

# **Pilotierung einer mHealth-Anwendung zur Lebensstiloptimierung bei fortgeschrittener Multipler Sklerose**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

vorgelegt von  
Max Henry Kutzinski  
aus  
Pinneberg

2024

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.06.2025**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Steffen Moritz**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christoph Heesen**

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Veröffentlichte Originalarbeit der Publikationspromotion.....</b>                    | <b>4</b>  |
| <b>2. Zusammenfassende Darstellung der Veröffentlichung .....</b>                          | <b>17</b> |
| 2.1 Einleitung .....                                                                       | 17        |
| 2.2 Methoden.....                                                                          | 19        |
| 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....                                                   | 19        |
| 2.2.2 Intervention.....                                                                    | 20        |
| 2.2.3 Endpunkte und qualitative Evaluation .....                                           | 21        |
| 2.2.4 Statistische Auswertung .....                                                        | 22        |
| 2.2.5 Rekrutierung, Datenerhebung und Ethik.....                                           | 23        |
| 2.2.6 Strategien zur Adhärenzoptimierung.....                                              | 23        |
| 2.3 Ergebnisse .....                                                                       | 23        |
| 2.3.1 Studienverlauf .....                                                                 | 23        |
| 2.3.2 Nutzungsaktivität .....                                                              | 25        |
| 2.3.3 Praktikabilität und selbstbeobachteter Vorteil durch <i>levidex</i> .....            | 26        |
| 2.3.4 Barrieren bei der Lebensstiloptimierung.....                                         | 27        |
| 2.3.5 Empowerment, Lebensqualität, körperliche Aktivität und Angst<br>und Depression ..... | 28        |
| 2.3.6 Ernährung und Vitamin-D-Supplementation .....                                        | 29        |
| 2.4 Diskussion .....                                                                       | 31        |
| 2.5 Literaturverzeichnis.....                                                              | 36        |
| <b>3. Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                       | <b>42</b> |
| <b>4. Zusammenfassung .....</b>                                                            | <b>43</b> |
| 4.1 Summary .....                                                                          | 44        |
| <b>5. Erklärung des Eigenanteils.....</b>                                                  | <b>45</b> |
| <b>6. Danksagung .....</b>                                                                 | <b>46</b> |
| <b>7. Lebenslauf .....</b>                                                                 | <b>47</b> |
| <b>8. Eidesstattliche Erklärung.....</b>                                                   | <b>48</b> |

# 1. Veröffentlichte Originalarbeit der Publikationspromotion

Kutzinski et al. *BMC Neurology* (2023) 23:382  
<https://doi.org/10.1186/s12883-023-03434-w>

BMC Neurology

## RESEARCH

## Open Access



# Acceptability of a digital health application to empower persons with multiple sclerosis with moderate to severe disability: single-arm prospective pilot study

Max Kutzinski<sup>1\*</sup>, Nicole Krause<sup>1\*</sup>, Karin Riemann-Lorenz<sup>1</sup>, Björn Meyer<sup>2</sup> and Christoph Heesen<sup>1</sup>

## Abstract

**Background** Many persons with multiple sclerosis (pwMS) desire to learn how health behaviour changes (e.g., dietary adjustments, physical activity, improvements in stress management) might help them manage their disease. Previous research has shown that certain health behaviour changes can improve quality of life (QoL), fatigue and other MS outcomes. Digital health applications may be well suited to deliver relevant health behavioural interventions because of their accessibility and flexibility. The digital health application “levidex” was designed to facilitate health behaviour change by offering evidence-based patient information and cognitive-behavioural therapy techniques to pwMS. By doing so, levidex aims to improve QoL and MS symptoms such as fatigue and mental health.

**Objectives** A previous study reported on the development of levidex; this non-randomised pilot study examined the feasibility (practicability and acceptability) of levidex in pwMS with moderate to severe disability. Furthermore, the intervention's impact on empowerment, stress management, and relevant health behaviours (e.g., dietary behaviour, physical activity) was explored.

**Methods** levidex was originally developed for newly diagnosed pwMS in the first year after diagnosis and eventually modified to offer access to pwMS with moderate to severe disability. Participants (n = 43) with an Expanded Disability Status Scale between 3.5 and 7.5 and a disease duration of more than one year were eligible to participate. The intervention was used over a period of six months with measurement time points at baseline, month 3 and month 6.

**Results** Out of 38 participants who completed the six-month intervention period, 18 (47.4%) completed all 16 modules and 9 (23.7%) reached modules 13–16, the long-term maintenance part of levidex. Participants rated levidex positively in terms of practicability and acceptability and had only few points of criticism such as to include more physical exercise routine suggestions suitable for participants with severe impairment. Data on secondary endpoints showed no significant changes.

<sup>†</sup>Max Kutzinski and Nicole Krause shared a first-authorship.

\*Correspondence:  
Max Kutzinski  
kutzinskim@gmail.com  
Nicole Krause  
n.krause@uke.de

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

**Conclusion** This pilot study provided evidence for the practicability and acceptability of levidex, a digital health application designed to facilitate health behaviour change in pwMS with moderate to severe disability. Adequately powered randomised controlled studies with longer follow-up periods are needed to clarify the benefit of levidex in pwMS with moderate to severe disability.

**Trial registration** German Clinical Trials Register (DRKS) DRKS00032667 (14/09/2023); Retrospectively registered.

**Keywords** eHealth, Moderate to severe disability, Advanced multiple sclerosis, Digital health application, Lifestyle intervention, Health behaviour change, Evidence-based medicine, Feasibility testing, Piloting

## Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease that affects the central nervous system. About 85% of persons with MS (pwMS) are diagnosed with relapsing-remitting MS (RRMS), whereas the remaining 10–15% are diagnosed with a primary-progressive form (PPMS) [1]. Of those initially diagnosed with RRMS, about 80% develop a secondary progressive form (SPMS) characterised by a slowly worsening disease course in the absence of relapses [2].

While there has been substantial progress in the medical treatment of RRMS, the situation for SPMS and PPMS is not satisfactory [3]. Interventions facilitating health behaviour change to target modifiable risk factors in MS have received increasing research attention [4]. Emerging evidence suggests that exercise training can alleviate symptoms and might even restore functions [5]. While psychological factors are established risk factors for disease manifestation and relapse activity, early evidence indicates that psychological interventions can also lower inflammatory disease activity and reduce symptom burden [6–8]. Among nutritional factors, Vitamin D deficiency is a proven risk factor for MS [9]. An MS-specific diet has not yet been identified [10]. However, a balanced diet based on whole foods seems advisable [11]. This aligns with the evidence that obesity and cardiovascular comorbidities increase the risk for MS progression, which suggests the relevance of dietary treatment approaches, perhaps similar to those targeting the metabolic syndrome [12–14]. A large variety of more or less demanding dietary regimens, most with little empirical support, have been advocated for pwMS, which creates potential for confusion and non-evidence-based decision-making [15].

PwMS have a high affinity to web-based information and use of eHealth technologies [16]. Over the disease course, internet searching behaviour often changes from a broad interest in all aspects of the disease at diagnosis to a more focused approach in later stages of the disease [17]. However, information provided on the internet is often neither evidence-based nor guideline-oriented [18, 19]. In addition, time is limited in most existing care structures, making it challenging for health professionals to provide detailed information on these complex topics.

This is compounded by the fact that pwMS often demand extensive information on lifestyle adjustment options [20, 21].

Digital behaviour change interventions provided via the internet could help fill the gap between high patient demand and limited clinician resources [22]. Until now, studies using digital behaviour change interventions have mostly focused on the management of specific symptoms, such as fatigue, depression or insomnia [23–26]. Some early work has also been performed to stimulate physical activity [27]. While there are some digital educational interventions available providing evidence-based information on relevant health behaviours in MS [28, 29], we are not aware of programmatic digital health applications combining evidence-based patient information (EBPI) with cognitive behavioural therapy (CBT) and behaviour change techniques (BCTs) for all major health behaviour areas such as physical activity, psychological stress, sleep, and diet in MS. Against this background, a comprehensive internet-based health behaviour change intervention termed “levidex” was developed and is currently being evaluated in two randomised controlled trials (RCTs) [30, 31]. Nevertheless, more evidence is needed to examine the effectiveness of levidex for pwMS. In particular, there appears to be a pressing need for evidence-based health behaviour change interventions in advanced MS stages, especially after experiencing failure of disease-modifying therapies (DMTs). PwMS who participated in the development of levidex encouraged us to conduct a pilot study for pwMS with moderate to severe disability who were diagnosed with MS more than one year ago, which is why this pilot cohort study was initiated. The main goal of this study was to examine the feasibility of levidex in pwMS with moderate to severe disability to enable future studies addressing the full spectrum of MS.

## Methods

### Study design

This single-arm prospective pilot study tested feasibility criteria which included the practicability (e.g., navigation, login data) and the acceptability (e.g., perceived benefit, module completion) of levidex, a complex digital health application that promotes health behaviour change in pwMS with moderate to severe disability.

### Participant inclusion and exclusion criteria

For eligibility, participants had to be aged between 18 and 65 years and diagnosed with a clinically definite MS for more than one year. As we did not want to exclude persons with RRMS with moderate to severe disability, we did not limit inclusion criteria to SPMS and PPMS. In addition, participants had to have an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score between 3.5 and 7.5, indicating moderate to severe disability ranging from gait impairment to a loss of ability to walk [32]. Despite present gait impairment, the ability to use arm ergometry was mandatory. Moreover, participants were required to have internet access. PwMS with severely impaired vision, severe cognitive deficits or psychiatric disorders as well as a lack of ability to provide informed consent were excluded.

### Intervention

levidex is a complex behavioural digital health application tailored for pwMS. It is based on a similar programme, termed 'optimune', which aims to support health-promoting behaviour change among breast cancer survivors and has been evaluated in an RCT [33]. Both programmes were developed by GAIA ([www.gaia-group.com](http://www.gaia-group.com)), a small-to-medium enterprise that focuses on research and development of digital health applications. The underlying software used for the development is 'Broca', a proprietary software developed by GAIA. It utilizes rule-based algorithms to create "simulated dialogues" in which patients interact with the programme by choosing from predefined response options, which are then used to custom-tailor subsequent content. Broca-based digital health applications for a range of psychiatric and somatic conditions have been shown to be effective in more than 15 RCTs [34–36]. To facilitate behaviour change, these interventions employ techniques gleaned from CBT and BCTs described in health psychology and behavioural medicine [37]. These interventions typically also include mental imagery and mindfulness/acceptance exercises, both as audio recordings and in text form. levidex consists of 16 modules that convey information on four main topics: General education and information provision, psychological techniques to improve emotional well-being, dietary approaches to optimise immune system health and MS management and behavioural approaches to optimise physical activity. levidex can be divided into three parts: [1] introduction modules and basic information on all topics to build important foundations (modules 1–6); [2] advanced information and exercises to integrate what was learned from phase one into the daily routine (modules 7–12); and [3] recapitulation of essential content from previous modules and focus on long-term maintenance of achieved health behaviour change (modules 13–16). For further information, please refer to the development paper of levidex [38].

For this study, minor adjustments were made to improve the suitability of levidex for more experienced pwMS with moderate to severe disability (EDSS 3.5–7.5). This includes, for example, a change in the tone of the first module, shifting it away from a more cautious and sensitive tone designed for newly diagnosed pwMS to a more seasoned or experienced tone for pwMS with a longer disease duration. Information regarding immunotherapy decision-making was removed, as in later stages of the disease, immunotherapy may be less relevant. Furthermore, the physical activity part was slightly modified to provide more options for participants with physical impairments.

Access to new modules is only provided after a predetermined waiting period to allow participants to reflect on provided content as well as to complete different exercises (e.g., removing unhealthy foods from the household) before starting a new module. The frequency of newly available content starts with two to three weekly modules and is reduced to biweekly modules and eventually to one module per month in the maintenance phase (last four modules), which results in approximately six months required to comfortably complete all 16 levidex modules.

### Recruitment

Participants were recruited from the registry database of the MS day clinic at the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (UKE). Participants were selected based on their EDSS score from their last consultation. PwMS who fulfilled inclusion criteria and had indicated a general interest in study participation were contacted by mail. After expressing their willingness to participate, they were additionally screened for eligibility by telephone. Eligible participants then signed informed consent and were provided with login details for levidex. Access to levidex was provided for six months. Due to the beginning of the COVID-19 pandemic, in-person meetings could not take place. Therefore, disability was self-reported by the participants at the beginning of the study using the Patient Determined Disease Steps (PDDS) [39].

### Outcomes

Data was collected over a period of six months. All outcome measures as well as their measurement timepoints are provided in Table 1.

### Primary outcome

The primary outcome was the feasibility of levidex, measured as its practicability and acceptability, to determine whether participants found the intervention helpful and were able to apply the suggestions and techniques into their daily lives. This was measured by usage data and a self-developed feasibility questionnaire (see Additional file 1).

**Table 1** Assessments and measurement time points

| Instrument                            | Measurement time points |                |                |                |
|---------------------------------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                       | Screening               | Baseline       | Month 3        | Month 6        |
|                                       | t <sub>-1</sub>         | t <sub>0</sub> | t <sub>1</sub> | t <sub>2</sub> |
| Month                                 | -1                      | 0              | 3              | 6              |
| Eligibility screening                 | X                       |                |                |                |
| Informed consent form                 | X                       | X              |                |                |
| Demographic data questionnaire        |                         | X              |                |                |
| PDDS                                  |                         | X              |                |                |
| HAQUAMS                               |                         | X              | X              | X              |
| HADS                                  |                         | X              | X              | X              |
| PAM                                   |                         | X              | X              | X              |
| GLTEQ                                 |                         | X              | X              | X              |
| Question on Vitamin D supplementation |                         | X              | X              | X              |
| myfood24                              |                         | X              |                | X              |
| Diet screener                         |                         | X              | X              | X              |
| Feasibility questionnaire             |                         |                |                | X              |
| Usage data analysis                   |                         |                | X              | X              |

t<sub>-1</sub> = before enrolment; t<sub>0</sub> = directly after enrolment; t<sub>1</sub> = visit in month 3; t<sub>2</sub> = visit in month 6

PDDS: Patient Determined Disease Steps; HAQUAMS: Hamburg Quality of Life in Multiple Sclerosis Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PAM: Patient Activation Measure; GLTEQ: Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire

Usage data was monitored biweekly through number of logins (regardless of time spent during that visit) and programme progress (assessed as the number of completed modules). This data was extracted from the backend of the levidex system manually and analysed afterwards. To our knowledge, there is no standardised questionnaire suitable to evaluate feasibility criteria relating to the practicability and acceptability of digital health applications. Therefore, we used a self-developed questionnaire consisting of questions on the navigation, comprehensibility, ease of use and perceived benefit (self-reported stages of health behaviour change and self-reported health behaviour change) of the intervention in both numeric and verbal Likert-scale format. We chose a mix of numeric 11-point Likert-scale format questions and verbal 4-point Likert-scale questions to assess the extent to which participants agree or disagree on questions relating to the practicability and acceptability of levidex. The 11-point Likert-scale format was applied in questions where we wanted to obtain a more differentiated answer and allow respondents to express themselves, while the 4-point Likert-scale format was chosen in domains where we tried to foster participants taking a position not allowing tendency to the mean [40]. The questionnaire also featured a free-text answer section to assess barriers for the health behaviour change process. The statements were analysed thematically according to Braun and Clarke [41] and Adobe Illustrator was used to create a mind map (see Fig. 1).

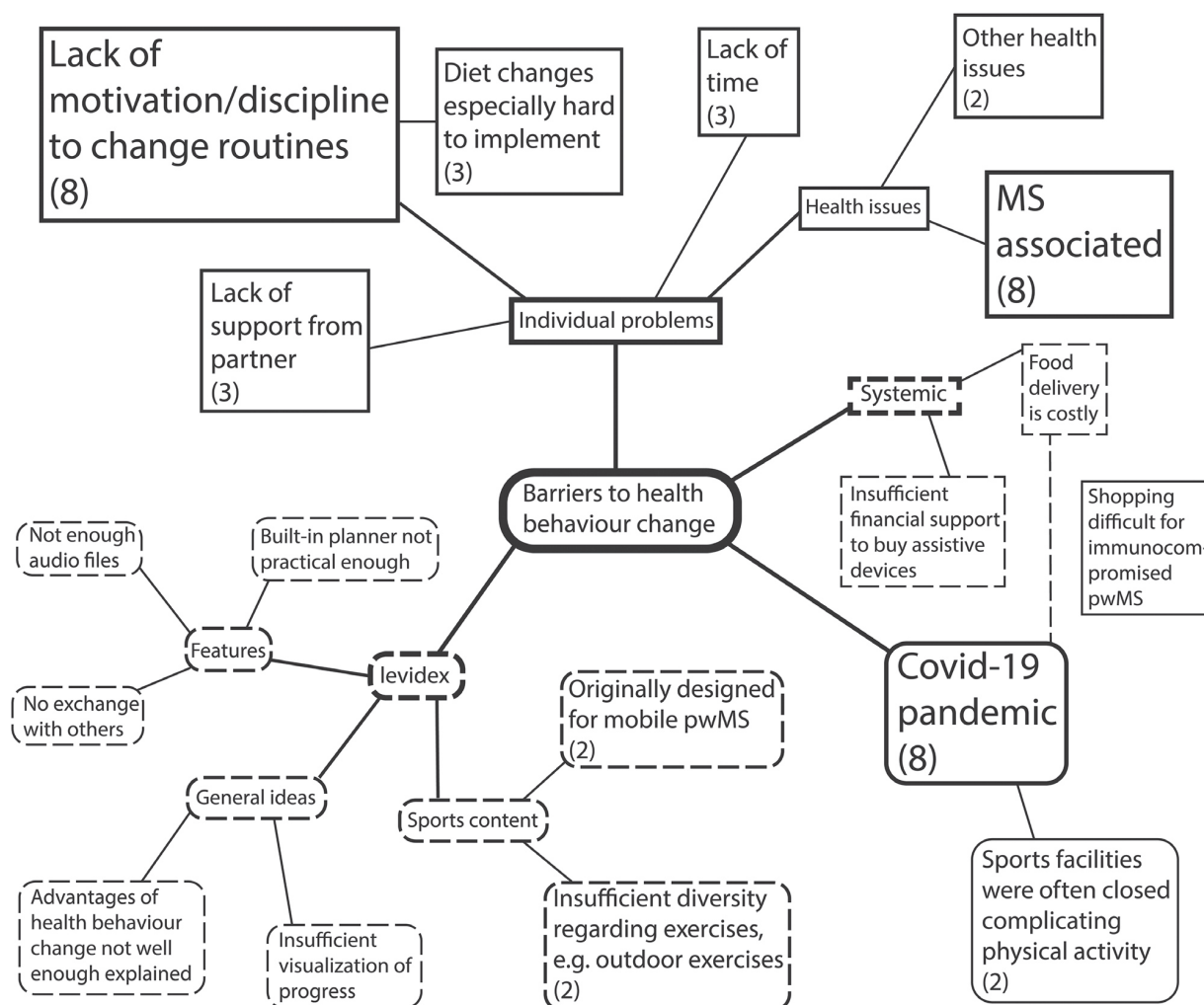
### Secondary outcomes

The intervention was expected to influence patient empowerment, quality of life (QoL), depressive and anxiety symptoms, dietary behaviour, and physical activity.

Patient empowerment was measured with the Patient Activation Measure (PAM) questionnaire [42]. The raw score can be transformed into a scale from 0 to 100, which is subdivided into 4 different activation levels: 1 ( $\leq 47.0$ ) not believing activation to be important, 2 (47.1–55.1) a lack of knowledge and confidence to take action, 3 (55.2–67.0) beginning to take action and 4 ( $\geq 67.1$ ) taking action [43]. The Hamburg Quality of Life in MS (HAQUAMS) questionnaire was used to measure health-rated QoL [44]. Depressive and anxiety symptoms were captured using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [45].

Physical activity was measured via the Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire (GLTEQ) [46]. We used the health contribution score based on only strenuous and moderate activities [47], as it allows for a classification of participants in three categories of activity: “Active” ( $\geq 24$ ), “Moderately active” (14–23) and “Insufficiently active” ( $\leq 13$ ).

Dietary behaviour was measured with three inventories. A validated healthy diet screener assessing intake of 11 key food groups that are thought to be preventive for common chronic diseases was used to describe dietary habits and to capture changes in general dietary behaviour [48, 49]. The summary score of the validated screener ranges from 0 to 10. Moreover, nutrient intake data was assessed using the validated, web-based 24-hour dietary recall tool myfood24-Germany [50]. Participants received a link via e-mail on three different days to capture two weekdays and one weekend day. The link guided participants to a website with an underlying database, where they entered the foods eaten the day before. A food item search engine and additional features (e.g.,



**Fig. 1** Barriers to health behaviour change. Statements of participants on perceived barriers to health behaviour change that were taken at month 6 were thematically evaluated. Statements that were mentioned more than once are marked with a number indicating the total number of pwMS. Font size represents the frequencies as well. The different forms and line types are used to emphasise the four main topics

portion size options, images) guided the user through the self-administered recall. Nutrient intake data is displayed as nutrient intake in g or mg per 1000 kcal. With the help of a nutrition expert, 23 parameters out of a list of 137 parameters provided in myfood24 were selected to assess putative beneficial changes in macro- and micronutrient intake. We consider these parameters to be related to increased adherence to a Mediterranean dietary pattern. In addition to that, we compared baseline and follow-up number of portions eaten of every food category captured with the validated diet screener to explore if changes in number of portions of a certain food category would correlate with the corresponding micronutrient intake. Finally, we asked if participants were supplementing Vitamin D.

#### Data collection methods

Except for myfood24, all questionnaires were paper-based and sent to the participants by regular mail in pseudonymised form. The myfood24 tool is a secure online platform that is accessed through links sent to participants by e-mail by members of the study team. It is managed by the Dietary Assessment Ltd (a Spin-Out-company of the University of Leeds). Data is stored on a server in the Netherlands with a backup in England. The institution acts in accordance with the General Data Protection Regulation of the European Union and uses data in pseudonymised form.

#### Strategies to improve adherence

The levidex application contacts participants automatically through optional regular e-mail and short text

message reminders to improve adherence to the intervention. In addition, the research team monitored participants' usage through biweekly usage reports and contacted participants via e-mail or telephone in case of non-usage. During the first three months of study participation, corresponding to completion of modules 8–12, non-usage was defined as not logging into levidex for more than two weeks. Towards the end of study participation, no login for longer than one month was considered as non-usage. Regarding the completion of questionnaires, participants were asked to fill out the forms within one month. In case of missing data, participants were contacted by a study centre member by e-mail or telephone.

#### Sample size & statistical analyses

As there are no clear guidelines on how large the sample size of a feasibility study should be [51], we considered a convenience sample of around 40 participants as adequate to derive conclusions on the feasibility of levidex in pwMS with moderate to severe disability. For the validated questionnaires that examined secondary outcomes, we applied exploratory significance testing to generate an early impression of possible effects. We computed a mixed linear regression with random intercept in SPSS and differences were considered significant at  $p < 0.05$ . Concerning the primary outcomes and any further evaluation of secondary outcomes, descriptive statistics were

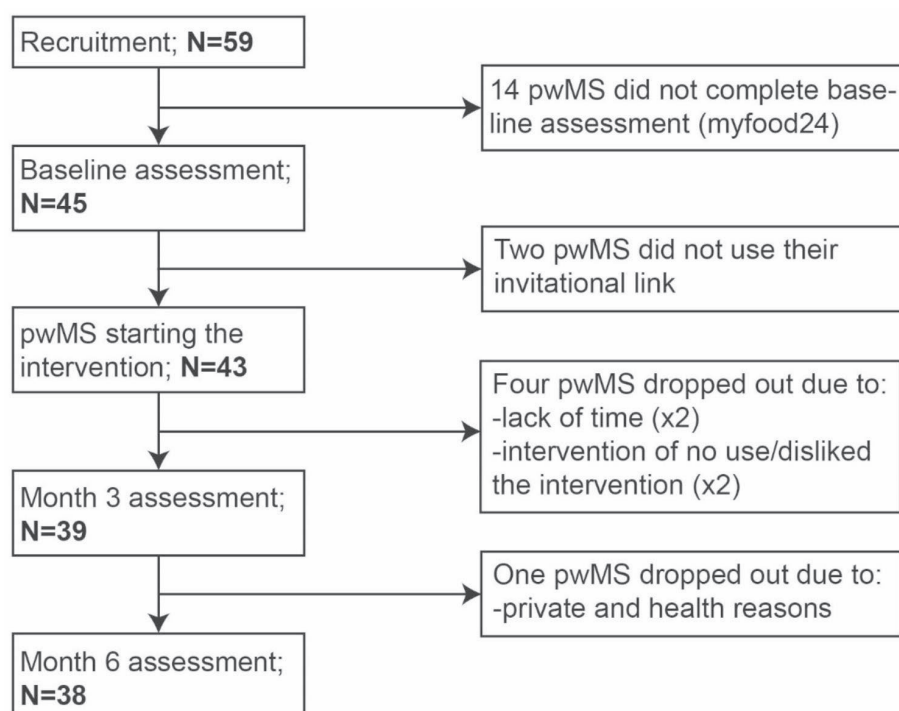
used. Incomplete outcome data were imputed using the last observation carried forward method unless a substantial part (10–20%, depending on the questionnaire), was missing.

## Results

### Participant flow and clinical characteristics

From February to August 2020, 59 pwMS from the MS day clinic of the UKE were recruited. Forty-three pwMS completed baseline data and registered for levidex. Baseline data collection started in April 2020. From May 2020 to March 2021, 43 participants used the intervention. Out of these, 38 participants completed the six months intervention period and the final assessment. The myfood24 dietary recall was not completed by two participants who perceived it as too time-consuming. Four participants insufficiently completed the diet screener requiring exclusion of these participants from analysis. A visualisation of the participant flow is provided in Fig. 2.

Overall, the sample had a mean age of 52 years and 60.5% were female. Participants were moderately to severely impaired as 81.4% of participants experienced gait disability or needed an ambulatory device. In terms of MS forms, 69.8% were diagnosed with progressive forms of MS while 25.6% were diagnosed with RRMS. In total, 44.2% were on immunotherapy regimes and 93% used the internet at least two times per week. All baseline



**Fig. 2** Participant flow

**Table 2** Baseline demographics and clinical characteristics

|                                                           | Baseline<br>(n = 43) |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|
| Age in years, mean (SD)                                   | 52.0 (7.6)           |
| Female, n (%)                                             | 26 (60.5)            |
| Education in years, mean (SD)                             | 13.2 (3.4)           |
| BMI, n (%)                                                |                      |
| Underweight (< 18.5 kg/m <sup>2</sup> ),                  | 2 (4.7)              |
| Healthy weight (18.5–24.9 kg/m <sup>2</sup> )             | 23 (53.5)            |
| Overweight (25.0–29.9 kg/m <sup>2</sup> ),                | 12 (27.9)            |
| Obesity (≥ 30.0 kg/m <sup>2</sup> )                       | 6 (14)               |
| Smoking status (current smokers), n (%)                   | 6 (14.0)             |
| Family status, n (%) <sup>a</sup>                         |                      |
| Married/living with partner                               | 28 (73.7)            |
| Single/divorced/widowed                                   | 10 (26.3)            |
| Employment status, n (%) <sup>a</sup>                     |                      |
| Full-time/part-time employment                            | 15 (39.5)            |
| Housemaker                                                | 1 (2.6)              |
| Unemployed/unable to work/retired                         | 22 (57.9)            |
| Disease duration since diagnosis in years, mean (SD)      | 14.6 (7.7)           |
| Disease duration since first symptoms in years, mean (SD) | 18.9 (8.0)           |
| Disease course, n (%)                                     |                      |
| RRMS                                                      | 11 (25.6)            |
| SPMS                                                      | 16 (37.2)            |
| PPMS                                                      | 14 (32.6)            |
| Unknown                                                   | 2 (4.7)              |
| Impairment as assessed by PDDS, n (%)                     |                      |
| Normal                                                    | 1 (2.3)              |
| Mild disability                                           | 2 (4.7)              |
| Moderate disability                                       | 5 (11.6)             |
| Gait disability                                           | 14 (32.6)            |
| Early cane                                                | 5 (11.6)             |
| Late cane                                                 | 3 (7)                |
| Bilateral support                                         | 9 (20.9)             |
| Wheelchair/scooter                                        | 4 (9.3)              |
| Bedridden                                                 | 0                    |
| Disease-modifying therapies, n (%)                        |                      |
| No therapy                                                | 24 (55.8)            |
| Category 1 <sup>b</sup>                                   | 6 (13.9)             |
| Category 2 <sup>c</sup>                                   | 2 (4.7)              |
| Category 3 <sup>d</sup>                                   | 11 (25.6)            |
| Internet use in daily life, n (%)                         |                      |
| More than 5 times a week                                  | 27 (62.8)            |
| 2 to 5 times a week                                       | 13 (30.2)            |
| Once a week at most                                       | 1 (2.3)              |
| Once a month at most                                      | 1 (2.3)              |
| Less than once a month                                    | 1 (2.3)              |

BMI=Body mass index; PDDS=Patient Determined Disease Steps; PPMS=Primary progressive multiple sclerosis; RRMS=Relapsing-remitting multiple sclerosis; SD=Standard deviation; SPMS=Secondary progressive multiple sclerosis

<sup>a</sup> Missing values, n=5

<sup>b</sup> Glatimer acetate, Teriflunomide, Dimethyl fumarate

<sup>c</sup> Fingolimod

<sup>d</sup> Alemtuzumab, Ocrelizumab, Rituximab, Natalizumab

demographics and clinical characteristics are provided in Table 2.

### User activity

At month 3 of study participation, the median login number of all study participants was 13. This increased to a median of 20 logins at month 6. There were some users who logged on significantly more often with login numbers of up to 180 times.

After six months, 27 (71.1%) participants reached the long-term maintenance part of levidex and therefore had access to most content. Out of these 27 participants, 18 (47.4%) participants finished module 16 and hence completed levidex. Three (7.9%) participants did not advance beyond module 6 (introduction and important foundations), and eight (21.1%) participants did not advance beyond module 12 (advanced information and integration into daily routines). With more than half of the participants having logged on enough times to finish all 16 levidex modules and around half of the participants having finished all modules, both ways of measuring usage complemented each other.

Thirty-three (86.8%) participants were reminded by the study team once or not at all during the intervention period (excluding contacts made in order to ensure data collection and organisational matters). In five (13.2%) cases, there were up to three contacts. This occurred when participants indicated having experienced stressful life events and wished for an additional reminder to keep up usage of levidex.

### Practicability and perceived benefit of levidex at month 6

Participants were asked to rate the practicability of levidex as well as the perceived benefit in form of self-reported stages of health behaviour change and self-reported health behaviour changes. The corresponding data is provided in Fig. 3; Table 3 due to differences in the Likert-scale format.

Between 65 and 75% of participants agreed or partly agreed to either have set goals to change their health behaviour, to have made concrete plans to change their health behaviour, to have changed their health behaviour or to want to maintain health behaviour changes.

Eleven participants stated that they did not change their health behaviour at all, and out of these, nine disagreed or partly disagreed to have set goals. Out of the 27 participants who stated to have changed at least a part of their health behaviour, the mean score on the 11-point Likert-scale ranged from 4.2 for sleeping behaviour to 7.3 for physical activity.

Three (8.1%) participants perceived the messages sent via levidex as stressful or pressuring and seven (18.4%) participants perceived the work with levidex as burdensome. With a mean of 8.2 and 8.7, participants agreed

### Practicability

"The work with the web platform was burdensome.", n=37<sup>b</sup>

"The messages sent by the program were stressful.", n=37<sup>a</sup>

### Self-reported stages of health behaviour change

"I have set goals to change my health behaviour", n=38

"I have made concrete plans to change my health behaviour.", n=38

"I have changed my health behaviour.", n=38

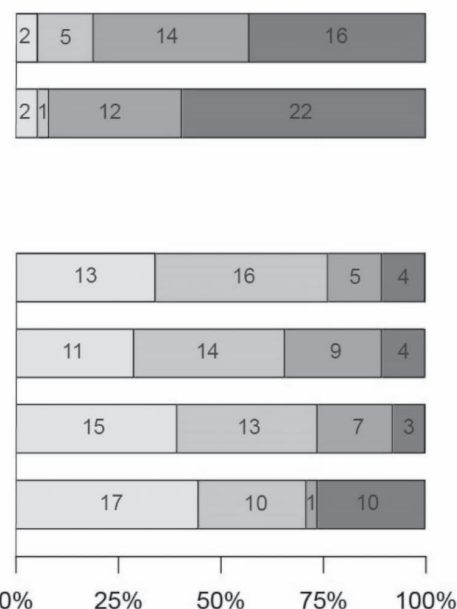
"I want to keep my health behaviour changes permanently.", n=38

Agree Partly agree Partly disagree Disagree

4-point verbal Likert scale

<sup>a</sup>1 participant did not receive messages.

<sup>b</sup>1 participant did not answer this question.



**Fig. 3** Practicability and self-reported stages of health behaviour change (perceived benefit) at month 6 (4-point Likert ratings)

**Table 3** Practicability and self-reported health behaviour change (perceived benefit) at month 6 (11-point Likert ratings)

|                                                                                    | Mean (SD)              |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Practicability</b>                                                              |                        |
| "I was able to navigate the web platform easily."; n = 37 <sup>a</sup>             | 8.2 (2.4) <sup>c</sup> |
| "The information on the web platform was easy to understand."; n = 37 <sup>a</sup> | 8.7 (2.3) <sup>c</sup> |
| <b>Self-reported health behaviour change</b>                                       |                        |
| "I can deal better with my disease."; n = 27 <sup>b</sup>                          | 6.7 (2.6) <sup>c</sup> |
| "I have changed my physical activity level."; n = 27 <sup>b</sup>                  | 7.3 (2.3) <sup>d</sup> |
| "I can deal better with stress."; n = 27 <sup>b</sup>                              | 6.2 (2.7) <sup>c</sup> |
| "I have changed my diet."; n = 27 <sup>b</sup>                                     | 6.8 (2.6) <sup>c</sup> |
| "I have changed my sleeping behaviour."; n = 27 <sup>b</sup>                       | 4.2 (3.4) <sup>c</sup> |

11-point numeric Likert scale: 0 means to disagree completely and 10 means to agree completely.

<sup>a</sup> 1 participant didn't fill out these specific questions.

<sup>b</sup> 11 participants reported no health behaviour change.

<sup>c</sup> Range: 0–10.

<sup>d</sup> Range: 2–10.

that the navigation was easy and information was understandable.

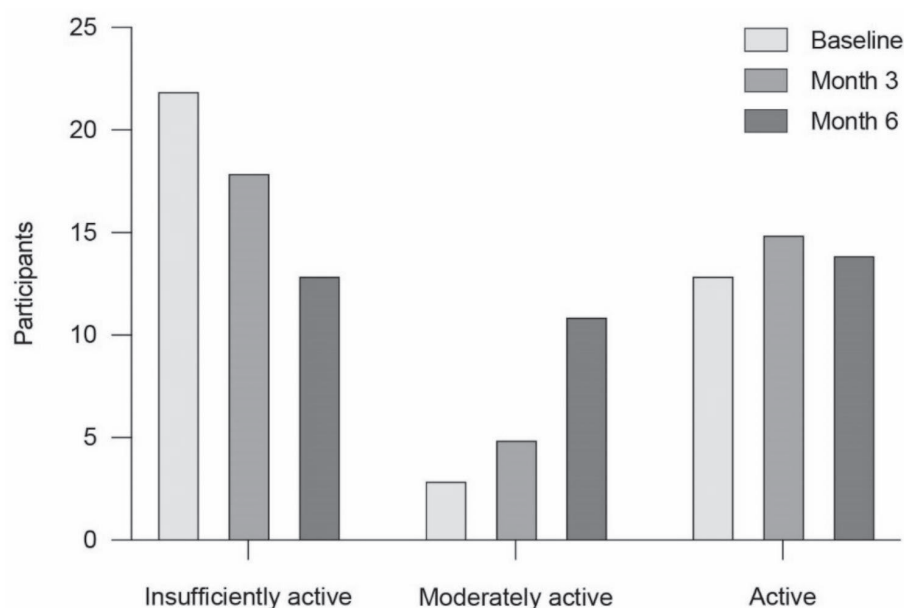
### Barriers to health behaviour change

Four main categories emerged as barriers to health behaviour change: The intervention itself, individual

problems, systemic issues and the COVID-19 pandemic. Most frequently mentioned barriers were lack of motivation and discipline, the COVID-19 pandemic and MS-associated health issues. The results are visualised in Fig. 1.

### Empowerment, quality of life, depression and anxiety and physical activity assessment

The corresponding data is provided in Table 4. The average GLTEQ health contribution score remained largely stable over the course of the study. When looking at the number of participants in each pre-defined category, 12 participants managed to improve their level of physical activity, while 24 stayed in the same category and two had a decreased level of physical activity (see Fig. 4). The raw data show that the eight participants with the highest scores (ranging from 98 to 47) at baseline, all reduced their physical activity level (except for one participant) while staying in the active category. Seven of these participants had a decrease of 25% or more. At the same time, 14 of the 17 participants who improved their scores showed lower baseline scores of around 0 to 20. We contacted five of those with the highest decrease in physical activity. In total, three participants were reached and were able to remember and explain the decrease in physical activity. One participant stopped to cycle to work



**Fig. 4** Number of participants in each GLTEQ health contribution score category over the course of the study

**Table 4** Questionnaire results

|                     | Total scores (mean $\pm$ SE) |                  |                  | Mean difference |                 | p-level         |                 | 95% CI          |                 |
|---------------------|------------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                     | T0                           | T1               | T2               | $\Delta(T1-T0)$ | $\Delta(T2-T0)$ | $\Delta(T1-T0)$ | $\Delta(T2-T0)$ | $\Delta(T1-T0)$ | $\Delta(T2-T0)$ |
| GLTEQ HCS (n = 38)  | 20.79 $\pm$ 3.6              | 21 $\pm$ 3.6     | 20.47 $\pm$ 3.6  | 0.21            | -0.32           | 0.94            | 0.93            | (-5.3; 5.71)    | (-7.04; 6.41)   |
| PAM (n = 38)        | 72.54 $\pm$ 2.2              | 74.1 $\pm$ 2.2   | 75.3 $\pm$ 2.2   | 1.55            | 2.77            | 0.25            | 0.07            | (-1.13; 4.24)   | (-0.26; 5.8)    |
| HAQUAMS (n = 38)    | 2.51 $\pm$ 0.11              | 2.47 $\pm$ 0.11  | 2.41 $\pm$ 0.11  | -0.04           | -0.1            | 0.35            | 0.11            | (-0.14; 0.05)   | (-0.23; 0.03)   |
| HADS (n = 38)       | 11.66 $\pm$ 1.27             | 10.97 $\pm$ 1.27 | 11.37 $\pm$ 1.27 | -0.68           | -0.29           | 0.21            | 0.7             | (-1.76; 0.4)    | (-1.78; 1.2)    |
| HADS anxiety        | 6 $\pm$ 0.64                 | 5.67 $\pm$ 0.64  | 5.84 $\pm$ 0.64  | -0.34           | -0.16           | 0.3             | 0.73            | (-1; 0.32)      | (-1.06; 0.74)   |
| HADS depression     | 5.65 $\pm$ 0.7               | 5.32 $\pm$ 0.7   | 5.53 $\pm$ 0.7   | -0.34           | -0.13           | 0.3             | 0.72            | (-1; 0.31)      | (-0.86; 0.6)    |
| Diet score (n = 34) | 5.23 $\pm$ 0.26              | 5.62 $\pm$ 0.26  | 5.93 $\pm$ 0.26  | 0.39            | 0.7             | 0.08            | 0.01            | (-0.83; 0.05)   | (-1.22; -0.18)  |

PAM: Patient Activation Measure; GLTEQ HCS: Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire Health Contribution Score

HAQUAMS: Hamburg Quality of Life in MS Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale;

T0=directly after enrolment; T1=visit in month 3; T2=visit in month 6.

twice a day due to switching to home office work, another participant suffered from a longer COVID-19 infection during the observation time, and the third participant had important private and health issues that stopped him from keeping up his routine.

In terms of empowerment, the PAM showed no change over the course of the study. The average score of 72.4 at baseline puts the participants in the highest of the four activation categories at the beginning of the study. QoL as measured by the HAQUAMS as well as anxiety and depression as measured by the HADS showed no change over the course of the study.

#### Dietary assessment

The evaluation of the summary diet score indicated a trend towards improvement after 3 and 6 months (see Table 4). Changes in micronutrient intake and intake of certain food categories indicated a tendency towards

increased adherence to a Mediterranean dietary pattern (see Tables 1–4, Additional File 2).

Participants reported to consume more plant-based foods such as legumes, vegetables, fruits, and whole grain products, which corresponds to a higher intake of Vitamin C, potassium, magnesium and fibre at follow-up. Increased consumption of seafood and fatty fish is consistent with a slight increase in docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid and total omega-3 fatty acid intake. A higher weekly consumption of vegetable oils is in line with slightly elevated intakes of oleic acid, monounsaturated acids, polyunsaturated acids and Vitamin E. Participants reported lower overall meat consumption, which could possibly explain lower Vitamin A and lower saturated fatty acids intake. However, the observed reduction in sugar-sweetened beverage consumption did not match the saccharose intake, which remained the same.

The corresponding tables with detailed information can be found in the appendix.

Vitamin D supplementation stayed the same over the course of the study. Twenty-five participants supplemented Vitamin D at baseline, 23 at month 3 and 24 at month 6.

## Discussion

Prior to this study, we initiated an RCT to evaluate levidex in newly diagnosed pwMS. As the growing need for health behaviour change advice in all stages of MS became apparent, we conducted this feasibility study upon request of pwMS and their representatives. To our knowledge, this is the first study of its kind to assess the effects of a digital health behaviour change application in pwMS with moderate to severe disability. We found that levidex was well-accepted, used intensively, and had a low drop-out rate among pwMS with moderate to severe disability. Overall, we deemed this pilot study as a success justifying future large-scale trials.

The dropout rate of only 11% is very encouraging. A systematic review investigating 11 RCT's on personalised telehealth in pwMS showed similar drop-out rates between 0 and 21% [52]. In addition, the programme completion rate of 47% indicates an acceptable adherence to the intervention. Bevens et al. (2022) declared a feasibility threshold of 40% programme completion for their web-based educational lifestyle programme for pwMS, which we successfully surpassed [28]. While we did not prespecify a certain percentage of programme completion as necessary for success, we consider a programme completion of 40% as a reasonable benchmark. However, participants' usage was surveyed in our study and they were reminded to keep up use of the intervention in case of non-use for an extended period. Without these personal reminders, the programme completion rate might have been lower. At the same time, the month-long waiting period in between the last four modules possibly made it harder for participants to complete levidex within six months. Some participants used levidex far more frequently than others, with up to 180 logins. Reasons for these high login numbers might have been reusable media such as audio recordings or the use of the embedded self-monitoring questionnaires. Possible participant characteristics associated with higher usage of mHealth applications are being of younger age or having a university degree [16].

Concerning the practicability of levidex, some participants perceived the reminders sent by the programme to be stressful and annoying, which then led to two drop-outs. This problem has been described in the literature but is most likely outweighed by the positive effect of e-mail or short text message reminders [53].

The frequent mentioning of discipline and motivational issues by participants demonstrates how difficult behaviour change is, even when attempted in the context of an interactive CBT-based programme. A qualitative study on multimodal health behaviour changes in pwMS reported similar barriers such as lack of motivation and support, MS-health related issues and lack of time due to competing demands [54]. They also found tailoring activities to the individual's ability and preference to be enabling which is in line with our findings that an insufficiently adapted physical activity programme can be inhibiting to health behaviour change. Researchers found that among motivational drivers to participate in an online health behaviour change course, "wanting to help others" was one of the prime motivations while "doing what I can to help myself" was uncommonly reported [55]. It is imaginable that these findings would be even more prominent in pwMS with longer disease experience as they might feel the urge to help newly affected individuals. To actually achieve, for example, long-term physical activity, participants seem to need to possess high levels of autonomous motivation, perceived self-efficacy and goal setting abilities [56].

MS-associated health issues can be problematic as they complicate daily activities (e.g., using transportation to go shopping or to the gym) and social participation due to negative attitudes from others [57]. Furthermore, living with disabilities requires special strategies to find ways to still participate in everyday activities [58]. This complicates behaviour change as mastering daily life already consumes many resources. PwMS with moderate to severe disability have usually lived with their disease for many years. Implementing behaviour change may become harder the longer one gets accustomed to certain behavioural patterns such as coping by "suppression of competing activities" to better deal with disease-associated problems [59]. A review on the effectiveness of interventions targeting physical activity suggested that there seems to be a lack of studies exploring differences between disability levels so this topic should be considered in future studies [60]. Beyond MS, a recent analysis of approved digital health interventions in Germany indicated that a minimum of personal advice substantially increases usage and possibly also behaviour change [61]. This might be especially true in people with substantial persisting disabilities.

Another valuable insight of our study is that both the food category and micronutrient intake profile that is associated with a Mediterranean dietary pattern mostly changed in a coherent way. Further studies could use similar approaches to objectify dietary changes.

It is possible that the pandemic setting supported improvement in dietary behaviour with the reasons for this effect remaining unclear [62]. In contrast, a study on

the impact of Australian bushfires and the COVID-19 pandemic on pwMS' health behaviours found an increase in unhealthy eating due to stress and boredom [63]. There is some evidence that pwMS tended to engage in self-isolating behaviours during the pandemic [64]. On the one hand, this would mean more time at home to cook healthy meals. On the other hand, it is possible that due to self-isolating behaviour, less shopping for fresh and healthy foods took place. However, one study concluded that pwMS might have left their homes less for work but still continued to go shopping [65].

Even though there was no improvement in the average physical activity score, 12 participants managed to successfully increase their physical activity level in pre-defined categories. Several reasons might explain these results. First, the COVID-19 pandemic may have interfered with physical activity as it has been observed that especially activities with moderate and high intensity decreased in comparison to pre-pandemic levels [66]. Moreover, staying at home might increase lower limb spasticity, which then could have further limited pwMS' ability to be physically active [67].

There was a substantial decrease of physical activity among participants who already had much higher-than-average levels of physical activity in our study, which might be a result of the COVID-19 pandemic and the closing of public sports facilities. It must also be noted that studies revolving around health behaviour change topics might be more prone to selection bias. To conclude, future studies could screen for lower baseline empowerment levels to deliver a better estimate for beneficial effects of the intervention.

As mentioned earlier, some participants criticised that the physical activity part was not sufficiently adapted to the needs of participants with more severe impairments. It was noted that levidex included only few exercises that can be performed while sitting and which do not require balance or complex motion sequences. Some participants indicated that being confronted with unfeasible exercises led to disappointment.

The lack of change in depression and anxiety, empowerment and QoL outcomes might be caused by insufficient sample size. As this was a feasibility study, no power calculations were performed and therefore all statistical findings could be hampered by a lack of power. Nevertheless, in light of possibly elevated psychological stress associated with the COVID-19 pandemic, levidex might have helped to maintain the status quo or prevent deterioration of mental health [68].

This study has limitations that need to be considered. First of all, as this study was designed as a pragmatic pilot study, only patient-reported outcome measures were used. Further, personal reminders were implemented which might not be feasible in a real-world setting due

to limited resources in standard care. However, levidex itself already incorporates pre-programmed reminders to enhance adherence which could be further improved in the future. Baseline values for patient empowerment were already high, as there were no exclusion criteria concerning participants' activation level and general health behaviour. Therefore, the sample was presumably biased to more active pwMS lowering the chance to show behaviour change.

The strength of this study was its use of a programmatic digital health application combining EBPI with CBT and BCTs for all major health behaviour areas. Moreover, it showed good adherence to the intervention despite it being originally designed for newly diagnosed pwMS and only slightly adapted to fit pwMS with moderate to severe disability.

## Conclusions

The intervention was well accepted and used frequently by the participants. Further studies with larger sample sizes and longer follow-up periods need to be conducted to solidify the evidence on the use of digital health applications such as levidex.

## Abbreviations

|         |                                               |
|---------|-----------------------------------------------|
| BMI     | Body mass index                               |
| CBT     | Cognitive behavioural therapy                 |
| DMTs    | Disease-modifying therapies                   |
| EDSS    | Expanded Disability Status Scale              |
| GLTEQ   | Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire     |
| HADS    | Hospital Anxiety and Depression Scale         |
| HAQUAMS | Hamburg Quality of Life in Multiple Sclerosis |
| MS      | Multiple sclerosis                            |
| PAM     | Patient Activation Measure                    |
| PDDS    | Patient Determined Disease Steps              |
| PPMS    | Primary progressive MS                        |
| pwMS    | Persons with MS                               |
| QoL     | Quality of life                               |
| RCT     | Randomised controlled trial                   |
| RRMS    | Relapsing-remitting MS                        |
| SD      | Standard deviation                            |
| SPMS    | Secondary progressive MS                      |

## Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03434-w>.

Supplementary Material 1

Supplementary Material 2

## Acknowledgements

The authors want to thank all participating persons with MS for their involvement and support in this pilot study.

## Author contributions

CH is the principal investigator and led the planning and conduction of the study with support from NK and MK. The levidex programme was adapted by BM. MK curated and analysed the data and wrote the first draft of the paper. NK, KRL, BM and CH commented on the manuscript, providing scientific content. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

This study did not receive funding.  
Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Data Availability

All relevant data are within the manuscript and its supplemental material. Qualitative data generated and analysed during the current study are not publicly available due to privacy issues. Quantitative data are available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

### Ethics approval and consent to participate

The study has been approved by the Ethics Committee of the Hamburg Chamber of Physicians (PV6015) and informed consent was obtained from all study participants. All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations.

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

CH has received research grants, speaker honoraria and travel grants from Biogen, Celgene, Genzyme, Merck and Roche, all outside of this work. BM is employed by GAIA, the company that developed, owns and operates levidex. NK, KRL and MK have nothing to declare.

### Author details

<sup>1</sup>Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis (INIMS), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

<sup>2</sup>Research and Development Department, GAIA Group, Hamburg, Germany

Received: 13 April 2023 / Accepted: 11 October 2023

Published online: 23 October 2023

## References

- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–80.
- The Lancet N. Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):835.
- Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2017;140(3):527–46.
- Hempel S, Graham GD, Fu N, Estrada E, Chen AY, Miake-Lye I, et al. A systematic review of modifiable risk factors in the progression of multiple sclerosis. *Multiple Scler J*. 2017;23(4):525–33.
- Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, Dalgas U, Feinstein A, Heesen C, et al. Exercise in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):848–56.
- Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of Depression is Associated with suppression of nonspecific and Antigen-Specific TH1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2001;58(7):1081–6.
- Mohr DC, Lovera J, Brown T, Cohen B, Neylan T, Henry R, et al. A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS. *Neurology*. 2012;79(5):412–9.
- Grossman P, Kappos L, Gensicke H, D'Souza M, Mohr DC, Penner IK, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology*. 2010;75(13):1141–9.
- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60–5.
- Parks NE, Jackson-Tarlton CS, Vacchi L, Merdad R, Johnston BC. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD004192–CD.
- Holton KF, Kirkland AE. Moving past antioxidant supplementation for the dietary treatment of multiple sclerosis. *Multiple Scler J*. 2019;26(9):1012–23.
- Tettey P, Simpson S, Taylor B, Ponsonby A-L, Lucas RM, Dwyer T, et al. An adverse lipid profile and increased levels of adiposity significantly predict clinical course after a first demyelinating event. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88(5):395.
- Lutfullin I, Eveslage M, Bittner S, Antony G, Flaskamp M, Luessi F, et al. Association of obesity with disease outcome in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*. 2023;94(1):57.
- Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(13):1041–7.
- Tredinnick AR, Probst YC. Evaluating the effects of Dietary interventions on Disease progression and symptoms of adults with multiple sclerosis: an Umbrella Review. *Adv Nutr*. 2020;11(6):1603–15.
- Marrie RA, Leung S, Tyry T, Cutter GR, Fox R, Salter A. Use of eHealth and mHealth technology by persons with multiple sclerosis. *Multiple Scler Relat Disorders*. 2019;27:13–9.
- Colombo C, Mosconi P, Confalonieri P, Baroni I, Traversa S, Hill SJ, et al. Web search behavior and information needs of people with multiple sclerosis: focus group study and analysis of online postings. *Interact J Med Res*. 2014;3(3):e12–e.
- Beckett JM, Bird M-L, Pittaway JK, Ahuja KD. Diet and multiple sclerosis: scoping review of web-based recommendations. *Interact J Med Res*. 2019;8(1):e10050–e.
- Sadeghi-Bahmani D, Silveira SL, Baird JF, Motl RW. Do internet resources align with exercise training and physical activity guidelines for people with multiple sclerosis? *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021;7(3):20552173211038035.
- Elkhalil-Wilhelm S, Sippel A, Riemann-Lorenz K, Kofahl C, Scheiderbauer J, Arnade S, et al. Experiences of persons with multiple sclerosis with lifestyle adjustment—A qualitative interview study. *PLoS ONE*. 2022;17(5):e0268988.
- Learmonth YC, Adamson BC, Balto JM, Chiu CY, Molina-Guzman I, Finlayson M, et al. Multiple sclerosis patients need and want information on exercise promotion from healthcare providers: a qualitative study. *Health Expect*. 2017;20(4):574–83.
- Matthews PM, Block VJ, Leocani L. E-health and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(3):271–6.
- van Kessel K, Woules T, Moss-Morris R. A New Zealand pilot randomized controlled trial of a web-based interactive self-management programme (MSIn vigor8) with and without email support for the treatment of multiple sclerosis fatigue. (1477 – 0873 (Electronic)).
- Pöttgen J, Moss-Morris R, Wendebour JM, Feddersen L, Lau S, Köpke S, et al. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(9):970–6.
- Fischer A, Schröder J, Vettorazzi E, Wolf OT, Pöttgen J, Lau S, et al. An online programme to reduce depression in patients with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):217–23.
- Siengskun CF, Beck ES Jr, Drerup M. Feasibility and treatment effect of a web-based cognitive behavioral therapy for Insomnia Program in individuals with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Int J MS Care*. 2021;23(3):107–13.
- Motl RW, Hubbard EA, Bollaert RE, Adamson BC, Kinnett-Hopkins D, Balto JM, et al. Randomized controlled trial of an e-learning designed behavioral intervention for increasing physical activity behavior in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017;3(4):2055217317734886.
- Bevens W, Weiland TJ, Gray K, Neate SL, Nag N, Simpson-Yap S, et al. The feasibility of a web-based Educational Lifestyle Program for people with multiple sclerosis: a Randomized Controlled Trial. *Front Public Health*. 2022;10:852214.
- Clafin SB, Campbell JA, Doherty K, Farrow M, Bessing B, Taylor BV. Evaluating course completion, appropriateness, and Burden in the understanding multiple sclerosis massive Open Online Course: Cohort Study. *J Med Internet Res*. 2021;23(12):e21681.
- Krause N, Riemann-Lorenz K, Steffen T, Rahn AC, Pöttgen J, Stellmann J-P, et al. Study protocol for a randomised controlled trial of a web-based behavioural lifestyle programme for emPOWERment in early multiple sclerosis (POWER@MS1). *BMJ Open*. 2021;11(2):e041720–e.
- German Clinical Trials Register. Identifier: DRKS00023023. Randomized-controlled trial investigating the effectiveness of a digital life-style intervention to improve quality of life in people with multiple sclerosis. 2020 Sep 3 [cited 2023 April 13]. Available from: <https://drks.de/search/en/trial/DRKS00023023>
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 1983;33(11):1444.
- Holtdirk F, Mehnert A, Weiss M, Meyer B, Watzl C. Protocol for the Optimize trial: a randomized controlled trial evaluating a novel internet intervention for Breast cancer survivors. *Trials*. 2020;21(1):117.
- Zill JM, Christalle E, Meyer B, Härter M, Dirmair J. The effectiveness of an internet intervention aimed at reducing alcohol consumption in adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(8):127–33.

35. Meyer B, Weiss M, Holtkamp M, Arnold S, Brückner K, Schröder J, et al. Effects of an epilepsy-specific internet intervention (Emyna) on depression: results of the ENCODE randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2019;60(4):656–68.
36. Twomey C, O'Reilly G, Bültmann O, Meyer B. Effectiveness of a tailored, integrative internet intervention (deprexis) for depression: updated meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0228100.
37. Michie S, Wood CE, Johnston M, Abraham C, Francis JJ, Hardeman W. Behaviour change techniques: the development and evaluation of a taxonomic method for reporting and describing behaviour change interventions (a suite of five studies involving consensus methods, randomised controlled trials and analysis of qualitative data). *Health Technol Assess*. 2015;19(99):1–188.
38. Krause N, Riemann-Lorenz K, Rahn AC, Pöttgen J, Köpke S, Meyer B, et al. That would have been the perfect thing after diagnosis': development of a digital lifestyle management application in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221118729.
39. Learmonth YC, Motl RW, Sandroff BM, Pula JH, Cadavid D. Validation of patient determined Disease steps (PDDS) scale scores in persons with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2013;13:37.
40. Lewis J, Erdinc O. User experience rating scales with 7, 11, or 101 points: does it Matter? *J Usability Stud*. 2017;12:73–91.
41. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Res Psychol*. 2006;3(2):77–101.
42. Hibbard JH, Stockard J, Mahoney ER, Tusler M. Development of the patient activation measure (PAM): conceptualizing and measuring activation in patients and consumers. *Health Serv Res*. 2004;39(4 Pt 1):1005–26.
43. Moljord IEO, Lara-Cabrera ML, Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Eriksen L, Linaker OM. Psychometric properties of the patient activation Measure-13 among out-patients waiting for mental health treatment: a validation study in Norway. *Patient Educ Couns*. 2015;98(11):1410–7.
44. Gold SM, Heesen C, Schulz H, Guder U, Mönch A, Gbadamosi J, et al. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in multiple sclerosis (HAQUAMS). *Multiple Scler J*. 2001;7(2):119–30.
45. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70.
46. Godin G. The Godin-Shephard leisure-time physical activity questionnaire. *The Health & Fitness Journal of Canada*. 2011;4(1):18–22.
47. Taul-Madsen L, Connolly L, Dennett R, Freeman J, Dalgas U, Hvid LG. Is aerobic or resistance training the most effective Exercise modality for improving lower extremity physical function and perceived fatigue in people with multiple sclerosis? A systematic review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(10):2032–48.
48. Jannasch F, Nickel DV, Bergmann MM, Schulze MB. A New evidence-based Diet score to capture associations of Food Consumption and Chronic Disease Risk. *Nutrients*. 2022;14(11).
49. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet supplemented with Extra-virgin Olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
50. Koch SAJ, Conrad J, Cade JE, Weinhold L, Alexy U, Nöthlings U. Validation of the web-based self-administered 24-h dietary recall myfood24-Germany: comparison with a weighed dietary record and biomarkers. *Eur J Nutr*. 2021;60(7):4069–82.
51. Beets MW, von Klingraeff L, Weaver RG, Armstrong B, Burkart S. Small studies, big decisions: the role of pilot/feasibility studies in incremental science and premature scale-up of behavioral interventions. *Pilot Feasibility Stud*. 2021;7(1):173.
52. Khan F, Amaty B, Kesselring J, Galea M. Telerehabilitation for persons with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):Cd010508.
53. Schwebel FJ, Larimer ME. Using text message reminders in health care services: a narrative literature review. *Internet Interv*. 2018;13:82–104.
54. Barnard E, Brown CR, Weiland TJ, Jelinek GA, Marck CH. Understanding barriers, enablers, and long-term adherence to a health behavior intervention in people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2020;42(6):822–32.
55. Neate SL, Bevans W, Jelinek PL, Gray KM, Weiland TJ, Nag N, et al. A multiple sclerosis lifestyle behavior online course: qualitative analysis of participants' motivations, expectations and experiences. *Front Public Health*. 2022;10:1022185.
56. Riemann-Lorenz K, Motl RW, Casey B, Coote S, Daubmann A, Heesen C. Possible determinants of long-term adherence to physical activity in multiple sclerosis-theory-based development of a comprehensive questionnaire and results from a German survey study. *Disabil Rehabil*. 2021;43(22):3175–88.
57. Ståhl D, Bjereld Y, Dunér A. Disabled in Society - A Scoping Review on persons living with multiple sclerosis and disability. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:375–90.
58. Audulv Å, Ghahari S, Kephart G, Warner G, Packer TL. The taxonomy of Everyday Self-management strategies (TEDSS): a framework derived from the literature and refined using empirical data. *Patient Educ Couns*. 2019;102(2):367–75.
59. Holland DP, Schlüter DK, Young CA, Mills RJ, Rog DJ, Ford HL, et al. Use of coping strategies in multiple sclerosis: Association with demographic and disease-related characteristics(). *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:214–22.
60. Coulter EH, Bond S, Dalgas U, Paul L. The effectiveness of interventions targeting physical activity and/or sedentary behaviour in people with multiple sclerosis: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2020;42(5):594–612.
61. Uncovska M, Freitag B, Meister S, Fehring L. Rating analysis and BERTopic modeling of consumer versus regulated mHealth app reviews in Germany. *Npj Digit Med*. 2023;6(1):115.
62. Della Valle PG, Mosconi G, Nucci D, Vigezzi GP, Gentile L, Gianfredi V, et al. Adherence to the Mediterranean Diet during the COVID-19 national lockdowns: a systematic review of observational studies. *Acta Biomed*. 2021;92(56):e2021440.
63. Marck CH, Hunter A, Heritage B, Gibbs L, Kermod AG, Walker DI, et al. The effect of the Australian bushfires and the COVID-19 pandemic on health behaviours in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103042.
64. Beesley R, Cauchi M, Davies I, Upcott M, Norton E, Loveless S, et al. Multiple sclerosis and COVID-19: assessing risk perception, patient behaviors and access to disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68:104121.
65. Landi D, Ponzano M, Nicoletti CG, Cecchi G, Cola G, Mataluni G, et al. Adherence to social distancing and use of personal protective equipment and the risk of SARS-CoV-2 Infection in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102359.
66. Moumdjian L, Smedal T, Arntzen EC, van der Linden ML, Learmonth Y, Pedullà L et al. Impact of the COVID-19 pandemic on physical activity and Associated Technology use in persons with multiple sclerosis: an International RIMS-SIG mobility Survey Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022.
67. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Manonelles P, Abellán-Aynés O, Rubio-Arias J. Impact of Lockdown during COVID-19 pandemic on Central Activation, muscle activity, contractile function, and spasticity in people with multiple sclerosis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:2624860.
68. Altieri M, Capuano R, Bisecco A, d'Ambrosio A, Buonanno D, Tedeschi G, et al. The psychological impact of Covid-19 pandemic on people with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;61:103774.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## **2. Zusammenfassende Darstellung der Publikation**

### **2.1 Einleitung**

Multiple Sklerose (MS) ist eine demyelinisierende, chronisch-inflammatorische Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. In Deutschland sind mehr als 280 000 Personen an MS erkrankt (DMSG). Personen mit MS (PmMS) leiden an einer Vielzahl unterschiedlicher Symptome wie Sehverlust, Gehstörungen und kognitiven Einschränkungen, welche individuell variieren können (Ghasemi et al., 2017). Der Großteil der Betroffenen erkrankt zunächst an einer schubförmig verlaufenden Form (engl.: relapsing-remitting MS, RRMS) (Lublin et al., 1996). 5-15% der Betroffenen erkranken direkt an einer primär progressiven Form (engl.: primary-progressive MS, PPMS) (Dobson and Giovannoni, 2019). Nach 10-15 Jahren kommt es auch bei den zunächst an RRMS erkrankten Personen in den meisten Fällen zu einer sekundär-progressiven Form der MS (engl.: secondary-progressive MS, SPMS), die sich durch ein stetes Fortschreiten der Erkrankung bei vermehrter Neurodegeneration mit axonalem Schaden und einem Ausbleiben von Schüben kennzeichnet (Cree et al., 2021, Dobson and Giovannoni, 2019). Zur Therapie der RRMS gibt es eine Bandbreite an verlaufsmodifizierenden Immuntherapien (Liu et al., 2021). Bei der SPMS und PPMS sind die Therapiemöglichkeiten im Vergleich dazu deutlich reduziert (Correale et al., 2017). Mit Ocrelizumab ist zur Behandlung der PPMS lediglich ein einzelnes Medikament mit einem geringen Effekt auf die Behinderungsprogression zugelassen (Montalban et al., 2016).

Lebensstilveränderungen und die damit einhergehende Anpassung bekannter Risiko- und Verlaufsfaktoren können die Immuntherapie der Erkrankung ergänzen und möglicherweise den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen (Hempel et al., 2017).

So gilt die Rolle von psychologischen Einflussfaktoren wie Stress im Zusammenhang mit dem Auftreten von Schüben als gesichert (Jiang et al., 2022). Auch scheinen Achtsamkeitsübungen das Immunsystem und folglich die Krankheitsaktivität zu beeinflussen (Mohr et al., 2001, Mohr et al., 2012, Grossman et al., 2010). Regelmäßige körperliche Aktivität kann die MS-Symptomatik verbessern und reduziert möglicherweise sogar die Schubrate (Motl, 2020). Im Ernährungsbereich führt sowohl eine zu niedrige orale Aufnahme von Vitamin D als auch von mehrfach ungesättigten Fettsäuren möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer MS (Bjørnevik et al., 2017, Munger et al., 2004). Niedrige Vitamin-D-Spiegel konnten mit einem erhöhten Progressionsrisiko in Zusammenhang gestellt werden (Ascherio et al., 2014). Obwohl eine MS-spezifische Ernährung bisher nicht identifiziert werden konnte, wird allgemein eine ausgewogene mediterrane Ernährung empfohlen (Parks et al., 2020, Holton and Kirkland, 2019). Unterstützt werden diese Empfehlungen durch Studien, welche ein erhöhtes Risiko für Krankheitsprogression mit dem metabolischen Syndrom und vaskulären Komorbiditäten in Verbindung bringen (Tettey et al., 2017, Lutfullin et al., 2023, Marrie et al., 2010).

PmMS interessieren sich in großem Maße für Möglichkeiten mittels Lebensstiloptimierung den Krankheitsverlauf zu beeinflussen und fordern hierzu Informationen vom versorgenden Medizinpersonal ein (Elkhalii-Wilhelm et al., 2022, Learmonth et al., 2017). Ein Hausarzt hat jedoch nur durchschnittlich 7,6 Minuten pro Patient und Termin zur Verfügung (Irving et al., 2017). Ein ähnlicher zeitlicher Rahmen ist in der ambulanten neurologischen Versorgung anzunehmen. Die Zeitressource ist damit zu gering, um PmMS im ambulanten Rahmen über modifizierbare Risikofaktoren und Möglichkeiten der Lebensstiloptimierung ausreichend zu informieren und bei einer längerfristigen Lebensstiloptimierung zu begleiten.

PmMS gehören zu einer Gruppe, die in großem Umfang auf digitale und webbasierte Inhalte zugreift (Marrie et al., 2019). Die Internetsuche liefert jedoch meist keine evidenzbasierten Informationen (Beckett et al., 2019, Sadeghi-Bahmani et al., 2021). Im Falle von Ernährungsempfehlungen existiert sogar eine Großzahl nicht-evidenzbasierter Diättempfehlungen, welche zu Verwirrung, Fehlinformation und im schlimmsten Falle sogar zu Schäden führen können (Tredinnick and Probst, 2020).

Der gezielte Einsatz von mHealth-Anwendungen könnte eine Lösung für diese unzureichende Versorgungssituation darstellen. Zudem haben PmMS eine große Affinität für diese Anwendungen (Matthews et al., 2020). Zu dem übergeordneten Begriff eHealth, der häufig synonym mit mHealth verwendet wird, zählen grundsätzlich alle Anwendungen, die zur Unterstützung der medizinischen Versorgung von Patient:innen moderne Informations- und Kommunikationstechnologien nutzen (BMG). mHealth-Anwendungen lassen sich zusätzlich auf mobilen Endgeräten oder Tablets nutzen. In dieser Abhandlung wird von nun an lediglich der Begriff mHealth verwendet.

mHealth-Anwendungen lassen sich gut skalieren und benötigen, wenn einmal programmiert, wenig Unterstützung durch Fachpersonal in der Anwendung. Neben der personellen Entlastung könnten mHealth-Anwendungen außerdem zu einer finanziellen Entlastung des Gesundheitssystems beitragen (Gentili et al., 2022). Seit Dezember 2019 gilt in Deutschland das Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG). Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen die Kosten für Digitalen Gesundheitsanwendungen (DIGAs), wenn diese vom behandelnden Arzt verschrieben werden. Bei DIGAs handelt es sich um auf digitaler Technologie basierende Patientenanwendungen, wie beispielsweise mHealth-Anwendungen, welche durch klinische Studien einen positiven Versorgungseffekt nachweisen konnten und anschließend vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in das Verzeichnis für DIGAs aufgenommen wurden. DIGAs sind Medizinprodukte niedriger Risikoklassen mit besonderen Anforderungen an Informationssicherheit, Datenschutz und Dateninteroperabilität.

In dieser Studie wurde eine mHealth-Anwendung namens *levidex* evaluiert. *levidex* wurde konzipiert, um PmMS bei einer Lebensstiloptimierung in allen wichtigen Bereichen (Sport, Ernährung, psychologischem Wohlbefinden und Schlaf) mithilfe von Prinzipien aus der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) und Verhaltensänderungstechniken (VÄT) zu unterstützen und zu begleiten. Bereits getestete Anwendungen mit verhaltenstherapeutischen Ansätzen fokussierten sich meist auf Symptome wie Depression, Fatigue oder Schlafprobleme (Fischer et al., 2015, van Kessel et al., 2016, Pöttgen et al., 2018, Siengsukon et al., 2021). Zwar existieren bereits inhaltlich umfassende Patientenschulungsanwendungen, diesen fehlt jedoch im Gegensatz zu *levidex* die Verknüpfung von KVT und VÄTs mit einem algorithmusbasierten, interaktiven Design (Bevens et al., 2022, Claflin et al., 2021).

*levidex* wird zurzeit in zwei randomisiert-kontrollierten Studien (engl.: „randomised-controlled trial, RCT“) evaluiert (Krause et al., 2021, DRKS). Erste Ergebnisse deuten auf eine Verbesserung der Lebensqualität und somit auf einen positiven Versorgungseffekt in einem gemischten Patientenkollektiv nach 6 Monaten Nutzung hin (DRKS). Aus diesem Grund wurde *levidex* für das Jahr 2023 vorläufig vom BfArM ins DIGA-Verzeichnis aufgenommen. Die Studie „Power@MS1“ überprüft zudem die Hypothese, ob *levidex* im Vergleich zur Kontrollgruppe bei neu diagnostizierten und noch nicht unter Immuntherapie stehenden Patienten zu einer geringeren kernspintomografisch nachweisbaren MS-Aktivität führt (Krause et al., 2021).

Aufgrund der Einschlusskriterien mit Fokus auf neu diagnostizierte PmMS in der Studie „Power@MS1“ hatten PmMS in fortgeschrittenen Stadien zunächst keine Möglichkeit, *levidex* im Rahmen klinischer Studien zu nutzen. PmMS, die bei der Entwicklung von *levidex* mitgewirkt hatten, regten daher an, *levidex* auch PmMS in fortgeschrittenen Stadien, welche ebenso Bedarf zeigten, zur Verfügung zu stellen. Aus diesem Grund wurde diese Pilotstudie konzipiert. Ziel war eine Pilotierung von *levidex* bei PmMS in fortgeschrittenen Stadien und Ergänzung der Datenlage zum stetig wachsenden Themengebiet der mHealth-Anwendungen. Perspektivisch soll diese Studie die Grundlage für weitere große randomisiert-kontrollierte Studien darstellen.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Wahl der Einschlusskriterien erfolgte mit dem Gedanken, ein mittel bis schwer beeinträchtigtes Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Krankheitsstadien einzuschließen. Teilnehmer:innen mussten zwischen 18 und 65 Jahren alt sein und seit über einem Jahr gemäß den McDonald-Kriterien mit MS diagnostiziert worden sein (Thompson et al., 2018). Ein weiteres Einschlusskriterium war ein Wert zwischen 3,5 und 7,5 auf der Expanded Disability Status Scale, was einer Gehbehinderung bis hin zu einer Rollstuhlbedürftigkeit entspricht (Kurtzke, 1983).

Die Teilnehmer:innen sollten jedoch in der Lage sein, die Anwendung sowie die dazugehörigen Übungen prinzipiell auszuführen. Deshalb führte beispielsweise eine schwere Sehbehinderung, schwere kognitive Einschränkung oder Tetraplegie zu einem Ausschluss.

### 2.2.2 Intervention

*levidex* ist eine komplexe mHealth-Anwendung, welche mit dem Unternehmen Gaia konzipiert wurde, um PmMS bei einer langfristigen Lebensstil- und Verhaltensoptimierung zu unterstützen und somit zu einer Verbesserung der Lebensqualität beizutragen. Dazu verwendet *levidex* unter anderem Prinzipien und Übungen aus der KVT und VÄT (Michie et al., 2015). *levidex* nutzt die Software „Broca“, die den Rahmen für ein algorithmusbasiertes Dialogsystem bietet, welches sich den Interessen und Wünschen der Nutzer:innen anpasst und somit individuelle Schwerpunkte setzt. Anwendungen, die ebenfalls auf „Broca“ basieren, wurden in über 15 RCTs erfolgreich evaluiert (Zill et al., 2019, Meyer et al., 2019, Twomey et al., 2020, Gold et al., 2023).

Evidenzbasierte Patienteninformationen bilden die inhaltliche Grundlage von *levidex* (Coulter, 1998). Neben allgemeinen Informationen zu MS beinhaltet *levidex* insbesondere Informationen zum Einfluss von Lebensstil auf die Erkrankung und Empfehlungen zur Lebensstiloptimierung. Hierzu gehört das Fördern psychologischen Wohlbefindens, die Anpassung der Ernährung und das Aufnehmen von regelmäßiger körperlicher Aktivität. Zudem enthält *levidex* Audios mit Achtsamkeitsübungen, herunterladbare Übungsarbeitsblätter und Zusammenfassungen, einen SMS-Erinnerungsdienst sowie Möglichkeiten zur Selbsteinschätzung.

*levidex* strukturiert sich in 16 Module, welche in drei Teile aufgeteilt werden können:

1. Einführungsmodule mit den wichtigsten Informationen zu allen Themengebieten,
2. weiterführende Inhalte, die die bereits gelernten Informationen vertiefen und
3. Auffrischungsmodule, welche bei der langfristigen Aufrechterhaltung von Gewohnheiten unterstützen sollen.

Die Bearbeitung dauert ca. 30-60 Minuten pro Modul. Die Freischaltung der Module geschieht sukzessive, damit gelernte Inhalte in das Alltagsleben integriert werden können, bevor der nächste Themenkomplex behandelt wird.

Um *levidex* an die Studienpopulation anzupassen, erfolgte zudem eine Analyse der Inhalte der ursprünglich für neu diagnostizierte PmMS konzipierten Anwendung. Dabei wurden unter Berücksichtigung der längeren Krankheitserfahrung und stärkeren Behinderung Inhalte identifiziert und überarbeitet. Dazu gehörte unter anderem eine Überarbeitung der Sportmodule von *levidex*.

### 2.2.3 Endpunkte und qualitative Evaluation

Die Datenerhebung erfolgte an Baseline, Monat 3 und Monat 6 mit einem Fokus auf die finale Erhebung an Monat 6. Alle Inventare und Erhebungszeitpunkte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1. Inventare und Erhebungszeitpunkte**

| Inventar                          | Erhebungszeitpunkt |                |                |                |
|-----------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                   | Screening          | Baseline       | Monat 3        | Monat 6        |
|                                   | t <sub>-1</sub>    | t <sub>0</sub> | t <sub>1</sub> | t <sub>2</sub> |
| Ein- und Ausschlusskriterien      | X                  |                |                |                |
| Einverständniserklärung           | X                  | X              |                |                |
| demografische und klinische Daten |                    | X              |                |                |
| PDDS                              |                    | X              |                |                |
| HAQUAMS                           |                    | X              | X              | X              |
| HADS                              |                    | X              | X              | X              |
| PAM                               |                    | X              | X              | X              |
| GLTEQ                             |                    | X              | X              | X              |
| Vitamin-D-Supplementation         |                    | X              | X              | X              |
| myfood24                          |                    | X              |                | X              |
| diet screener                     |                    | X              | X              | X              |
| Akzeptanz/Praktikabilität         |                    |                |                | X              |
| Nutzungsdaten                     |                    |                | X              | X              |

t<sub>-1</sub> = vor Einschluss; t<sub>0</sub> = nach Einschluss; t<sub>1</sub> = Erhebung an Monat 3; t<sub>2</sub> = Erhebung an Monat 6

PDDS: Patient Determined Disease Steps; HAQUAMS: Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PAM: Patient Activation Measure; GLTEQ: Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire

Der primäre Endpunkt dieser Pilotstudie war die Akzeptanz (Modulfortschritt, selbstbeobachteter Vorteil durch die Intervention) und Praktikabilität (Logins, Fragen zur Navigation etc.) von *levidex*. Gemessen wurde dies mittels Nutzungsdaten (Logins und Modulfortschritt) und einem selbstentwickelten Fragebogen.

Zudem wurden die Teilnehmer:innen mittels einer Freitext-Frage zu Barrieren bei der Lebensstiloptimierung mithilfe von *levidex* befragt. Die Antworten wurden thematisch nach Braun und Clarke analysiert und anschließend graphisch mithilfe von Adobe Illustrator in einer Mind-Map dargestellt (Braun and Clarke, 2006). Hierbei erfolgte schrittweise die Sichtung der Daten, Kodierung der Daten, das Benennen von Themen und die anschließende graduelle Verfeinerung der Daten zu einem zusammenhängenden Konstrukt in Form einer Mindmap.

Die Untersuchung des Einflusses von *levidex* auf Empowerment, gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ), Depression und Angst, körperliche Aktivität und Ernährungsverhalten waren sekundäre Endpunkte.

Empowerment steht hier für den Prozess der Patientenedukation mit dem Ziel, Patient:innen eine selbstständige Entscheidungsfindung im Umgang mit ihrer Erkrankung zu ermöglichen (Feste and Anderson, 1995). Die Erfassung des Empowerments erfolgte mit dem Patient Activation Measurement (PAM) Fragebogen (Hibbard et al., 2004). Dieser erlaubt zudem die Unterteilung in vier Level von Empowerment, welche eine klinische Einordnung der Teilnehmer:innen ermöglicht (Moljord et al., 2015).

Die LQ wurde mit dem Hamburg Quality of Life Questionnaire in MS (HAQUAMS) ermittelt (Gold et al., 2001).

Depression und Angst wurden mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erfasst (Zigmond and Snaith, 1983).

Die Bestimmung der körperlichen Aktivität erfolgte mittels des Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire (GLTEQ) (Godin, 2011). Hier werden Summenscores gebildet, die nur auf mittlerer und schwerer körperlicher Aktivität beruhen, da diese verglichen mit leichter Aktivität als besonders gesundheitsfördernd betrachtet werden. Diese Summenscores können dann in Subkategorien unterteilt werden: unzureichend aktiv ( $\leq 13$ ), moderat aktiv (14-23) und aktiv ( $\geq 24$ ).

Die Erfassung des Ernährungsverhaltens erfolgte multimodal. Die Basis lieferte der „diet screener“ Fragebogen (Jannasch et al., 2022), der Änderungen in Portionsmengen von elf für die Prävention von chronischen Erkrankungen relevanten Essenskategorien als „diet score“ erfasst (Estruch et al., 2018). Ergänzend dazu erfolgte die Evaluation der Aufnahme von 23 zu einer mediterranen Ernährung passenden Nährstoffen mittels myfood24 (Koch et al., 2021). Myfood24 ist ein validiertes Tool, bei dem Teilnehmer:innen die konsumierten Nahrungsmittel und Getränke der jeweils letzten 24 Stunden mithilfe einer Suchfunktion und zusätzlichen Hilfestellungen eingeben können. Die Ergebnisse aus zwei Wochentagen und einem Wochendtag wurden anschließend gemittelt. Die Auswahl der 23 Parameter erfolgte nach Absprache mit einer beteiligten Ernährungswissenschaftlerin mit der Zielstellung, eine mediterrane Diät abzubilden. Zudem erfolgte ein methodischer Inventarvergleich durch Abgleich der Änderung in Nährstoffaufnahme (myfood24) und Portionsmengen (diet screener).

Zur Vitamin-D-Supplementation wurde eine weitere Frage gestellt.

#### **2.2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung des primären Endpunkts, also der Akzeptanz- und Machbarkeitsdaten, erfolgte deskriptiv. Der sekundäre Endpunkt, die explorative Auswertung des Effekts der Intervention auf Sport, Ernährung, Lebensqualität, Angst und Depression und Empowerment erfolgte mittels linearem Mixed-Model Ansatz mit „random intercept“. Das Verfahren erschien angebracht, da eine Zeitreihenmessung mit geclusterten Daten vorlag. Als Signifikanzniveau wurde 0,05 gewählt. Es wurde Interferenzstatistik mit dem Gedanken verwendet, sich einen vorläufigen Eindruck von möglichen Effekten zu verschaffen, welche bei der Konzeption späterer Studien hilfreich sein könnten. Die gesamte Auswertung erfolgte in IBM SPSS Statistics. Bei fehlenden Daten wurde die Last-Observation-Carried-Forward-Methode angewendet. Ein Ausschluss von Inventaren erfolgte, wenn, je nach Inventar, 15-20% der Daten fehlten. Die Anzahl der Teilnehmer:innen wurde aus praktischen Gründen im Sinne eines „convenience sample“ auf mindestens 40 Teilnehmer:innen festgelegt (Beets et al., 2021).

### **2.2.5 Rekrutierung, Datenerhebung und Ethik**

Die Teilnehmer:innen wurden über eine Datenbank der MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf rekrutiert. Bei Interesse an der Studienteilnahme, vorliegender unterschriebener Einverständniserklärung und komplettierter Baseline-Datenerhebung erfolgte die Versendung der Zugangslinks für *levidex* an die Teilnehmer:innen. Der Zugang war ab Aktivierung für 6 Monate gültig.

Aufgrund der Covid-19 Pandemie erfolgte kein persönlicher Kontakt. Deshalb wurde der Grad der Behinderung mithilfe der Patient Determined Disease Steps (PDDS) durch die Teilnehmer:innen selbst erhoben (Learmonth et al., 2013). Die myfood24-Nutzungslinks wurden per E-Mail versendet. Der Rest der Fragebögen war papierbasiert.

Das positive Ethikvotum erfolgte durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg als Amendment zur Hauptstudie Power@MS1 (PV6015).

### **2.2.6 Strategien zur Adhärenzoptimierung**

Zusätzlich zu einem in *levidex* integrierten, optionalen SMS- oder E-Mail-Erinnerungsdienst, wurden Teilnehmer:innen per E-Mail oder Telefon nach einem festgelegten Schema kontaktiert, sobald sich in den Nutzungsdaten eine Nichtnutzung zeigte.

## **2.3 Ergebnisse**

### **2.3.1 Studienverlauf**

Die Vorbereitung der Studie dauerte von Dezember 2019 bis Februar 2020. Von Februar 2020 bis Mai 2020 wurden 59 PmMS aus der Datenbank der MS-Ambulanz rekrutiert. Davon schlossen 43 die Baseline-Datenerhebung erfolgreich ab. 38 Teilnehmer:innen nahmen bis zum Studienende teil und füllten die Erhebung an Monat 6 aus. Von den fünf ausgeschiedenen Teilnehmer:innen taten dies zwei aufgrund von Unzufriedenheit mit *levidex*, zwei aufgrund von Zeitmangel und eine:r aufgrund von privaten und gesundheitlichen Gründen.

Die Studienpopulation war mittleren Alters, vorwiegend weiblich und gebildet. Die meisten Teilnehmer:innen lebten in einer Partnerschaft und gingen keiner Arbeit nach. Etwa 2/3 waren von einer progressiven Verlaufsform betroffen. Mehr als 80% litten mindestens unter einer Gangstörung und mehr als die Hälfte erhielt keine verlaufsmodifizierende Therapie. Die Teilnehmer:innen waren fast ausschließlich aktive Internetnutzer:innen. Die erhobenen demografischen und klinischen Daten sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2. Demografische und klinische Daten an Baseline**

|                                                                      | Baseline (n = 43) |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Alter in Jahren, Mittelwert (SD)                                     | 52,01 (7,6)       |
| weiblich, n (%)                                                      | 26 (60,5)         |
| Bildung in Jahren, Mittelwert (SD)                                   | 13,21 (3,4)       |
| BMI, n (%)                                                           |                   |
| untergewichtig (< 18,5 kg/m <sup>2</sup> ),                          | 2 (4,7)           |
| normalgewichtig (18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> )                       | 23 (53,5)         |
| übergewichtig (25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup> ),                        | 12 (27,9)         |
| adipös (≥ 30,0 kg/m <sup>2</sup> )                                   | 6 (14)            |
| aktive Raucher:innen, n (%)                                          | 6 (14)            |
| familiärer Status, n (%) <sup>a</sup>                                |                   |
| verheiratet/mit Partner lebend                                       | 28 (73,7)         |
| ledig/geschieden/verwitwet                                           | 10 (26,3)         |
| Beschäftigungsstatus, n (%) <sup>a</sup>                             |                   |
| Vollzeit-/Teilzeitarbeit                                             | 15 (39,5)         |
| Hausarbeit                                                           | 1 (2,6)           |
| arbeitslos/erwerbsunfähig/berentet                                   | 22 (57,9)         |
| Krankheitsdauer seit der Diagnose in Jahren, Mittelwert (SD)         | 14,63 (7,7)       |
| Krankheitsdauer seit den ersten Symptomen in Jahren, Mittelwert (SD) | 18,93 (8,0)       |
| Krankheitsverlauf, n (%)                                             |                   |
| RRMS                                                                 | 11 (25,6)         |
| SPMS                                                                 | 16 (37,2)         |
| PPMS                                                                 | 14 (32,6)         |
| unbekannt                                                            | 2 (4,7)           |
| Grad der Behinderung gemäß PDDS, n (%)                               |                   |
| normal                                                               | 1 (2,3)           |
| milde Behinderung                                                    | 2 (4,7)           |
| moderate Behinderung                                                 | 5 (11,6)          |
| Gangstörung                                                          | 14 (32,6)         |
| Gehhilfen für längere Strecken notwendig                             | 5 (11,6)          |
| Gehhilfen auch für kurze Strecken notwendig                          | 3 (7)             |
| beidseitige Gehhilfen notwendig                                      | 9 (20,9)          |
| auf Rollstuhl oder Scooter angewiesen                                | 4 (9,3)           |
| bettlägerig                                                          | 0                 |
| verlaufsmodifizierende Therapien, n (%)                              |                   |
| keine Therapie                                                       | 24 (55,8)         |
| Kategorie 1 <sup>b</sup>                                             | 6 (13,9)          |
| Kategorie 2 <sup>c</sup>                                             | 2 (4,7)           |
| Kategorie 3 <sup>d</sup>                                             | 11 (25,6)         |
| Internetnutzung im täglichen Leben, n (%)                            |                   |
| mehr als fünf Mal pro Woche                                          | 27 (62,8)         |
| zwei bis fünf Mal pro Woche                                          | 13 (30,2)         |
| maximal einmal pro Woche                                             | 1 (2,3)           |
| maximal einmal pro Monat                                             | 1 (2,3)           |
| weniger als einmal pro Monat                                         | 1 (2,3)           |

BMI = Body-Mass-Index; PDDS = Patient Determined Disease Steps; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis; SD = standard deviation; SPMS = secondary progressive multiple sclerosis

<sup>a</sup> fehlende Werte, n=5

<sup>b</sup> Glatirameracetat, Teriflunomid, Dimethylfumarat

<sup>c</sup> Fingolimod

<sup>d</sup> Alemtuzumab, Ocrelizumab, Rituximab, Natalizumab

### 2.3.2 Nutzungsaktivität

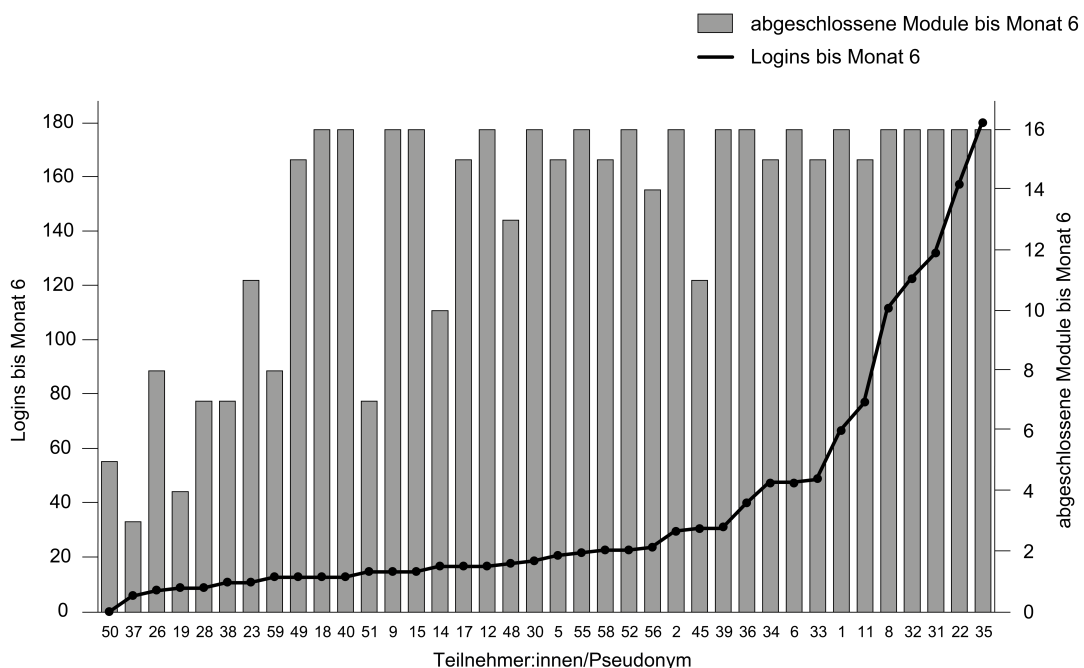
Die Teilnehmer:innen hatten sich nach 3 Monaten im Median 13-mal eingeloggt und nach 6 Monaten 20-mal. Aus der untenstehenden Abbildung 1 lässt sich zudem erkennen, dass einige Teilnehmer:innen sich über den gesamten Studienzeitraum deutlich häufiger, nämlich bis zu 180-mal eingeloggt hatten.

Nach 6 Monaten Nutzung hatten 18 (47,4%) Teilnehmer:innen alle 16 Module von *levidex* komplettiert und somit das Programm beendet. Den Booster- oder „Auffrischungs“-teil von *levidex*, die Module 13-16 erreichten insgesamt 27 (71,1%) der Teilnehmer:innen. Acht (21,1%) Teilnehmer:innen erreichten den mittleren Teil von *levidex* und 3 (7,9%) Teilnehmer:innen bearbeiteten nur den ersten Teil von *levidex*.

Die Darstellung in Abb. 1 verdeutlicht, dass es sowohl Teilnehmer:innen gab, die trotz vieler Logins das Programm nicht beendeten und Teilnehmer:innen, die bereits mit 16 oder weniger Logins alle Module beendeten. Letztere müssten somit zwei Module innerhalb einer Session beendet haben. Dies zeigt, dass beide Nutzungsdaten für sich allein nur eine begrenzte Aussagekraft haben, um einen detaillierten Überblick über das Nutzungsverhalten der Teilnehmer:innen zu erhalten.

Fünf Teilnehmer:innen (13,2%) wurden im Zuge der Adhärenzoptimierung bis zu 3-mal kontaktiert. Bei den anderen 33 Teilnehmer:innen (86,8%) war keine Kontaktaufnahme notwendig oder sie erfolgte einmalig. Die Gründe für häufige Kontaktaufnahmen waren schwierige Lebensphasen, woraufhin eine erneute Erinnerung gewünscht wurde.

**Abbildung 1. Abgeschlossene Module und Logins pro Teilnehmer:in bis Monat 6**



Auf der X-Achse sind die Teilnehmer:innen mit ihren Pseudonymen aufgetragen und aufsteigend sortiert nach Logins. Auf den zwei Y-Achsen sind die Logins sowie die abgeschlossenen Module aufgetragen, die pro Teilnehmer:in bis Monat 6 erfasst wurden.

### 2.3.3 Praktikabilität und selbstbeobachteter Vorteil durch *levidex*

27 Teilnehmer:innen gaben an, ihren Lebensstil in mindestens einer Kategorie geändert zu haben. Bis auf das Schlafverhalten stimmten die Teilnehmer:innen im Durchschnitt zu, eine Veränderung bei sich beobachtet zu haben (s. Tab. 3). Elf Teilnehmer:innen gaben an, keine Lebensstiländerung vollzogen zu haben. Dies spiegelt sich auch in den Antworten auf die selbst-beobachteten Stadien von Lebensstiloptimierung wider, da hier ca. zehn Patienten angaben, sich keine Ziele oder Pläne gesetzt zu haben und der Rest sich in unterschiedlichen Stadien des Wandels befand (s. Abb. 2). Die Praktikabilität von *levidex* wurde durch die Teilnehmer:innen größtenteils als sehr positiv eingeschätzt (s. Tab.3, Abb. 2).

**Abbildung 2. Praktikabilität von *levidex* und selbstbeobachtete Stadien von Lebensstiloptimierung an Monat 6**

#### Praktikabilität

"Die Arbeit mit dem Programm war anstrengend.", n=37<sup>b</sup>



"Der integrierte Nachrichtendienst war belastend.", n=37<sup>a</sup>

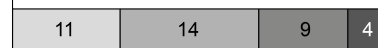


#### Selbst-beobachtete Stadien von Lebensstiloptimierung

"Ich habe mir das Ziel gesetzt, meinen Lebensstil zu optimieren.", n=38



"Ich habe konkrete Pläne zur Lebensstiloptimierung gemacht.", n=38



"Ich habe meinen Lebensstil optimiert.", n=38



"Ich will umgesetzte Lebensstiloptimierungen beibehalten.", n=38



Stimme zu
  Stimme teilweise zu
  Stimme teilweise nicht zu
  Stimme nicht zu

0% 25% 50% 75% 100%

verbale 4-Punkt Likert-Skala

<sup>a</sup>Ein:e Teilnehmer:in erhielt keine Nachrichten

<sup>b</sup>Ein:e Teilnehmer:in hat diese Frage nicht beantwortet

**Tabelle 3. Praktikabilität und selbstbeobachteter Vorteil durch *levidex* an Monat 6**

|                                                                                    | Mittelwert (SD)        |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Praktikabilität</b>                                                             |                        |
| "Ich konnte mich im Programm gut zurechtfinden."; n=37 <sup>a</sup>                | 8,2 (2,4) <sup>c</sup> |
| "Die bereitgestellten Informationen waren leicht verständlich."; n=37 <sup>a</sup> | 8,7 (2,3) <sup>c</sup> |
| <b>Selbstbeobachteter Vorteil durch <i>levidex</i></b>                             |                        |
| "Ich kann besser mit meiner Erkrankung umgehen."; n=27 <sup>b</sup>                | 6,7 (2,6) <sup>c</sup> |
| "Ich habe meine körperliche Aktivität gesteigert."; n=27 <sup>b</sup>              | 7,3 (2,3) <sup>d</sup> |
| "Ich kann besser mit Stress umgehen."; n=27 <sup>b</sup>                           | 6,2 (2,7) <sup>c</sup> |
| "Ich habe meine Ernährung angepasst."; n=27 <sup>b</sup>                           | 6,8 (2,6) <sup>c</sup> |
| "Ich habe mein Schlafverhalten geändert."; n=27 <sup>b</sup>                       | 4,2 (3,4) <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Ein:e Teilnehmer: in hat diese spezifische Frage nicht beantwortet

<sup>b</sup> Elf Teilnehmer:innen haben keine Änderung ihres Lebensstils angegeben

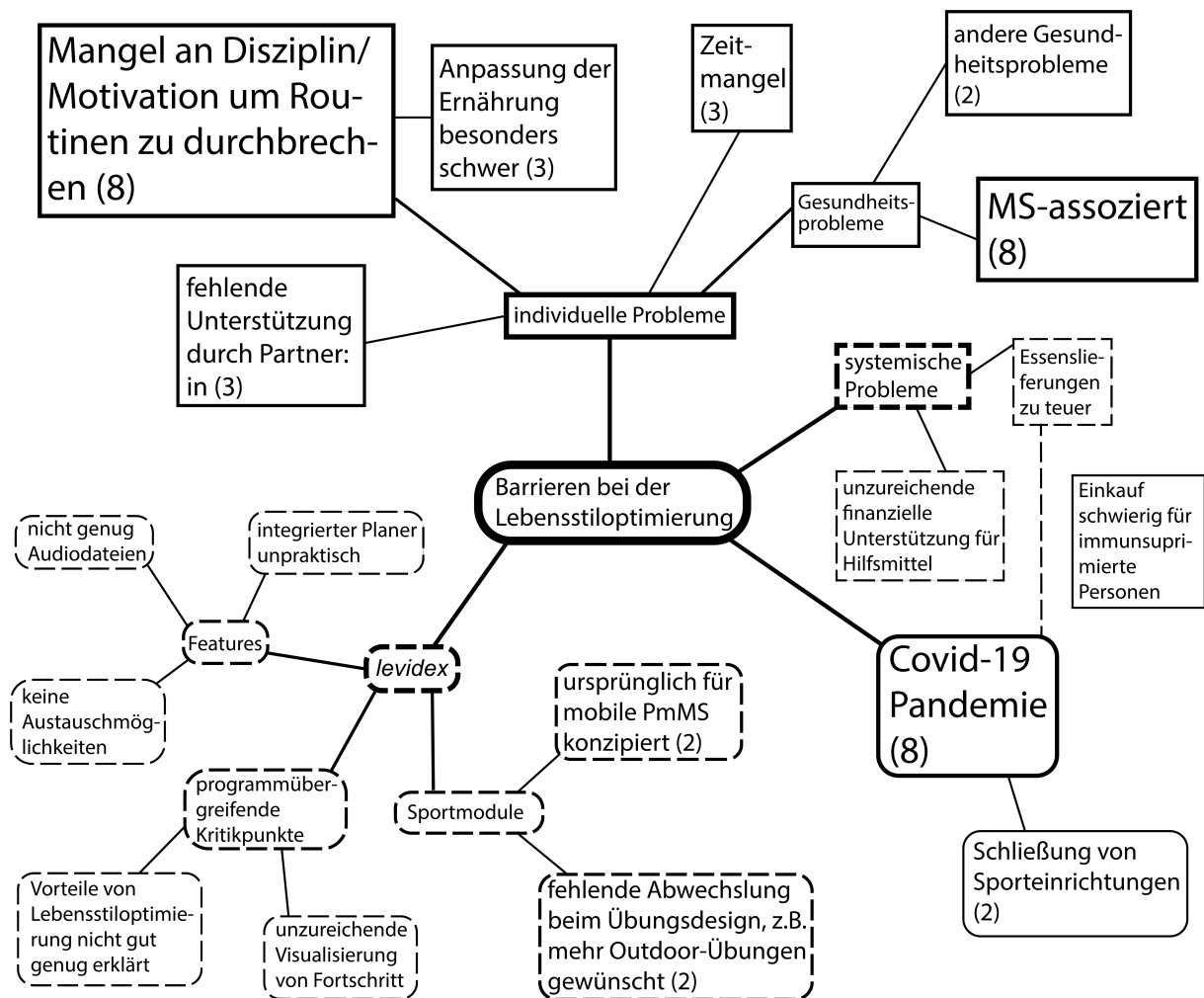
<sup>c</sup> Spannweite: 0-10

<sup>d</sup> Spannweite: 2-10

### 2.3.4 Barrieren bei der Lebensstiloptimierung

Es kristallisierten sich vier Hauptthemenkomplexe für eine erschwerte Lebensstiloptimierung heraus: individuelle Ursachen, Probleme im Umgang mit *levidex*, die Covid-19 Pandemie und systemische Hürden (s. Abb. 3). Am häufigsten wurden dabei die Covid-19 Pandemie, fehlende Motivation und Disziplin sowie MS-assoziierte Gesundheitsprobleme genannt.

**Abbildung 3. Barrieren bei der Lebensstiloptimierung**



Grafische Darstellung der Aussagen von Teilnehmer:innen über wahrgenommene Barrieren bei der Lebensstiloptimierung an Monat 6. Aussagen, die mehr als einmal erwähnt wurden, sind mit einer Nummer markiert, welche die Anzahl an PmMS darstellt, welche diese erwähnt haben. Zudem sind die Schriftgrößen an die Häufigkeit der Erwähnung angepasst. Die unterschiedlichen Formen und Linientypen sollen die unterschiedlichen vier Hauptthemenkomplexe betonen.

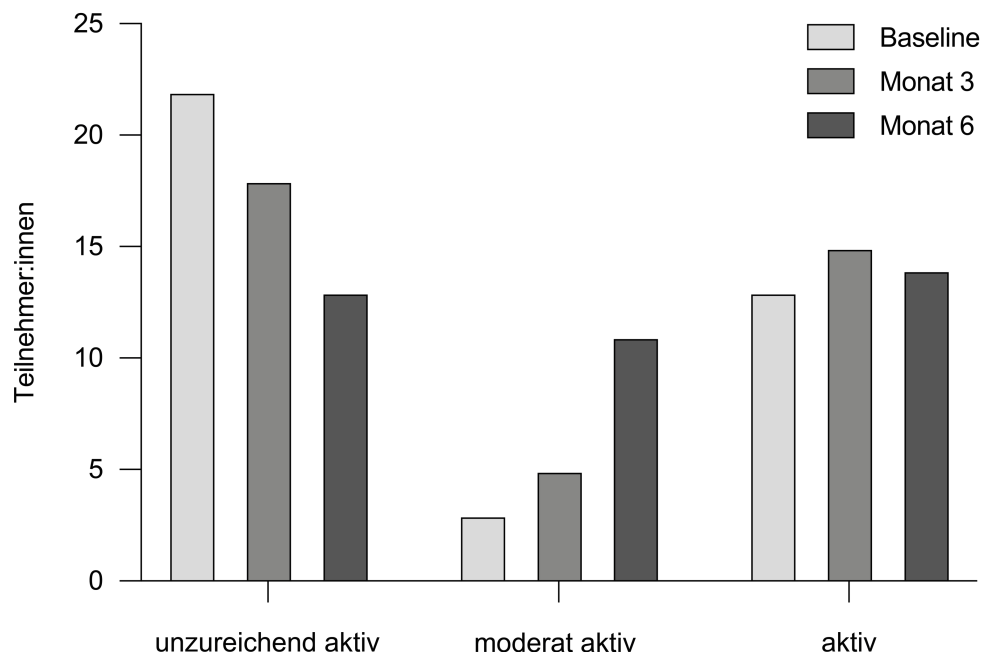
### 2.3.5 Empowerment, Lebensqualität, körperliche Aktivität und Angst und Depression

Bei keinem dieser Inventare zeigte sich eine signifikante Änderung des durchschnittlichen Wertes (s. Tab. 4).

An Baseline präsentierten sich die Teilnehmer:innen mit einem durchschnittlichen PAM-Score von 72,54. Dies entspricht der höchsten Subkategorie und somit einer bereits zu Beginn der Studie „empowerten“ Kohorte.

In der Auswertung der GLTEQ-Subkategorien kam es zu einer Verringerung der Anzahl der Teilnehmer:innen mit einem unzureichenden körperlichen Aktivitätslevel, einer Steigerung der Anzahl der moderat aktiven Teilnehmer:innen und einer ungefähr gleichbleibenden Anzahl an aktiven Teilnehmer:innen (s. Abb. 4). Ein Blick in die individuellen Daten weist auf eine Erklärung hin, warum sich trotz dieser Verbesserung und der selbstbeobachteten Verbesserung der körperlichen Aktivität keine Änderung des durchschnittlichen Scores zeigte. 17 Teilnehmer:innen verbesserten ihren Score, neun blieben auf dem gleichen Score, und zwölf verschlechterten ihren Score. Von den zwölf Teilnehmer:innen, die ihren GLTEQ-Score über den Verlauf der Studie verringerten, befanden sich zehn zu Beginn der Studie bereits in der aktiven Kategorie. Davon blieben im Studienverlauf acht in der aktiven Kategorie und zwei befanden sich am Ende der Studie in der inaktiven Kategorie, wodurch sich die beobachteten Ergebnisse erklären lassen.

**Abbildung 4. Anzahl an Teilnehmer:innen in den jeweiligen GLTEQ-Aktivitätskategorien im Studienverlauf**



**Tabelle 4. Ergebnisse der Fragebögen**

|                                               | Gesamtwerte (Mittelwert $\pm$ SE) |                  |                  | Mittelwertsdifferenz |                     | p-Wert | 95% KI              |                     |                     |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|------------------|----------------------|---------------------|--------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                               | T <sub>0</sub>                    | T <sub>1</sub>   | T <sub>2</sub>   | $\Delta(T_1 - T_0)$  | $\Delta(T_2 - T_0)$ |        | $\Delta(T_1 - T_0)$ | $\Delta(T_2 - T_0)$ | $\Delta(T_2 - T_0)$ |
| <b>GLTEQ health contribution score (n=38)</b> | 20,79 $\pm$ 3,6                   | 21 $\pm$ 3,6     | 20,47 $\pm$ 3,6  | 0,21                 | -0,32               | 0,94   | 0,93                | (-5,3; 5,71)        | (-7,04; 6,41)       |
| <b>PAM (n=38)</b>                             | 72,54 $\pm$ 2,2                   | 74,1 $\pm$ 2,2   | 75,3 $\pm$ 2,2   | 1,55                 | 2,77                | 0,25   | 0,07                | (-1,13; 4,24)       | (-0,26; 5,8)        |
| <b>HAQUAMS (n=38)</b>                         | 2,51 $\pm$ 0,11                   | 2,47 $\pm$ 0,11  | 2,41 $\pm$ 0,11  | -0,04                | -0,1                | 0,35   | 0,11                | (-0,14; 0,05)       | (-0,23; 0,03)       |
| HADS (n=38)                                   | 11,66 $\pm$ 1,27                  | 10,97 $\pm$ 1,27 | 11,37 $\pm$ 1,27 | -0,68                | -0,29               | 0,21   | 0,7                 | (-1,76; 0,4)        | (-1,78; 1,2)        |
| HADS anxiety                                  | 6 $\pm$ 0,64                      | 5,67 $\pm$ 0,64  | 5,84 $\pm$ 0,64  | -0,34                | -0,16               | 0,3    | 0,73                | (-1; 0,32)          | (-1,06; 0,74)       |
| HADS depression                               | 5,65 $\pm$ 0,7                    | 5,32 $\pm$ 0,7   | 5,53 $\pm$ 0,7   | -0,34                | -0,13               | 0,3    | 0,72                | (-1; 0,31)          | (-0,86; 0,6)        |
| <b>diet screener (n=34)</b>                   | 5,23 $\pm$ 0,26                   | 5,62 $\pm$ 0,26  | 5,93 $\pm$ 0,26  | 0,39                 | 0,7                 | 0,08   | 0,01                | (-0,83; 0,05)       | (-1,22; -0,18)      |

SE: standard error; PAM: Patient Activation Measure; GLTEQ: Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire  
 HAQUAMS: Hamburg Quality of Life Questionnaire in MS; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale;  
 t<sub>0</sub> = nach Einschluss; t<sub>1</sub> = Erhebung an Monat 3; t<sub>2</sub> = Erhebung an Monat 6

Um die Hintergründe besser zu verstehen, kontaktierten wir fünf Teilnehmer:innen, die bereits zu Beginn der Studie aktiv waren und die größte Verringerung der Aktivität entwickelten und erreichten drei davon. Folgende Gründe wurden angegeben: Home-Office während der Covid-19 Pandemie und deshalb kein Radfahren auf dem Arbeitsweg, eine längere Covid-19 bedingte Sportpause sowie private und gesundheitliche Probleme, die eine Aufrechterhaltung von erlernten Routinen erschwerten.

### 2.3.6 Ernährung und Vitamin-D-Supplementation

Die Änderung des durchschnittlichen „diet scores“ deutet auf eine Verbesserung nach 6 Monaten hin (s. Tab. 4). Beim Abgleich der Änderung der Nährstoffaufnahme und der Portionsmengen (s. Tab. 5-8) zeigte sich bis auf eine Ausnahme eine gleichgerichtete Änderung hin zu einer mediterraneren Ernährung nach 6 Monaten. Zum einen wurde eine vermehrte Aufnahme von Gemüse, Früchten und Vollkornprodukten beobachtet, die mit der ebenfalls vermehrten Aufnahme von Vitamin C, Kalium, Magnesium und Ballaststoffen korrespondiert. Gleichermäßen zeigte sich eine vermehrte Aufnahme von Meeresfrüchten und fettem Seefisch mit einer dazu passenden tendenziell erhöhten Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren wie Docosahexaensäure und Eicosapentaensäure. Es kam zu einem häufigeren Verzehr von pflanzlichen Ölen und dazu passend zu einer erhöhten Aufnahme einfach-ungesättigter Fettsäuren wie Ölsäure, mehrfach-ungesättigter Fettsäuren und Vitamin E. Dagegen blieb trotz verringerter Aufnahme von gesüßten Getränken die Saccharoseaufnahme gleich. Die Vitamin-D-Supplementation blieb über den Studienzeitraum gleich.

**Tabelle 5. Myfood24-Nährstoffdaten pro Tag**

|                                                               | Mengen (Mittelwert $\pm$ SD) |                      | Mittelwertsdifferenz |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                                               | T0                           | T2                   | $\Delta(T2-T0)$      |
| Gesamtenergieaufnahme (kcal)                                  | 1719,45 $\pm$ 549,98         | 1591,44 $\pm$ 435,82 | -128,01              |
| Wasser (ml)                                                   | 2459,93 $\pm$ 731,27         | 2300,21 $\pm$ 725,7  | -159,73              |
| Proteinanteil an der täglichen Gesamtenergieaufnahme (%)      | 16,04 $\pm$ 3,97             | 16,2 $\pm$ 3,95      | 0,16                 |
| Fettanteil an der täglichen Gesamtenergieaufnahme (%)         | 37,97 $\pm$ 7,35             | 37,82 $\pm$ 7,6      | -0,16                |
| Kohlenhydratanteil an der täglichen Gesamtenergieaufnahme (%) | 43,18 $\pm$ 7,77             | 43,2 $\pm$ 6,85      | 0,03                 |
| Ballaststoffe pro 1000 kcal (g)                               | 12,62 $\pm$ 4,48             | 14,55 $\pm$ 4,39     | 1,92                 |
| Vitamin C pro 1000 kcal (mg)                                  | 87,87 $\pm$ 67,91            | 93,87 $\pm$ 64,41    | 6                    |
| Kalium pro 1000 kcal (mg)                                     | 1669,1 $\pm$ 498,1           | 1816,92 $\pm$ 479,9  | 147,81               |
| Calcium pro 1000 kcal (mg)                                    | 465,97 $\pm$ 143,29          | 468,09 $\pm$ 146,84  | 2,12                 |
| Magnesium pro 1000 kcal (mg)                                  | 209,25 $\pm$ 60,79           | 224,31 $\pm$ 60,61   | 15,06                |
| Saccharose pro 1000 kcal (g)                                  | 23,67 $\pm$ 10,67            | 23,4 $\pm$ 9,68      | -0,26                |
| Zucker (gesamt) pro 1000 kcal (g)                             | 47,85 $\pm$ 16,12            | 49,78 $\pm$ 17,31    | 1,92                 |
| gesättigte Fettsäuren pro 1000 kcal (g)                       | 16,94 $\pm$ 5,33             | 15,84 $\pm$ 4,79     | -1,1                 |
| Ölsäure pro 1000 kcal (g)                                     | 12,8 $\pm$ 3,6               | 13,37 $\pm$ 3,62     | 0,57                 |
| einfach-ungesättigte Fettsäuren pro 1000 kcal (g)             | 14,2 $\pm$ 3,67              | 14,76 $\pm$ 3,63     | 0,56                 |
| mehrfach-ungesättigte Fettsäuren pro 1000 kcal (g)            | 8,12 $\pm$ 3,68              | 8,54 $\pm$ 4,4       | 0,42                 |
| Docosahexaensäure pro 1000 kcal (mg)                          | 123,7 $\pm$ 187,15           | 158,93 $\pm$ 307,71  | 35,24                |
| Eicosapentaensäure pro 1000 kcal (mg)                         | 61,01 $\pm$ 116,9            | 91,97 $\pm$ 193,82   | 30,96                |
| Omega-3 Fettsäure pro 1000 kcal (g)                           | 1,2 $\pm$ 0,93               | 1,45 $\pm$ 1,51      | 0,25                 |
| Omega-6 Fettsäure pro 1000 kcal (g)                           | 5,33 $\pm$ 2,53              | 5,53 $\pm$ 3,09      | 0,2                  |
| Vitamin A pro 1000 kcal (Retinoläquivalent) (mg)              | 0,86 $\pm$ 1,07              | 0,63 $\pm$ 0,29      | -0,23                |
| Vitamin E pro 1000 kcal (Gesamtaktivität) (mg)                | 7,99 $\pm$ 3,17              | 8,28 $\pm$ 3,48      | 0,29                 |
| Vitamin E pro 1000 kcal (Tocepheroläquivalent) (mg)           | 5,57 $\pm$ 2,57              | 5,64 $\pm$ 2,74      | 0,07                 |

**Tabelle 6. Auswertung der Lebensmittelkategorien des diet screeners**

|                                                                                                          | Mittelwert $\pm$ SD |                 | Mittelwertsdifferenz |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|----------------------|
|                                                                                                          | T0                  | T2              | $\Delta(T2-T0)$      |
| Portionen Hülsenfrüchte pro <u>Woche</u><br>(1 Portion $\pm$ 100g)                                       | 1,07 $\pm$ 0,99     | 1,3 $\pm$ 1,04  | 0,23                 |
| Portionen Fisch oder Meeresfrüchte pro <u>Woche</u><br>(1 Portion $\pm$ 150g)                            | 0,92 $\pm$ 0,67     | 1,47 $\pm$ 0,89 | 0,55                 |
| Portionen Wurst oder Fleischprodukte pro <u>Woche</u><br>(1 Portion $\pm$ 1/2 Wurst oder 50g Aufschnitt) | 1,99 $\pm$ 1,64     | 1,68 $\pm$ 1,42 | -0,31                |
| Portionen rotes Fleisch pro <u>Woche</u><br>(1 Portion $\pm$ 150g)                                       | 1,39 $\pm$ 1,16     | 1,15 $\pm$ 0,93 | -0,24                |
| Gläser an zuckerhaltigen Getränken pro <u>Woche</u> (1 Glas $\pm$ 300ml)                                 | 1,32 $\pm$ 1,71     | 0,85 $\pm$ 1,36 | -0,47                |
| Portionen Pflanzenöl pro <u>Woche</u><br>(1 Portion $\pm$ 1 Teelöffel)                                   | 3,96 $\pm$ 2,33     | 4,65 $\pm$ 2,52 | 0,69                 |
| Portionen ungesalzene Nüsse pro <u>Woche</u><br>(1 Portion $\pm$ 30g)                                    | 2,42 $\pm$ 2,51     | 2,12 $\pm$ 2,29 | -0,3                 |
| Portionen rohes oder gekochtes Gemüse pro <u>Woche</u><br>(1 Portion $\pm$ 130g)                         | 1,54 $\pm$ 0,84     | 1,67 $\pm$ 0,77 | 0,13                 |
| Portionen Früchte pro <u>Tag</u><br>(1 Portion $\pm$ 125g)                                               | 1,4 $\pm$ 0,86      | 1,71 $\pm$ 0,72 | 0,31                 |
| Portionen Brot oder Cerealien pro <u>Tag</u><br>(1 Portion $\pm$ 50g)                                    | 2,25 $\pm$ 1,57     | 2,25 $\pm$ 1,42 | 0                    |
| Portionen fermentierte Milchprodukte pro <u>Tag</u><br>(1 Portion $\pm$ 150g)                            | 1,39 $\pm$ 1,1      | 1,18 $\pm$ 0,94 | 0,21                 |

**Tabelle 7. Häufigkeit des Konsums von fettem Seefisch**

| Wenn Sie Fisch essen, wie oft handelt es sich dabei um fetten Seefisch?<br>(z.B. Lachs, Hering, Makrele) | Anzahl an<br>Teilnehmer:innen (n) |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|
|                                                                                                          | T <sub>0</sub>                    | T <sub>2</sub> |
| nie                                                                                                      | 14                                | 5              |
| selten                                                                                                   | 6                                 | 6              |
| halb-halb                                                                                                | 7                                 | 12             |
| oft                                                                                                      | 5                                 | 6              |
| immer                                                                                                    | 5                                 | 8              |
| <i>fehlende Werte</i>                                                                                    | 1                                 | 1              |

**Tabelle 8. Häufigkeit des Konsums von Vollkornprodukten**

| Wenn Sie Brot oder Cerealien essen, wie oft handelt es sich dabei um Vollkornprodukte? | Anzahl an<br>Teilnehmer:innen (n) |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|
|                                                                                        | T <sub>0</sub>                    | T <sub>2</sub> |
| nie                                                                                    | 3                                 | 0              |
| selten                                                                                 | 3                                 | 5              |
| halb-halb                                                                              | 10                                | 6              |
| oft                                                                                    | 10                                | 12             |
| immer                                                                                  | 10                                | 13             |
| <i>fehlende Werte</i>                                                                  | 2                                 | 2              |

## 2.4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war die Pilotierung einer neuartigen mHealth-Anwendung bei PmMS in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Im Ergebnis konnte eine gute Akzeptanz und Nutzung von *levidex* gezeigt, die erfolgreiche Anwendung innovativer Evaluationsmethoden demonstriert und Barrieren bei der Lebensstiloptimierung im Rahmen einer mHealth-Anwendung identifiziert werden.

Eine Komplettierungsrate aller 16 Module von 47% bei einer Drop-Out-Rate von 11% ist ein zufriedenstellendes Ergebnis. Im weiteren wissenschaftlichen Kontext hatten ähnliche Studien Drop-Out-Raten von 0-21% (Khan et al., 2015). Bevens et al. definierten Erfolg in ihrer Pilotstudie mit einer Komplettierungsrate von 40%, welche in dieser Arbeit überschritten wurde (Bevens et al., 2022). Eine methodische Verbesserung wäre, dies vorab festzulegen. In diesem Kontext darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Teilnehmer:innen bei Nichtnutzung kontaktiert wurden und somit ein persönlicher Kontakt mit dem Studiendurchführer bestand. Möglicherweise hat dies die Drop-Out-Rate eher gesenkt und die Komplettierungsrate höher ausfallen lassen. Die Frage, in welchem Umfang mHealth-Anwendungen persönlichen Kontakt brauchen, um Verhaltensänderungen zu induzieren, ist nicht abschließend geklärt. Im breiteren Kontext von mHealth-Anwendungen deutet sich jedoch an, dass durch persönlichen Kontakt die Nutzung vermehrt wird und möglicherweise auch eine Verhaltensänderung besonders unterstützt wird (Uncovska et al., 2023). Jedoch ist zu berücksichtigen, dass aufgrund des Ressourcenmangels im Gesundheitssystem eine flächendeckende persönliche Betreuung schwierig erscheint. Sinnvoll erscheinen aus diesem Grund die in *levidex* verwendeten und mehrheitlich als hilfreich bewerteten SMS- und E-Mail-Benachrichtigungen. Einige wenige

Teilnehmer:innen und zwei Drop-outs befanden diese jedoch als störend. Dieses Problem ist in der Literatur bekannt, die Vorteile scheinen jedoch die Nachteile zu überwiegen, was auch die überwiegend positive Rückmeldung in dieser Studie zeigte (Schwebel and Larimer, 2018).

In der Auswertung der Barrieren bei der Lebensstiloptimierung stellte sich trotz der Anwendung von verhaltenstherapeutischen Prinzipien die persönliche Motivation und Disziplin als eines der größten Probleme dar. Ähnliche Schlüsse erreichte auch eine andere qualitative Studie: Hürden waren hier unter anderem die Motivation, Zeitmangel aufgrund von konkurrierenden Interessen und gesundheitsassoziierte Probleme (Barnard et al., 2020). Eine Studie, welche PmMS in drei Aktivitätsklassen einteilte und verglich, kam zu dem Schluss, dass unter anderem die folgenden Eigenschaften mit einer langfristigen Aufrechterhaltung von körperlicher Aktivität assoziiert waren: autonome Motivation, den Glauben an die eigenen Fähigkeiten und Zielsetzungsfähigkeiten (Riemann-Lorenz et al., 2021). Motivationale Prozesse sollten daher bei zukünftigen behavioralen Interventionen verstärkt in den Fokus genommen werden.

Eine ebenfalls häufig genannte Barriere waren MS-assoziierte Gesundheitsprobleme, die Aktivitäten im täglichen Leben erschweren und die soziale Teilhabe verringern können (Ståhl et al., 2022). Deshalb sind besondere, ressourcenintensive Strategien notwendig, um das Leben mit Behinderung erfolgreich zu meistern (Audulv et al., 2019). Leben PmMS schon seit längerer Zeit unter erschwerten Bedingungen durch ihre Erkrankung, werden Bewältigungsstrategien in das Verhalten integriert (Holland et al., 2019). Zu diesen Bewältigungsstrategien gehört unter anderem die Unterdrückung von konkurrierenden, ressourcenintensiven Aktivitäten, wozu auch eine geplante Verhaltensänderung gehören kann. An dieser Stelle gäbe es möglicherweise Potential, *levindex* noch besser auf das Vorhandensein dysfunktionaler Verhaltensweisen einzustellen und mögliche Lösungsstrategien zu implementieren.

Eine längere Erkrankungsdauer geht häufig mit einem steigenden Grad an Behinderung einher. Eine systematische Übersichtsarbeit zum Einfluss von Interventionen auf körperliche Aktivität stellte dar, dass in Studien größtenteils PmMS mit mild bis moderatem körperlichen Behinderungsgrad eingeschlossen wurden (Coulter et al., 2020). Damit fehlen zum einen Daten zum Einfluss von Interventionen auf körperliche Aktivität bei schwerer behinderten PmMS. Zum anderen wurden in keiner Studie Subgruppenanalysen durchgeführt, welche PmMS unterschiedlicher körperlicher Behinderungsgrade miteinander verglichen. Obwohl eine Korrelation zwischen einem steigenden Grad an körperlicher Behinderung und verringerter körperlicher Aktivität naheliegend ist, scheint ein linearer Zusammenhang unwahrscheinlich. So ist zu erwarten, dass der Unterschied zwischen einer leichten und schweren Gangstörung verglichen

mit dem Unterschied zwischen einer schweren Gangstörung und einer dauerhaften Rollstuhlbindung von unterschiedlicher praktischer Konsequenz bei der Auswahl und Ausführung von Übungen zu körperlicher Aktivität ist.

Zukünftige Studien sollten dieses Thema weiter beleuchten, um Erkenntnisse für die Konzeption inklusiver Anwendungsdesigns zu generieren. Optimalerweise sollten mHealth-Anwendungen für Personen mit chronischen Erkrankungen sowohl von weniger betroffenen Personen in frühen Krankheitsstadien sowie von schwer betroffenen Personen mit langer Krankheitsdauer genutzt werden können. Dazu bietet sich, wie auch in dieser Studie genutzt, ein algorithmusbasiertes Anwendungsdesign an, das sich an die individuellen Gegebenheiten der Teilnehmer:innen anpassen kann.

Insgesamt lässt sich hier eine der Hauptherausforderungen in der Arbeit mit mHealth-Anwendungen erkennen. Charakteristika, die mit einer vermehrten Nutzung assoziiert sind, sind ein junges Alter, ein geringer Grad an Behinderung und ein Hochschulabschluss (Marrie et al., 2019). mHealth-Anwendungen scheinen vor allem von denen genutzt zu werden, die die Hilfe am wenigstens benötigen (Schmietow and Marckmann, 2019). Es besteht folglich eine Ungleichheit in der Nutzung. Um ältere, stärker behinderte oder sozioökonomisch benachteiligte PmMS zu vermehrter Nutzung zu befähigen, müssen mHealth-Anwendungen für diese Zielgruppen angepasst und zugänglich gemacht werden. Dafür ist zunächst eine umfassende Evaluation von mHealth-Anwendungen in heterogenen Kohorten elementar.

Der Einfluss der Covid-19 Pandemie, die auch durch die Teilnehmer:innen als eine der Hauptbarrieren angegeben wurde, ist kontrovers zu diskutieren. Im Bereich der Ernährung sind aufgrund des Fehlens belastbarer Studien sowohl erleichternde als auch erschwerende Faktoren denkbar. So fanden einige Forscher Hinweise, dass es in der Bevölkerung aus unklaren Gründen während der Pandemie zu einer besseren Ernährung kam (Della Valle et al., 2021). MS-spezifisch schien es in einer australischen Kohorte, während der Covid-19 Pandemie und Waldbrandsaison, zu einem vermehrten Auftreten von Binge-Eating und ungesunder Ernährung aufgrund von Stress und Langeweile zu kommen (Marck et al., 2021). Andere Studienergebnisse deuten an, dass PmMS während der Covid-19 Pandemie zu vermehrter Selbstisolation zu Hause neigten (Beesley et al., 2022). Dadurch stände zum einen mehr Zeit für die Zubereitung gesunder Mahlzeiten zur Verfügung, zum anderen wäre jedoch auch das Einkaufen frischer Lebensmittel erschwert. Es scheint jedoch, dass PmMS zwar das Home-Office bevorzugten, das Einkaufen jedoch nicht wesentlich reduzierten (Landi et al., 2020).

Durch die Pandemie könnte es zudem zu einer Beeinflussung körperlicher Aktivität gekommen sein. Besonders Aktivitäten mit moderater und schwerer Belastung scheinen bei PmMS während der Pandemie zurückgegangen zu sein (Moumdjian et al., 2022). Als mögliche Folge

konnte eine zunehmende Spastizität der unteren Extremitäten von PmMS während der Pandemie beobachtet werden (Andreu-Caravaca et al., 2021).

In der Untersuchung des Ernährungsverhaltens ist besonders die Nutzung zweier unterschiedlicher Erhebungsinventare (diet screener und myfood24) hervorzuheben. Beide Inventare konnten übereinstimmend die Tendenz zu einer mediterraneren Ernährung zeigen. Die Auswertung der durch myfood24 erhobenen Nährstoffaufnahme und ihr Abgleich mit den Nahrungskategorien des diet screeners kann somit als Ansatz für eine Validierung des Ernährungsverhaltens erhoben mit einem diet screener angesehen werden.

Obwohl vorab die Sportinhalte aufgrund der stärkeren körperlichen Behinderung von PmMS in fortgeschrittenen Stadien überarbeitet wurden, meldeten Teilnehmer:innen zurück, dass der Sportteil von *levidex* nicht ausreichend an die speziellen Bedürfnisse angepasst worden war. Es habe zu wenig Übungen gegeben, die mit einem eingeschränkten Gleichgewicht oder im Sitzen durchgeführt werden konnten, was zu einer Demotivation und Entmutigung führte. Dies beobachteten auch Barnard et al., da sie eine inadäquate Anpassung von Intervention und Inhalten als hinderlich für eine erfolgreiche Verhaltensänderung beschrieben (Barnard et al., 2020). Zukünftig wäre es möglicherweise sinnvoll, *levidex* speziell aus sportwissenschaftlicher Perspektive heraus mit Übungen und Trainingsanreizen zu ergänzen, die den Anforderungen von PmMS in fortgeschrittenen Stadien genügen.

Die Gründe für die fehlende Verbesserung des sekundären Endpunktes können vielfältig sein. Möglicherweise war die Stichprobengröße zu klein oder *levidex* nicht genug an die Studienpopulation angepasst. Zudem könnte es in dieser Studie zu einer Stichprobenverzerrung durch vermehrten Einschluss von bereits empowernten PmMS gekommen sein. Möglicherweise lassen sich dadurch Effekte schwieriger zeigen, da weniger Verbesserungspotential vorhanden ist. Außerdem können sehr aktive Teilnehmer:innen ihr Level aus diversen Gründen, wie auch in dieser Studie beobachtet, stark verringern und somit kleinere Erfolge vieler Teilnehmer:innen neutralisieren. Natürlich ist eine Stichprobenverzerrung aber auch in die andere Richtung denkbar, da besonders veränderungswillige Teilnehmer:innen leichter in Studien dieser Art eingeschlossen werden können.

Ein generelles Problem in der Akzeptanztestung von mHealth-Anwendungen ist das Fehlen standardisierter Terminologie und standardisierter Erhebungsinstrumente (Nadal et al., 2020). Nadal et al. zeigten, dass beispielsweise bei über 50% der erfassten Studien, wie auch in dieser Studie der Fall, ein selbst-entworfener Fragebogen genutzt wurde. In der Erfassung der Nutzung fehlt ebenfalls ein standardisiertes Konzept. Wie wir zeigen konnten, wird zum Beispiel durch den Modulfortschritt für sich allein die Nutzung in ihrer Gesamtheit nicht erfasst.

Beispielsweise könnte ein:e Teilnehmer:in das Programm in wenigen Sessions lediglich durchklicken, ohne sich vertieft mit diesem zu beschäftigen. Durch die Einbeziehung der Nutzung in die Auswertung lässt sich folglich explorieren, ob beobachtete Veränderungen tatsächlich auf dem Umgang mit der mHealth-Anwendung zurückzuführen sind, oder möglicherweise durch externe Faktoren bedingt sind.

Das Verzerrungspotential durch patientenberichtete Endpunkte, wie auch in dieser Studie genutzt, darf ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden. Zur Unterstützung der Evidenzfindung könnte eine Objektivierung durch die Erfassung biomedizinischer Parameter wie beispielsweise der Gehstrecke, der Blutwerte oder der Nachweis von Krankheitsaktivität in der Magnetresonanztomografie erreicht werden. Damit eine konsequente qualitätsbezogene Evaluation von mHealth-Anwendungen stattfinden kann, ist die Standardisierung von Akzeptanztestung wie auch der weiterführenden Evaluation elementar.

Insgesamt fehlen zur Wirksamkeit von mHealth-Anwendungen belastbare Daten, wie der Health Technology Assessment-Bericht zum Thema „Selbstmanagement von MS mittels mHealth-Anwendungen“ darstellt (IQWiG, 2022). Mehr Studien hoher methodischer Qualität sollten durchgeführt werden. Dabei sollte der Nachweis langfristiger Vorteile mittels objektivierbarer Endpunkte das Ziel sein. Gleichmaßen sind die gesundheitsökonomischen Aspekte von mHealth-Anwendungen zu erörtern. Auf diese Weise können Patient:innen vor unwirksamen oder gar schädlichen Anwendungen geschützt und der effiziente Einsatz der finanziellen Mittel der Krankenkassen gewährleistet werden. Trotz aller Chancen dürfen die Risiken und Gefahren nicht unterschätzt werden. An oberster Stelle sollten auch weiterhin ethische und rechtliche Aspekte, wie gerechter Zugang und Datenschutz stehen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die erfolgreiche Pilotierung von *levidex* in PmMS mit mittlerer bis schwerer Behinderung weitere Evidenz für den Nutzen von mHealth-Anwendungen liefern konnte. Die positiven Ergebnisse sollten ermutigen, RCTs mit hoher methodischer Qualität in schwerer beeinträchtigten Patientenkollektiven durchzuführen, sodass alle PmMS gleichermaßen von den Chancen und Möglichkeiten durch mHealth-Anwendungen und DIGAs profitieren können.

## 2.5 Literaturverzeichnis

- ANDREU-CARAVACA, L., RAMOS-CAMPO, D. J., CHUNG, L. H., MANONELLES, P., ABELLÁN-AYNÉS, O. & RUBIO-ARIAS, J. 2021. Impact of Lockdown during COVID-19 Pandemic on Central Activation, Muscle Activity, Contractile Function, and Spasticity in People with Multiple Sclerosis. *Biomed Res Int*, 2021, 2624860.
- ASCHERIO, A., MUNGER, K. L., WHITE, R., KÖCHERT, K., SIMON, K. C., POLMAN, C. H., FREEDMAN, M. S., HARTUNG, H. P., MILLER, D. H., MONTALBÁN, X., EDAN, G., BARKHOF, F., PLEIMES, D., RADÜ, E. W., SANDBRINK, R., KAPPOS, L. & POHL, C. 2014. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*, 71, 306-14.
- AUDULV, Å., GHAHARI, S., KEPHART, G., WARNER, G. & PACKER, T. L. 2019. The Taxonomy of Everyday Self-management Strategies (TEDSS): A framework derived from the literature and refined using empirical data. *Patient Education and Counseling*, 102, 367-375.
- BARNARD, E., BROWN, C. R., WEILAND, T. J., JELINEK, G. A. & MARCK, C. H. 2020. Understanding barriers, enablers, and long-term adherence to a health behavior intervention in people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*, 42, 822-832.
- BECKETT, J. M., BIRD, M.-L., PITTAWAY, J. K. & AHUJA, K. D. 2019. Diet and Multiple Sclerosis: Scoping Review of Web-Based Recommendations. *Interactive journal of medical research*, 8, e10050-e10050.
- BEESELEY, R., CAUCHI, M., DAVIES, L., UPCOTT, M., NORTON, E., LOVELESS, S., ANDERSON, V., WYNFORD-THOMAS, R., PICKERSGILL, T. P., UZOCHUKWU, E., WARDLE, M., ROBERTSON, N. P., TALLANTYRE, E. & WILLIS, M. D. 2022. Multiple sclerosis and COVID-19: Assessing risk perception, patient behaviors and access to disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*, 68, 104121.
- BEETS, M. W., VON KLINGGRAEFF, L., WEAVER, R. G., ARMSTRONG, B. & BURKART, S. 2021. Small studies, big decisions: the role of pilot/feasibility studies in incremental science and premature scale-up of behavioral interventions. *Pilot and feasibility studies*, 7, 173-173.
- BEVENS, W., WEILAND, T. J., GRAY, K., NEATE, S. L., NAG, N., SIMPSON-YAP, S., REECE, J., YU, M. & JELINEK, G. A. 2022. The Feasibility of a Web-Based Educational Lifestyle Program for People With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Front Public Health*, 10, 852214.
- BJØRNEVIK, K., CHITNIS, T., ASCHERIO, A. & MUNGER, K. L. 2017. Polyunsaturated fatty acids and the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 23, 1830-1838.
- BMG Bundesministerium für Gesundheit:  
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/e/e-health>  
(Zugriff am 16.01.2024).
- BRAUN, V. & CLARKE, V. 2006. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, 3, 77-101.
- CLAFLIN, S. B., CAMPBELL, J. A., DOHERTY, K., FARROW, M., BESSING, B. & TAYLOR, B. V. 2021. Evaluating Course Completion, Appropriateness, and Burden in the Understanding Multiple Sclerosis Massive Open Online Course: Cohort Study. *J Med Internet Res*, 23, e21681.
- CORREALE, J., GAITÁN, M. I., YSRRAELIT, M. C. & FIOL, M. P. 2017. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*, 140, 527-546.
- COULTER, A. 1998. Evidence based patient information. is important, so there needs to be a national strategy to ensure it. *Bmj*, 317, 225-6.

- COULTER, E. H., BOND, S., DALGAS, U. & PAUL, L. 2020. The effectiveness of interventions targeting physical activity and/or sedentary behaviour in people with Multiple Sclerosis: a systematic review. *Disabil Rehabil*, 42, 594-612.
- CREE, B. A. C., ARNOLD, D. L., CHATAWAY, J., CHITNIS, T., FOX, R. J., POZO RAMAJO, A., MURPHY, N. & LASSMANN, H. 2021. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology*, 97, 378-388.
- DELLA VALLE, P. G., MOSCONI, G., NUCCI, D., VIGEZZI, G. P., GENTILE, L., GIANFREDI, V., BONACCIO, M., GIANFAGNA, F., SIGNORELLI, C., IACOVIELLO, L. & ODOE, A. 2021. Adherence to the Mediterranean Diet during the COVID-19 national lockdowns: a systematic review of observational studies. *Acta Biomed*, 92, e2021440.
- DMSG Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.: <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/was-ist-ms> (Zugriff am 16.01.2024).
- DOBSON, R. & GIOVANNONI, G. 2019. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*, 26, 27-40.
- DRKS Deutsches Register Klinischer Studien: <https://drks.de/search/en/trial/DRKS00023023> (Zugriff am 16.01.2024).
- ELKHALIL-WILHELM, S., SIPPEL, A., RIEMANN-LORENZ, K., KOFAHL, C., SCHEIDERBAUER, J., ARNADE, S., KLEITER, I., SCHMIDT, S. & HEESEN, C. 2022. Experiences of persons with Multiple Sclerosis with lifestyle adjustment—A qualitative interview study. *PLOS ONE*, 17, e0268988.
- ESTRUCH, R., ROS, E., SALAS-SALVADÓ, J., COVAS, M.-I., CORELLA, D., ARÓS, F., GÓMEZ-GRACIA, E., RUIZ-GUTIÉRREZ, V., FIOL, M., LAPETRA, J., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., SERRA-MAJEM, L., PINTÓ, X., BASORA, J., MUÑOZ, M. A., SORLÍ, J. V., MARTÍNEZ, J. A., FITÓ, M., GEA, A., HERNÁN, M. A. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. 2018. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine*, 378, e34.
- FESTE, C. & ANDERSON, R. M. 1995. Empowerment: from philosophy to practice. *Patient Educ Couns*, 26, 139-44.
- FISCHER, A., SCHRÖDER, J., VETTORAZZI, E., WOLF, O. T., PÖTTGEN, J., LAU, S., HEESEN, C., MORITZ, S. & GOLD, S. M. 2015. An online programme to reduce depression in patients with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 2, 217-23.
- GENTILI, A., FAILLA, G., MELNYK, A., PULEO, V., TANNA, G. L. D., RICCIARDI, W. & CASCINI, F. 2022. The cost-effectiveness of digital health interventions: A systematic review of the literature. *Front Public Health*, 10, 787135.
- GHASEMI, N., RAZAVI, S. & NIKZAD, E. 2017. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*, 19, 1-10.
- GODIN, G. 2011. The Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire. *The Health & Fitness Journal of Canada*, 4, 18-22.
- GOLD, S. M., FRIEDE, T., MEYER, B., MOSS-MORRIS, R., HUDSON, J., ASSEYER, S., BELLMANN-STROBL, J., LEISDON, A., IBELS, L., RITTER, K., SCHYMAINSKI, D., POMEROY, H., LYNCH, S. G., COZART, J. S., THELEN, J., ROMÁN, C. A. F., CADDEN, M., GUTY, E., LAU, S., PÖTTGEN, J., RAMIEN, C., SEDDIQ-ZAI, S., KLOIDT, A. M., WIEDITZ, J., PENNER, I. K., PAUL, F., SICOTTE, N. L., BRUCE, J. M., ARNETT, P. A. & HEESEN, C. 2023. Internet-delivered cognitive behavioural therapy programme to reduce depressive symptoms in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Digit Health*, 5, e668-e678.

- GOLD, S. M., HEESSEN, C., SCHULZ, H., GUDER, U., MÖNCH, A., GBADAMOSI, J., BUHMANN, C. & SCHULZ, K. H. 2001. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: Validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 7, 119-130.
- GROSSMAN, P., KAPPOS, L., GENSICKE, H., D'SOUZA, M., MOHR, D. C., PENNER, I. K. & STEINER, C. 2010. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology*, 75, 1141-9.
- HEMPEL, S., GRAHAM, G. D., FU, N., ESTRADA, E., CHEN, A. Y., MIAKE-LYE, I., MILES, J. N. V., SHANMAN, R., SHEKELLE, P. G., BEROES, J. M. & WALLIN, M. T. 2017. A systematic review of modifiable risk factors in the progression of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23, 525-533.
- HIBBARD, J. H., STOCKARD, J., MAHONEY, E. R. & TUSLER, M. 2004. Development of the Patient Activation Measure (PAM): conceptualizing and measuring activation in patients and consumers. *Health services research*, 39, 1005-1026.
- HOLLAND, D. P., SCHLÜTER, D. K., YOUNG, C. A., MILLS, R. J., ROG, D. J., FORD, H. L. & ORCHARD, K. 2019. Use of coping strategies in multiple sclerosis: Association with demographic and disease-related characteristics(☆). *Mult Scler Relat Disord*, 27, 214-222.
- HOLTON, K. F. & KIRKLAND, A. E. 2019. Moving past antioxidant supplementation for the dietary treatment of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 26, 1012-1023.
- IQWIG 2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: [https://www.iqwig.de/download/ht19-03\\_apps-zum-selbstmanagement-bei-multipler-sklerose\\_hta-bericht\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/ht19-03_apps-zum-selbstmanagement-bei-multipler-sklerose_hta-bericht_v1-0.pdf) (Zugriff am 01.05.2024).
- IRVING, G., NEVES, A. L., DAMBHA-MILLER, H., OISHI, A., TAGASHIRA, H., VERHO, A. & HOLDEN, J. 2017. International variations in primary care physician consultation time: a systematic review of 67 countries. *BMJ Open*, 7, e017902.
- JANNASCH, F., NICKEL, D. V., BERGMANN, M. M. & SCHULZE, M. B. 2022. A New Evidence-Based Diet Score to Capture Associations of Food Consumption and Chronic Disease Risk. *Nutrients*, 14.
- JIANG, J., ABDULJABBAR, S., ZHANG, C. & OSIER, N. 2022. The relationship between stress and disease onset and relapse in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 67, 104142.
- KHAN, F., AMATYA, B., KESSELRING, J. & GALEA, M. 2015. Telerehabilitation for persons with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, Cd010508.
- KOCH, S. A. J., CONRAD, J., CADE, J. E., WEINHOLD, L., ALEXU, U. & NÖTHLINGS, U. 2021. Validation of the web-based self-administered 24-h dietary recall myfood24-Germany: comparison with a weighed dietary record and biomarkers. *European Journal of Nutrition*, 60, 4069-4082.
- KRAUSE, N., RIEMANN-LORENZ, K., STEFFEN, T., RAHN, A. C., PÖTTGEN, J., STELLMANN, J.-P., KÖPKE, S., FRIEDE, T., ICKS, A., VOMHOF, M., TEMMES, H., VAN DE LOO, M., GOLD, S. M. & HEESSEN, C. 2021. Study protocol for a randomised controlled trial of a web-based behavioural lifestyle programme for emPOWERment in early Multiple Sclerosis (POWER@MS1). *BMJ open*, 11, e041720-e041720.
- KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 33, 1444.
- LANDI, D., PONZANO, M., NICOLETTI, C. G., CECCHI, G., COLA, G., MATALUNI, G., MERCURI, N. B., SORMANI, M. P. & MARFIA, G. A. 2020. Adherence to social distancing and use of personal protective equipment and the risk of SARS-CoV-2 infection in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 45, 102359.

- LEARMONTH, Y. C., ADAMSON, B. C., BALTO, J. M., CHIU, C. Y., MOLINA-GUZMAN, I., FINLAYSON, M., RISKIN, B. J. & MOTL, R. W. 2017. Multiple sclerosis patients need and want information on exercise promotion from healthcare providers: a qualitative study. *Health Expect*, 20, 574-583.
- LEARMONTH, Y. C., MOTL, R. W., SANDROFF, B. M., PULA, J. H. & CADAVID, D. 2013. Validation of patient determined disease steps (PDDS) scale scores in persons with multiple sclerosis. *BMC neurology*, 13, 37-37.
- LIU, Z., LIAO, Q., WEN, H. & ZHANG, Y. 2021. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev*, 20, 102826.
- LUBLIN, F. D., REINGOLD, S. C. & NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY ADVISORY COMMITTEE ON CLINICAL TRIALS OF NEW AGENTS IN MULTIPLE, S. 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*, 46, 907.
- LUTFULLIN, I., EVESLAGE, M., BITTNER, S., ANTONY, G., FLASKAMP, M., LUESSI, F., SALMEN, A., GISEVIUS, B., KLOTZ, L., KORSUKEWITZ, C., BERTHELE, A., GROPPA, S., THEN BERGH, F., WILDEMAN, B., BAYAS, A., TUMANI, H., MEUTH, S. G., TREBST, C., ZETTL, U. K., PAUL, F., HEESSEN, C., KUEMPFEL, T., GOLD, R., HEMMER, B., ZIPP, F., WIENDL, H. & LÜNEMANN, J. D. 2023. Association of obesity with disease outcome in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 94, 57.
- MARCK, C. H., HUNTER, A., HERITAGE, B., GIBBS, L., KERMODE, A. G., WALKER, D. I. & LEARMONTH, Y. C. 2021. The effect of the Australian bushfires and the COVID-19 pandemic on health behaviours in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 53, 103042.
- MARRIE, R. A., LEUNG, S., TYRY, T., CUTTER, G. R., FOX, R. & SALTER, A. 2019. Use of eHealth and mHealth technology by persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 27, 13-19.
- MARRIE, R. A., RUDICK, R., HORWITZ, R., CUTTER, G., TYRY, T., CAMPAGNOLO, D. & VOLLMER, T. 2010. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 74, 1041-7.
- MATTHEWS, P. M., BLOCK, V. J. & LEOCANI, L. 2020. E-health and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 33, 271-276.
- MEYER, B., WEISS, M., HOLTKAMP, M., ARNOLD, S., BRÜCKNER, K., SCHRÖDER, J., SCHEIBE, F. & NESTORIUC, Y. 2019. Effects of an epilepsy-specific Internet intervention (Emyna) on depression: Results of the ENCODE randomized controlled trial. *Epilepsia*, 60, 656-668.
- MICHIE, S., WOOD, C. E., JOHNSTON, M., ABRAHAM, C., FRANCIS, J. J. & HARDEMAN, W. 2015. Behaviour change techniques: the development and evaluation of a taxonomic method for reporting and describing behaviour change interventions (a suite of five studies involving consensus methods, randomised controlled trials and analysis of qualitative data). *Health Technol Assess*, 19, 1-188.
- MOHR, D. C., GOODKIN, D. E., ISLAR, J., HAUSER, S. L. & GENAIN, C. P. 2001. Treatment of Depression Is Associated With Suppression of Nonspecific and Antigen-Specific TH1 Responses in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 58, 1081-1086.
- MOHR, D. C., LOVERA, J., BROWN, T., COHEN, B., NEYLAN, T., HENRY, R., SIDDIQUE, J., JIN, L., DAIKH, D. & PELLETIER, D. 2012. A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS. *Neurology*, 79, 412-419.
- MOLJORD, I. E. O., LARA-CABRERA, M. L., PERESTELO-PÉREZ, L., RIVERO-SANTANA, A., ERIKSEN, L. & LINAKER, O. M. 2015. Psychometric properties of

- the Patient Activation Measure-13 among out-patients waiting for mental health treatment: A validation study in Norway. *Patient Education and Counseling*, 98, 1410-1417.
- MONTALBAN, X., HAUSER, S. L., KAPPOS, L., ARNOLD, D. L., BAR-OR, A., COMI, G., DE SEZE, J., GIOVANNONI, G., HARTUNG, H.-P., HEMMER, B., LUBLIN, F., RAMMOHAN, K. W., SELMAJ, K., TRABOULSEE, A., SAUTER, A., MASTERMAN, D., FONTOURA, P., BELACHEW, S., GARREN, H., MAIRON, N., CHIN, P. & WOLINSKY, J. S. 2016. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376, 209-220.
- MOTL, R. W. 2020. Exercise and Multiple Sclerosis. In: XIAO, J. (ed.) *Physical Exercise for Human Health*. Singapore: Springer Singapore.
- MOUMDJIAN, L., SMEDAL, T., ARNTZEN, E. C., VAN DER LINDEN, M. L., LEARMONTH, Y., PEDULLÀ, L., TACCHINO, A., NOVOTNA, K., KALRON, A., YAZGAN, Y. Z., NEDELJKOVIC, U., KOS, D., JONSDOTTIR, J., SANTOYO-MEDINA, C. & COOTE, S. 2022. Impact of the COVID-19 Pandemic on Physical Activity and Associated Technology Use in Persons With Multiple Sclerosis: An International RIMS-SIG Mobility Survey Study. *Arch Phys Med Rehabil*.
- MUNGER, K. L., ZHANG, S. M., O'REILLY, E., HERNÁN, M. A., OLEK, M. J., WILLETT, W. C. & ASCHERIO, A. 2004. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 62, 60-5.
- NADAL, C., SAS, C. & DOHERTY, G. 2020. Technology Acceptance in Mobile Health: Scoping Review of Definitions, Models, and Measurement. *J Med Internet Res*, 22, e17256.
- PARKS, N. E., JACKSON-TARLTON, C. S., VACCHI, L., MERDAD, R. & JOHNSTON, B. C. 2020. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5, CD004192-CD004192.
- PÖTTGEN, J., MOSS-MORRIS, R., WENDEBOURG, J. M., FEDDERSEN, L., LAU, S., KÖPKE, S., MEYER, B., FRIEDE, T., PENNER, I. K., HEESSEN, C. & GOLD, S. M. 2018. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89, 970-976.
- RIEMANN-LORENZ, K., MOTL, R. W., CASEY, B., COOTE, S., DAUBMANN, A. & HEESSEN, C. 2021. Possible determinants of long-term adherence to physical activity in multiple sclerosis-theory-based development of a comprehensive questionnaire and results from a German survey study. *Disabil Rehabil*, 43, 3175-3188.
- SADEGHI-BAHMANI, D., SILVEIRA, S. L., BAIRD, J. F. & MOTL, R. W. 2021. Do internet resources align with exercise training and physical activity guidelines for people with multiple sclerosis? *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*, 7, 20552173211038035-20552173211038035.
- SCHMIETOW, B. & MARCKMANN, G. 2019. Mobile health ethics and the expanding role of autonomy. *Med Health Care Philos*, 22, 623-630.
- SCHWEBEL, F. J. & LARIMER, M. E. 2018. Using text message reminders in health care services: A narrative literature review. *Internet Interv*, 13, 82-104.
- SIENGSIKON, C. F., BECK, E. S., JR. & DRERUP, M. 2021. Feasibility and Treatment Effect of a Web-Based Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Program in Individuals with Multiple Sclerosis: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Int J MS Care*, 23, 107-113.
- STÅHL, D., BJERELD, Y. & DUNÉR, A. 2022. Disabled in Society - A Scoping Review on Persons Living with Multiple Sclerosis and Disability. *J Multidiscip Healthc*, 15, 375-390.
- TETTEY, P., SIMPSON, S., TAYLOR, B., PONSONBY, A.-L., LUCAS, R. M., DWYER, T., KOSTNER, K. & VAN DER MEI, I. A. F. 2017. An adverse lipid profile and

- increased levels of adiposity significantly predict clinical course after a first demyelinating event. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88, 395.
- THOMPSON, A. J., BANWELL, B. L., BARKHOF, F., CARROLL, W. M., COETZEE, T., COMI, G., CORREALE, J., FAZEKAS, F., FILIPPI, M., FREEDMAN, M. S., FUJIHARA, K., GALETTA, S. L., HARTUNG, H. P., KAPPOS, L., LUBLIN, F. D., MARRIE, R. A., MILLER, A. E., MILLER, D. H., MONTALBAN, X., MOWRY, E. M., SORESENSEN, P. S., TINTORÉ, M., TRABOULSEE, A. L., TROJANO, M., UITDEHAAG, B. M. J., VUKUSIC, S., WAUBANT, E., WEINSHENKER, B. G., REINGOLD, S. C. & COHEN, J. A. 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17, 162-173.
- TREDINNICK, A. R. & PROBST, Y. C. 2020. Evaluating the Effects of Dietary Interventions on Disease Progression and Symptoms of Adults with Multiple Sclerosis: An Umbrella Review. *Advances in Nutrition*, 11, 1603-1615.
- TWOMEY, C., O'REILLY, G., BÜLTMANN, O. & MEYER, B. 2020. Effectiveness of a tailored, integrative Internet intervention (deprexis) for depression: Updated meta-analysis. *PLOS ONE*, 15, e0228100.
- UNCOVSKA, M., FREITAG, B., MEISTER, S. & FEHRING, L. 2023. Rating analysis and BERTopic modeling of consumer versus regulated mHealth app reviews in Germany. *npj Digital Medicine*, 6, 115.
- VAN KESSEL, K., WOULDES, T. & MOSS-MORRIS, R. 2016. A New Zealand pilot randomized controlled trial of a web-based interactive self-management programme (MSInvigor8) with and without email support for the treatment of multiple sclerosis fatigue. *Clin Rehabil*, 30, 454-62.
- ZIGMOND, A. S. & SNAITH, R. P. 1983. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.
- ZILL, J. M., CHRISTALLE, E., MEYER, B., HÄRTER, M. & DIRMAIER, J. 2019. The Effectiveness of an Internet Intervention Aimed at Reducing Alcohol Consumption in Adults. *Dtsch Arztebl Int*, 116, 127-133.

Gesetze:

Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz - DVG) vom 09.12.2019

### 3. Abkürzungsverzeichnis

|               |                                                             |
|---------------|-------------------------------------------------------------|
| BfArM .....   | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte         |
| BMI .....     | Body-Mass-Index                                             |
| DIGAs .....   | Digitale Gesundheitsanwendungen                             |
| GLTEQ .....   | Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire                   |
| HADS .....    | Hospital Anxiety and Depression Scale                       |
| HAQUAMS ..... | Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis |
| KVT .....     | kognitive Verhaltenstherapie                                |
| LQ .....      | Lebensqualität                                              |
| MS .....      | Multiple Sklerose                                           |
| PAM .....     | Patient Activation Measure                                  |
| PDDS .....    | Patient Determined Disease Steps                            |
| PmMS .....    | Personen mit Multipler Sklerose                             |
| PPMS .....    | primary-progressive multiple sclerosis                      |
| RCT .....     | randomised-controlled trial                                 |
| RRMS .....    | relapsing-remitting multiple sclerosis                      |
| SD .....      | standard deviation                                          |
| SE .....      | standard error                                              |
| SPMS .....    | secondary-progressive multiple sclerosis                    |
| VÄT .....     | Verhaltensänderungstechniken                                |

#### 4. Zusammenfassung

Hintergrund: Viele Personen mit Multipler Sklerose (PmMS) interessieren sich für Möglichkeiten, ihren Umgang mit der Erkrankung durch Lebensstiloptimierung (z.B. Ernährungsumstellung, Stressreduktion...) zu ergänzen. Forschungsergebnisse deuten an, dass Lebensstiloptimierung zu einer Verbesserung von MS-Symptomatik und Lebensqualität führen kann. mHealth-Anwendungen bieten sich aufgrund ihrer Individualisierbarkeit und Verfügbarkeit als Plattform für eine behaviorale Intervention an. *levidex* ist eine mHealth-Anwendung, die konzipiert wurde, um PmMS mittels evidenz-basierter Patienteninformationen und Übungen aus der kognitiven Verhaltenstherapie bei der Lebensstiloptimierung zu unterstützen und zu begleiten.

Zielstellung: Das Ziel dieser Studie war die Pilotierung des für neu diagnostizierte PmMS entwickelten *levidex* bei PmMS in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Der primäre Endpunkt war die Akzeptanz und Praktikabilität von *levidex*, der sekundäre Endpunkt der Einfluss von *levidex* auf den Lebensstil und die Lebensqualität.

Methodik: *levidex* wurde an die Bedürfnisse von PmMS in fortgeschrittenen Krankheitsstadien angepasst. PmMS mit einem Wert zwischen 3,5 und 7,5 auf der Expanded Disability Status Scale und einer Krankheitsdauer von mehr als einem Jahr waren zur Teilnahme berechtigt. Die Datenerhebung erfolgte an Baseline, Monat 3 und Monat 6 des sechsmonatigen Studienzeitraums.

Ergebnisse: 38 von 43 Teilnehmer:innen beendeten die Studie. Die Nutzung von *levidex*, gemessen an Programmkomplettierung und Logins, war zufriedenstellend. Die Akzeptanz und Praktikabilität wurden positiv bewertet. 71% der Teilnehmer:innen gaben an, ihren Lebensstil in mindestens einer Kategorie geändert zu haben. Kritik bezog sich vor allem auf die unzureichende Anpassung der Sportinhalte an die Bedürfnisse von PmMS in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Die sekundären Endpunkte zeigten keine signifikante Änderung.

Fazit: Die erfolgreiche Pilotierung von *levidex* bei PmMS in fortgeschrittenen Krankheitsstadien liefert weitere Evidenz für den Nutzen von mHealth-Anwendungen. Die Ergebnisse sollten ermutigen, weitere randomisiert-kontrollierte Studien hoher methodischer Qualität in stärker beeinträchtigten Patientenkollektiven durchzuführen.

## 4.1 Summary

Background: Many persons with Multiple Sclerosis (pwMS) take interest in possibilities to supplement their disease management through health behaviour change (e.g. diet changes, stress reduction...). Research suggests that health behaviour change can improve MS symptoms and quality of life. Digital health applications may be suitable to deliver behavioral interventions due to their customizability, scalability and accessibility. *levidex* is a digital health application designed to guide pwMS on their journey to achieve health behaviour change by offering evidence-based patient information and cognitive-behavioral therapy exercises.

Objectives: The aim of this study was to pilot *levidex*, which was originally developed for newly diagnosed pwMS, in pwMS with moderate to severe disability. The primary outcome was the acceptability and practicability of *levidex*, the secondary outcome was the impact of *levidex* on health behaviour and quality of life.

Methods: *levidex* was adapted to fit the needs of pwMS with moderate to severe disability. pwMS with a score between 3.5 and 7.5 on the Expanded Disability Status Scale and a disease duration of more than one year were eligible to participate. Data was collected at baseline, month 3 and month 6 of the six-month study period.

Results: 38 out of 43 participants completed the study. The usage of *levidex*, measured in terms of program completion and logins, was satisfactory. Acceptance and practicability were rated positively. 71% of participants stated that they had changed their lifestyle in at least one category. Criticism was mainly related to the insufficient adaptation of the sports content to the needs of pwMS with moderate to severe disability. The secondary outcome showed no significant change.

Conclusion: The successful piloting of *levidex* in pwMS with moderate to severe disability provides further evidence for the benefit of digital health applications. The results should encourage further randomized controlled trials of high methodological quality in patient populations with moderate to severe disability.

## 5. Erklärung des Eigenanteils

Mein Anteil an der Publikationsdissertation ergibt sich gemäß der Autorenreihenfolge der Publikation. Das Konzept und die Methodik der Studie wurde von Prof. Dr. Christoph Heesen (CH) unter meiner Mithilfe (Max Kutzinski, MK) und der von Dr. Nicole Krause (NK) entwickelt. Die Intervention wurde dann final durch das Unternehmen GAIA bereitgestellt. MK plante und initiierte Änderungen an der Intervention, sodass diese besser auf Personen mit fortgeschrittener Multipler Sklerose zugeschnitten wurde. Diese Änderungen wurden in Rücksprache mit Dr. Björn Meyer (BM) von GAIA umgesetzt. MK fertigte das Studienprotokoll an und reichte den Ethikantrag als Amendment zur Hauptstudie „Power@MS1“ bei der Ärztekammer Hamburg ein. Die Durchführung der Studie erfolgte selbstständig durch MK. MK rekrutierte die Studienteilnehmer:innen und betreute diese im Verlauf der Studie. MK erhob die Daten, bereitete diese auf und wertete diese anhand validierter Auswertungsmethoden aus und entwickelte zudem neue Auswertungsstrategien. Die deskriptive statistische Auswertung erfolgte selbstständig, die Erstellung der Interferenzstatistik erfolgte in Zusammenarbeit mit Susanne Lezius aus der Medizinischen Biometrie. Die Ergebnisse wurden anschließend mit CH, NK, Dr. Karin Riemann-Lorenz (KRL) und BM diskutiert. MK schrieb eigenständig den Manuskriptentwurf für die Veröffentlichung. Dieser wurde von CH, NK, KRL und BM kommentiert. MK überarbeitete das Manuskript und reichte es bei „BMC Neurology“ ein. Während des Review-Prozesses fertigte MK im Austausch mit CH und NK die finale Version des Manuskripts an.

## **6. Danksagung**

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Christoph Heesen danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas, sein förderndes Interesse, die großzügige Unterstützung und den gewährten wissenschaftlichen Freiraum.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeiter:innen des Arbeitskreises bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

- Frau Dr. Nicole Krause für die herzliche Zusammenarbeit und die ausgezeichnete Betreuung
- Frau Dr. Karin Riemann-Lorenz für die Unterstützung bei der Auswertung des Ernährungsverhaltens.

Auch danken möchte ich Herrn Dr. Björn Meyer von GAIA für die unkomplizierte Zusammenarbeit und insbesondere die guten Vorschläge in englischer Sprache beim Überarbeiten der Publikation.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Susanne Lezius für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Meinem gutem Freund Leif Ancker danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung der Abbildungen in Adobe Illustrator.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern für die kraftvolle Unterstützung und die wertvollen Ratschläge während der gesamten Promotionszeit danken.

## **6. Lebenslauf**

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

## **8. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel (Titel der Dissertation) selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel (einschließlich „Chatbots“ / KI) benutzt habe. Alle wörtlichen oder sinngemäßen Entlehnungen aus anderen Arbeiten sind an den betreffenden Stellen als solche kenntlich gemacht und im entsprechenden Verzeichnis aufgeführt, das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Ich erkläre zudem, dass ich die an der Medizinischen Fakultät Hamburg geltende „Satzung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zur Vermeidung wissenschaftlichen Fehlverhaltens an der Universität Hamburg“ in der jeweils gültigen Fassung eingehalten habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter oder einer Fachvertreterin an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....