(43):3241-3.
111. Christensen RAG, Knight JA, Sutradhar R, Brooks JD. Association between estimated cardiorespiratory fitness and breast cancer: a prospective cohort study. *Br J Sports Med.* 2023;57(19):1238-47.
112. Laukkanen JA, Pukkala E, Rauramaa R, Mäkitallio TH, Toriola AT, Kurl S. Cardiorespiratory fitness, lifestyle factors and cancer risk and mortality in Finnish men. *Eur J Cancer.* 2010;46(2):355-63.
113. Vainshelboim B, Lima RM, Myers J. Cardiorespiratory fitness and cancer in women: A prospective pilot study. *J Sport Health Sci.* 2019;8(5):457-62.
114. Celis-Morales CA, Gray S, Petermann F, Iliodromiti S, Welsh P, Lyall DM, et al. Walking Pace Is Associated with Lower Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(3):472-80.
115. Syddall HE, Westbury LD, Cooper C, Sayer AA. Self-Reported Walking Speed: A Useful Marker of Physical Performance Among Community-Dwelling Older People? *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(4):323-8.
116. Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Negative Controls: A Tool for Detecting Confounding and Bias in Observational Studies. *Epidemiology.* 2010;21(3):383-8.
117. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Series B Methodol.* 1995;57(1):289-300.
118. Argyridou S, Zaccardi F, Davies MJ, Khunti K, Yates T. Walking pace improves all-cause and cardiovascular mortality risk prediction: A UK Biobank prognostic study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(10):1036-44.
119. Goldney J, Dempsey PC, Henson J, Rowlands A, Bhattacharjee A, Chudasama YV, et al. Self-reported walking pace and 10-year cause-specific mortality: A UK biobank investigation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;81:17-23.
120. Petermann-Rocha F, Parra-Soto S, Cid V, Venegas P, Huidobro A, Ferreccio C, et al. The association between walking pace and grip strength and all-cause mortality: A prospective analysis from the MAUCO cohort. *Maturitas.* 2023;168:37-43.

121. Rowlands AV, Dempsey PC, Maylor B, Razieh C, Zaccardi F, Davies MJ, et al. Self-reported walking pace: A simple screening tool with lowest risk of all-cause mortality in those that ‘walk the talk’. *J Sports Sci.* 2023;41(4):333-41.
122. Soltanisarvestani M, Lynskey N, Gray S, Gill JMR, Pell JP, Sattar N, et al. Associations of grip strength and walking pace with mortality in stroke survivors: A prospective study from UK Biobank. *Scand J Med Sci Sports.* 2023;33(7):1190-200.
123. Stamatakis E, Kelly P, Strain T, Murtagh EM, Ding D, Murphy MH. Self-rated walking pace and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: individual participant pooled analysis of 50 225 walkers from 11 population British cohorts. *Br J Sports Med.* 2018;52(12):761-8.
124. Timmins IR, Zaccardi F, Nelson CP, Franks PW, Yates T, Dudbridge F. Genome-wide association study of self-reported walking pace suggests beneficial effects of brisk walking on health and survival. *Commun Biol.* 2020;3:634.
125. Chen L, Sun X, He Y, Zheng L. Self-Reported Walking Pace and Risk of Cardiovascular Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Genet.* 2022;13.
126. He P, Gan X, Ye Z, Liu M, Zhou C, Wu Q, et al. Combined handgrip strength and walking pace, genetic susceptibility, and incident hypertension: A prospective study in UK Biobank. *Scand J Med Sci Sports.* 2023;33(6):989-99.
127. Boonpor J, Parra-Soto S, Gore J, Talebi A, Lynskey N, Raisi A, et al. Association between walking pace and incident type 2 diabetes by adiposity level: A prospective cohort study from the UK Biobank. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(7):1900-10.
128. Cigarroa I, Bravo-Leal M, Petermann-Rocha F, Parra-Soto S, Concha-Cisternas Y, Matus-Castillo C, et al. Brisk Walking Pace Is Associated with Better Cardiometabolic Health in Adults: Findings from the Chilean National Health Survey 2016–2017. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(8):5490.
129. Jayedi A, Zargar M-S, Emadi A, Aune D. Walking speed and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2024;58(6):334-42.
130. Zhu X, Zhang X, Zhou C, Li B, Huang Y, Li C, et al. Walking pace and microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: A cohort study from the UK Biobank. *Scand J Med Sci Sports.* 2024(1):e14501.
131. Dempsey PC, Musicha C, Rowlands AV, Davies M, Khunti K, Razieh C, et al. Investigation of a UK biobank cohort reveals causal associations of self-reported walking pace with telomere length. *Commun Biol.* 2022;5:381.
132. Bai X, Soh KG, Omar Dev RD, Talib O, Xiao W, Cai H. Effect of Brisk Walking on Health-Related Physical Fitness Balance and Life Satisfaction Among the Elderly: A Systematic Review. *Front Public Health.* 2022;9.
133. Marshall CH, Al-Mallah MH, Dardari Z, Brawner CA, Lamerato LE, Keteyian SJ, et al. Cardiorespiratory fitness and incident lung and colorectal cancer in men and

- women: Results from the Henry Ford Exercise Testing (FIT) cohort. *Cancer*. 2019;125(15):2594-601.
134. Luo X, Yang W, Ma Y, Simon TG, Meyerhardt JA, Chan AT, et al. Physical Activity and Risk of Hepatocellular Carcinoma Among U.S. Men and Women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020;13(8):707-14.
 135. Brouwers B, Hesselink MKC, Schrauwen P, Schrauwen-Hinderling VB. Effects of exercise training on intrahepatic lipid content in humans. *Diabetologia*. 2016;59(10):2068-79.
 136. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021;148(1):38-47.
 137. Howard RA, Freedman DM, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Physical activity, sedentary behavior, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control*. 2008;19(9):939-53.
 138. Robsahm TE, Falk RS, Heir T, Sandvik L, Vos L, Erikssen J, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of site-specific cancers: a long-term prospective cohort study. *Cancer Med*. 2017;6(4):865-73.
 139. Goldstein BY, Chang S-C, Hashibe M, La Vecchia C, Zhang Z-F. Alcohol consumption and cancer of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19(6):431.
 140. Fiore M, Cristaldi A, Okatyeva V, Lo Bianco S, Oliveri Conti G, Zuccarello P, et al. Physical Activity and Thyroid Cancer Risk: A Case-Control Study in Catania (South Italy). *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(8).
 141. Ersoy Guller Z, Harewood RN, Weiderpass E, Huybrechts I, Jenab M, Huerta JM, et al. Diet and lifestyle in relation to small intestinal cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2023;34(10):927-37.
 142. Byun W, Sui X, Hébert JR, Church TS, Lee IM, Matthews CE, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of prostate cancer: Findings from the Aerobics Center Longitudinal Study. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(1):59-65.
 143. Lakoski SG, Willis BL, Barlow CE, Leonard D, Gao A, Radford NB, et al. Midlife Cardiorespiratory Fitness, Incident Cancer, and Survival After Cancer in Men: The Cooper Center Longitudinal Study. *JAMA Oncol*. 2015;1(2):231-7.
 144. Cooper R, Kuh D, Hardy R, Group MR. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4467.
 145. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-8.

146. Karuppan Perumal MK, Renuka RR, Thangavelu L, Srinivasan GP. The impact of innate immunity and inflammation on the development of oral cancer and their role in tumor promotion and suppression. *Oral Oncol Rep.* 2024;10:100277.
147. Cesari M, Penninx BWJH, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Williams GR, et al. Inflammatory Markers and Physical Performance in Older Persons: The InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(3):242-8.
148. Mezghani N, Ammar A, Boukhris O, Abid R, Hadadi A, Alzahrani TM, et al. The Impact of Exercise Training Intensity on Physiological Adaptations and Insulin Resistance in Women with Abdominal Obesity. *Healthcare.* 2022;10(12):2533.
149. Farsijani S, Cauley JA, Cawthon PM, Langsetmo L, Orwoll ES, Kado DM, et al. Associations Between Walking Speed and Gut Microbiome Composition in Older Men From the MrOS Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2024;79(4).
150. Park JY, Seo H, Kang C-S, Shin T-S, Kim JW, Park J-M, et al. Dysbiotic change in gastric microbiome and its functional implication in gastric carcinogenesis. *Sci Rep.* 2022;12(4285).
151. Aviv A, Anderson JJ, Shay JW. Mutations, Cancer and the Telomere Length Paradox. *Trends Cancer.* 2017;3(4):253-8.
152. Theunissen K, Plasqui G, Boonen A, Brauwiers B, Timmermans A, Meyns P, et al. The Relationship Between Walking Speed and the Energetic Cost of Walking in Persons With Multiple Sclerosis and Healthy Controls: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair.* 2021;35(6):486-500.
153. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, Akkermans LM, Smout AJ, De Vries WR, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(4):422-9.
154. Ribeiro FM, Petriz B, Marques G, Kamilla LH, Franco OL. Is There an Exercise-Intensity Threshold Capable of Avoiding the Leaky Gut? *Front Nutr.* 2021;8.
155. Vetter C. Circadian disruption: What do we actually mean? *Eur J Neurosci.* 2020;51(1):531-50.
156. Healy KL, Morris AR, Liu AC. Circadian Synchrony: Sleep, Nutrition, and Physical Activity. *Front Netw Physiol.* 2021;1.
157. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature.* 2010;466(7306):627-31.
158. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and Metabolic Syndrome in Circadian Clock Mutant Mice. *Science.* 2005;308(5724):1043-5.
159. Depner CM, Stothard ER, Wright KP. Metabolic Consequences of Sleep and Circadian Disorders. *Curr Diab Rep.* 2014;14(7):507.

160. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, Myers S, Bozzi I, Wang W, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(17):e2225-e34.
161. Qian J, Scheer FAJL. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(5):282-93.
162. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4453-8.
163. Galan-Lopez P, Casuso RA. Metabolic Adaptations to Morning Versus Afternoon Training: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*. 2023;53(10):1951-61.
164. Hetherington-Rauth M, Magalhães JP, Rosa GB, Correia IR, Carneiro T, Oliveira EC, et al. Morning versus afternoon physical activity and health-related outcomes in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(6):1172-5.
165. Sabag A, Ahmadi MN, Francois ME, Postnova S, Cistulli PA, Fontana L, et al. Timing of Moderate to Vigorous Physical Activity, Mortality, Cardiovascular Disease, and Microvascular Disease in Adults With Obesity. *Diabetes Care*. 2024;47(5):890-7.
166. Ma T, Jennings L, Sirard JR, Xie YJ, Lee C-D. Association of the time of day of peak physical activity with cardiovascular mortality: Findings from the UK Biobank study. *Chronobiol Int*. 2023;40(3):324-34.
167. Weber A, van Hees VT, Stein MJ, Gastell S, Steindorf K, Herbolzheimer F, et al. Large-scale assessment of physical activity in a population using high-resolution hip-worn accelerometry: the German National Cohort (NAKO). *Sci Rep*. 2024;14:7927.
168. Migueles JH, Cadenas-Sanchez C, Rowlands AV, Henriksson P, Shiroma EJ, Acosta FM, et al. Comparability of accelerometer signal aggregation metrics across placements and dominant wrist cut points for the assessment of physical activity in adults. *Sci Rep*. 2019;9:18235.
169. van Hees VT, Fang Z, Langford J, Assah F, Mohammad A, da Silva ICM, et al. Autocalibration of accelerometer data for free-living physical activity assessment using local gravity and temperature: an evaluation on four continents. *J Appl Physiol*. 2014;117(7):738-44.
170. Fischer B, Sedlmeier AM, Hartwig S, Schlett CL, Ahrens W, Bamberg F, et al. Anthropometrische Messungen in der NAKO Gesundheitsstudie – mehr als nur Größe und Gewicht. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2020;63(3):290-300.
171. World Health Organization. *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation*. Geneva: World Health Organization; 2011.
172. Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence Interval Estimation of Interaction. *Epidemiology*. 1992;3(5):452-6.

173. Fox J. *Applied regression analysis and generalized linear models*. 3 ed. Thousand Oaks, CA: Sage; 2015.
174. Galmes-Panades AM, Varela-Mato V, Konieczna J, Wärnberg J, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, et al. Isotemporal substitution of inactive time with physical activity and time in bed: cross-sectional associations with cardiometabolic health in the PREDIMED-Plus study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16:137.
175. Boonpor J, Parra-Soto S, Petermann-Rocha F, Lynskey N, Cabanas-Sánchez V, Sattar N, et al. Dose–response relationship between device-measured physical activity and incident type 2 diabetes: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *BMC Med*. 2023;21:191.
176. Chin S-H, Kahathuduwa CN, Binks M. Physical activity and obesity: what we know and what we need to know*. *Obes Rev*. 2016;17(12):1226-44.
177. Wareham NJ, van Sluijs EMF, Ekelund U. Physical activity and obesity prevention: a review of the current evidence. *Proc Nutr Soc*. 2005;64(2):229-47.
178. Bhar D, Bagepally BS, Rakesh B. Association between chronotype and cardiovascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2022;16:101108.
179. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL, et al. Chronotype Is Independently Associated With Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2523-9.
180. Muscogiuri G, Barrea L, Annunziata G, Di Somma C, Laudisio D, Colao A, et al. Obesity and sleep disturbance: the chicken or the egg? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(13):2158-65.
181. Zhu B, Vincent C, Kapella MC, Quinn L, Collins EG, Ruggiero L, et al. Sleep disturbance in people with diabetes: A concept analysis. *J Clin Nurs*. 2018;27(1-2):e50-e60.
182. World Health Organization. *Global report on diabetes*. Geneva: World Health Organization; 2016.
183. Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(7):529-42.
184. Oppert J-M, Ciangura C, Bellicha A. Physical activity and exercise for weight loss and maintenance in people living with obesity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(5):937-49.
185. Röckl KSC, Witeczak CA, Goodyear LJ. Signaling mechanisms in skeletal muscle: Acute responses and chronic adaptations to exercise. *IUBMB Life*. 2008;60(3):145-53.
186. Gibson T, Stimmler L, Jarrett RJ, Rutland P, Shiu M. Diurnal variation in the effects of insulin on blood glucose, plasma non-esterified fatty acids and growth hormone. *Diabetologia*. 1975;11(1):83-8.

187. Sonnier T, Rood J, Gimble JM, Peterson CM. Glycemic control is impaired in the evening in prediabetes through multiple diurnal rhythms. *J Diabetes Complications*. 2014;28(6):836-43.
188. Boden G, Chen X, Urbain JL. Evidence for a Circadian Rhythm of Insulin Sensitivity in Patients With NIDDM Caused by Cyclic Changes in Hepatic Glucose Production. *Diabetes*. 1996;45(8):1044-50.
189. Heden TD, Kanaley JA. Syncing Exercise With Meals and Circadian Clocks. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(1):22-8.
190. Finger A-M, Kramer A. Mammalian circadian systems: Organization and modern life challenges. *Acta Physiologica*. 2021;231(3):e13548.
191. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, et al. Adverse Metabolic Consequences in Humans of Prolonged Sleep Restriction Combined with Circadian Disruption. *Sci Transl Med*. 2012;4(129):129ra43.
192. Fonken LK, Nelson RJ. The Effects of Light at Night on Circadian Clocks and Metabolism. *Endocr Rev*. 2014;35(4):648-70.
193. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health*. 2018;6(10):e1077-e86.
194. Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027-50.
195. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203-34.
196. Beenackers MA, Kamphuis CBM, Giskes K, Brug J, Kunst AE, Burdorf A, et al. Socioeconomic inequalities in occupational, leisure-time, and transport related physical activity among European adults: A systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2012;9:116.
197. Trost SG, Owen N, Bauman AE, Sallis JF, Brown W. Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(12):1996-2001.

Publikationsverzeichnis

Publikationen im direkten Zusammenhang mit der vorliegenden Dissertation:

- **Stein MJ**, Baurecht H, Sedlmeier AM, Konzok J, Bohmann P, Fontvieille E, Peruchet-Noray L, Bowden J, Friedenreich CM, Fervers B, Ferrari P, Gunter MJ, Freisling H, Leitzmann MF, Viallon V, Weber A. Association between circadian physical activity patterns and mortality in the UK Biobank. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2023;20:102.
- **Stein MJ**, Baurecht H, Bohmann P, Fervers B, Fontvieille E, Freisling H, Friedenreich CM, Konzok J, Peruchet-Noray L, Sedlmeier AM, Leitzmann MF, Weber A. Diurnal timing of physical activity and risk of colorectal cancer in the UK Biobank. *BMC Medicine*. 2024;22:399.
- **Stein MJ**, Baurecht H, Bohmann P, Ferrari P, Fervers B, Fontvieille E, Freisling H, Friedenreich CM, Gunter MJ, Peruchet-Noray L, Sedlmeier AM, Weber A, Leitzmann MF, Konzok J. Usual walking pace and risk of 28 cancers: observational and Mendelian randomization analyses. [im Reviewprozess]. 2024.
- **Stein MJ**, Weber A, ..., Leitzmann MF. Diurnal timing of physical activity in relation to obesity and diabetes in the German National Cohort (NAKO). [eingereicht]. 2024.

Weitere Publikationen in (geteilter) Erst- und Letztautorenschaft:

- **Stein MJ**, Fischer B, Bohmann P, ..., Leitzmann MF, Sedlmeier AM: Differences in anthropometric measures based on sex, age, and health status: Findings from the German National Cohort (NAKO). *Deutsches Ärzteblatt International*. 2024;121:207-13.
- Bohmann P, **Stein MJ**, Amadou A, Baurecht H, Fervers B, Fontvieille E, Freisling H, Friedenreich CM, Konzok J, Peruchet-Noray L, Leitzmann MF, Sedlmeier AM, Weber A. WHO guidelines on waist circumference and physical activity and their joint association with cancer risk. [im Revisionsprozess]. 2024.
- Schaber K, Leitzmann MF, Pukrop T, Quentin W, **Stein MJ**, Jochem C. Estimation of the attributable cancer burden in Germany due to sedentary behavior. [im Reviewprozess]. 2024.

Co-Autorenschaften:

- Bohmann P, **Stein MJ**, Konzok J, Tsoi LC, Elder JT, Leitzmann MF, Baumeister SE, Baurecht H. Relationship between genetically proxied vitamin D and psoriasis risk: a Mendelian randomization study. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2023;48(6):642-647.
- Weber A, Kroiss K, Reismann L, Jansen P, Hirschfelder G, Sedlmeier AM, **Stein MJ**, Bohmann P, Leitzmann MF, Jochem C. Health-Promoting and Sustainable Behavior in University Students in Germany: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(7):5238.

- Herboldsheimer F, Peters A, Wagner, S, ..., **Stein MJ**, ..., Steindorf K. Changes in physical activity and sedentary behavior during the first COVID-19 pandemic- restrictions in Germany: a nationwide survey. *BMC Public Health*. 2024;24:433.
- Weber A, van Hees VT, **Stein MJ**, ..., Leitzmann MF, Baurecht H. Large-scale assessment of physical activity in a population using high-resolution hip-worn accelerometry: the German National Cohort (NAKO). *Scientific Reports*. 2024;14:7927.
- Amadou A, Freisling H, Sedlmeier AM, ..., **Stein MJ**, ..., Fervers B. Multi-trait body shape phenotypes and breast cancer risk in postmenopausal women: a causal mediation analysis in the UK Biobank cohort. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2024;14: 420-32.
- Peruchet-Noray L, Sedlmeier A, ..., **Stein MJ**, ..., Freisling H. Tissue-specific genetic variation suggests distinct molecular pathways between body shape phenotypes and colorectal cancer. *Science Advances*. 2024;10:eadj1987.
- Gottschalk S, König HH, Weber A, ..., **Stein MJ**, ..., Dams J. Costs associated with insufficient physical activity in Germany: cross-sectional results from the baseline examination of the German national cohort (NAKO). *European Journal of Health Economics*. 2024.
- Berger K, Baurecht H, **Stein MJ**, ..., Meyer T. SoccHealth: a health status examination of former professional football (soccer) players within the German National Cohort. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2024;10:e002228.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Allen bedanken, die mich während meiner Promotion begleitet, unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer und inniger Dank gilt Prof. Michael Leitzmann für seine fachliche wie auch persönliche Betreuung und Unterstützung. Vielen herzlichen Dank für die Möglichkeit an Ihrem Institut promovieren zu dürfen, für die lehrreichen Unterhaltungen und Diskussionen sowie für die Möglichkeit an Fachtagungen, Workshops, Summer Schools und meinem Forschungsaufenthalt in Lyon teilnehmen zu können.

Ich möchte mich zudem bei meinen Mentoren Prof. Marvin Wright und Prof. Tobias Pukrop für das konstruktive Feedback und die Ratschläge während der Konzeption der Dissertation und der Manuskripterstellung herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gebührt auch meinen Kolleginnen und Kollegen. Vielen lieben Dank richte ich an Dr. Hansjörg Baurecht, der stets ein offenes Ohr hatte und sich immer die Zeit nahm, mir bei größeren und kleineren Problemen zu helfen. An Patricia Bohmann für die vielen gemeinsamen Stunden, in denen wir diskutiert, gegrübelt, gelacht und gezweifelt haben; Danke für die ununterbrochene Motivation, Aufrichtigkeit und Unterstützung. Dank gilt auch Dr. Heinz Freisling für die inhaltliche Bereicherung, Inspiration und meine Zeit am IARC. Nicht unerwähnt bleiben dürfen Dr. Anja Sedlmeier, Dr. Julian Konzok, Johanna Wirler, Dr. Beate Fischer, Christine Töpfer, Anja Lamminger, Dr. Christine Welker und Sylvia Pietsch für die stete Unterstützung bei jeglicher Kleinigkeit, für die schönen Mittagspausen, um den Kopf freizubekommen und nicht zuletzt für die großartige Arbeit die sie und das gesamte Studienpersonal für die NAKO Gesundheitsstudie leisten.

Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Andrea Weber bedanken, die mich vom ersten Tag an bei einfach allem unterstützt hat, mir beruflich und freundschaftlich Beiseite stand und die für meine Promotion unverzichtbar war.

Schließlich gilt mein tiefster Dank meiner Partnerin Theresa, meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinen Freunden, ohne die ich letztlich keine dieser Zeilen geschrieben hätte.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Michael Jakob Leonhard Stein
Geburtstag und -ort 19.08.1996, Velbert
E-Mail michael.stein@ukr.de

Ausbildung

seit 07/2022 **Promotion zum Doktor der Humanwissenschaften Dr. sc. hum.**
Universität Regensburg, Fakultät für Medizin
Dissertationsschrift: "Identification of physical activity patterns and investigation of their associations with cancer incidence and survival in epidemiologic studies"

10/2019 – 09/2021 **M. Sc. Sport and Exercise Science**
Technische Universität München (1,4)
Masterarbeit: „Game Interruptions in Elite Football: An Action Feed Analysis of the Top 5 Leagues“

10/2016 – 09/2019 **B. A. Angewandte Bewegungswissenschaften und Deutsche Philologie**
Universität Regensburg (2,1)
Bachelorarbeit: „Effekte von Musiktempo und -intensität auf die Greifkraft und Affekt bei beiden Geschlechtern“

10/2014 – 09/2016 **Rechtswissenschaften**
Universität Regensburg

09/2006 – 06/2014 **Abitur**
Von-Müller-Gymnasium Regensburg

Berufserfahrung

seit 11/2021 **Wissenschaftlicher Mitarbeiter**
Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Universität Regensburg

- Analyse und wissenschaftliche Veröffentlichung von Daten aus großen Beobachtungsstudien (UK Biobank, NAKO)
- Betreuung von Abschlussarbeiten
- NAKO-Modulverantwortung des cpar24
- Qualitätssicherung der Akzelerometerrohdaten und des GPAQ in der NAKO
- Mitglied der NAKO Expertengruppe „Körperliche Aktivität und Fitness“ und der NAKO Arbeitsgruppe „SoccHealth“

10/2021 – 03/2023 **Junior Business Development Manager**
Signaligy AB/IMG Arena, Linköping, Schweden

03/2020 – 03/2021 **Studentische Hilfskraft**
Lehrstuhl für Sport Performance Analysis und Sportinformatik, Technische Universität München

Vorträge

| | |
|---------|--|
| 09/2024 | „Usual walking pace and risk of 28 cancers: observational and Mendelian randomization analyses”, Postertalk, Kooperationstagung der GMDS, DGSMP, DGEpi, DGMS und DGPH, Dresden |
| 09/2022 | „Distribution of time use and contextual dimensions of physical activity and sedentary behavior in the German National Cohort (NAKO)”, Postertalk, 17. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, Greifswald |

Fortbildungen

| | |
|---------|--|
| 07/2024 | 6th RUHR School of Modern Epidemiology “Introduction to Cancer Epidemiology”, Universitätsklinikum Essen |
| 09/2023 | Social Inequalities and Cancer – Self-paced module, IARC/WHO |
| 09/2023 | Body Weight and Cancer – Self-paced module, IARC/WHO |
| 06/2023 | Summer School “Causal Inference”, Harvard University |
| 05/2023 | Epidemiology: The Basic Science of Public Health, Coursera |
| 03/2023 | Spring School “Reproducible Machine Learning of Wearables in Health Data Science”, Oxford University |

Drittmittel und Auszeichnungen

| | |
|------------------------------|--|
| Stiftung Deutsche Krebshilfe | „Short Term Fellowship“ Stipendium (2.000 Euro) für einen Forschungsaufenthalt an der International Agency for Research on Cancer (IARC/WHO), Lyon |
| DGEpi e.V. | Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie bei der Kooperationstagung der GMDS, DGSMP, DGEpi, DGMS und DGPH in Dresden |
| DGEpi e.V. | Reisestipendium für die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie |

Selbstständigkeitserklärung

Ich, Michael Stein, geboren am 19.08.1996 in Velbert, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater*in oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Michael Stein