



Inzidenztrends des diagnostizierten idiopathischen Parkinson-Syndroms in den Jahren 2013 bis 2019

Lotte Dammertz • Claudia Kohring • Joachim Heuer • Manas K. Akmatov • Jörg Bätzing • Jakob Holstiege

DOI: 10.20364/VA-22.06

Abstract

Hintergrund

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine häufige neurodegenerative Erkrankung des höheren Alters. Infolge einer fortschreitenden demografischen Alterung in Deutschland wird ein stetiger Anstieg der Erkrankungszahlen erwartet. Untersuchungsziel war die Deskription aktueller geschlechts- und altersspezifischer Trends und regionaler Unterschiede der Inzidenz des vertragsärztlich diagnostizierten IPS im Alterssegment ab 50 Jahren in Deutschland in den Jahren 2013 bis 2019.

Methoden

Datengrundlage bildeten bundesweite pseudonymisierte, krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V und Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V der Jahre 2010 bis 2019 von Patienten im Alter ab 50 Jahren. Die Erfassung der Häufigkeit des Neuauftretens eines IPS erfolgte pro Jahr im Zeitraum 2013 bis 2019 in Kohorten von vertragsärztlichen Patienten, die in einem Mindestzeitraum von vier Jahren beobachtbar waren. Das Neuauftreten eines IPS im Berichtsjahr wurde angenommen, wenn i) eine „gesicherte“ Diagnose (ICD-Code: G20) erstmalig nach einem diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraum von drei Jahren in einem Quartal des Berichtsjahres und ii) wiederholt zumindest einmalig in den patientenindividuell folgenden drei Quartalen codiert wurde sowie iii) in den vier Quartalen der Diagnoseerfassung mindestens einmalig ein Medikament der Arzneimittelgruppe Antiparkinsonmittel (ATC-Code: N04) verordnet wurde. Neben dieser primären Falldefinition wurden zwei weitere Falldefinitionen mit Variationen der Mindestanforderungen an die Inanspruchnahmestruktur inzidenter IPS-Fälle zur Prüfung der Robustheit der gefundenen Inzidenztrends auf Bundesebene angewendet.

Ergebnisse

Zwischen den Jahren 2013 und 2019 ging die Inzidenz eines diagnostizierten IPS gemäß primärer Falldefinition von 149 auf 112 Neuerkrankungen pro 100.000 Patienten zurück. Sukzessive Abnahmen der jährlichen Inzidenz wurden für alle drei Falldefinitionen gefunden, die sich zwischen 2013 und 2019 auf Reduktionen von 25 % bis 30 % kumulierten. Abnahmen der jährlichen Diagnoseinzidenz wurden bundesweit in allen Altersgruppen im Alter ab 50 Jahren, in beiden Geschlechtsgruppen und in fast allen KV-Bereichen beobachtet.

Korrespondierende Autoren: Jakob Holstiege
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
Salzufer 8 – 10587 Berlin
Tel. (030) 4005 2467 – E-Mail: jholstiege@zi.de



Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verwenden wir in dieser Publikation zumeist die Sprachform des generischen Maskulins. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Verwendung der männlichen Form geschlechterunabhängig verstanden werden soll.

Schlussfolgerung

Trotz einer fortschreitenden demografischen Alterung weist die Auswertung vertragsärztlicher Abrechnungsdaten im Alterssegment ab 50 Jahren auf einen deutlichen und deutschlandweiten Rückgang der IPS-Inzidenz in den Jahren 2013 bis 2019 hin. Dieser Trend war robust gegenüber Variationen der Falldefinition bezüglich der Mindestanforderungen an die Inanspruchnahmemuster der vertragsärztlichen Versorgung für die Erfassung von neuerkrankten Patienten mit IPS.

Schlagwörter

Abrechnungsdaten, Diagnoseinzidenz, idiopathisches Parkinson-Syndrom, Inzidenz, IPS, Morbus Parkinson

Zitierweise

Dammertz L, Kohring C, Heuer J, Akmatov MK, Bätzing J, Holstiege J. Inzidenztrends des diagnostizierten idiopathischen Parkinson-Syndroms in den Jahren 2013 bis 2019. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 22/06. Berlin 2022. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-22.06>

Abstract (English)

Incidence trends of diagnosed idiopathic Parkinson's syndrome in Germany from 2013 to 2019

Background

Idiopathic Parkinson's disease (IPS) is a common neurodegenerative disorder of older age. As a result of a progressive demographic ageing in Germany, a steady increase in the number of patients is expected. The aim of the study was to describe current gender- and age-specific trends and regional differences in the incidence of IPS diagnosed by SHI-accredited physicians in the 50+ age segment in Germany from 2013 to 2019.

Methods

The data basis was formed by nationwide, pseudonymised, cross-insurance claims data from SHI-accredited physicians according to § 295 SGB V and drug prescription data according to § 300 para. 2 SGB V from the years 2010 to 2019 of patients aged +50 years. The frequency of the new occurrence of an IPS was recorded per year in the period from 2013 to 2019 in cohorts of SHI-accredited patients who were observable for a minimum period of four years. The new occurrence of an IPS in the reporting year was assumed if i) a "confirmed" diagnosis (ICD code: G20) was coded for the first time after a diagnosis-free pre-observation period of three years in a quarter of the reporting year and ii) repeatedly at least once in the patient-individual following three quarters and iii) a drug of the drug group antiparkinsonian drugs (ATC code: N04) was prescribed at least once in the four quarters used for diagnoses ascertainment. In addition to this primary case definition, two further case definitions with variations in the minimum requirements for the utilisation patterns of incident IPS cases were applied to test the robustness of the incidence trends found at the national level.

Results

Between the years 2013 and 2019, the incidence of a diagnosed IPS according to the primary case definition decreased from 149 to 112 new cases per 100,000 patients. Successive decreases in annual incidence were found for all three case definitions, cumulating to reductions of 25% to 30% between 2013 and 2019. Decreases in the annual incidence of diagnosis were observed nationwide in all age groups of 50 years and older, in both sex groups and in almost all SHI areas.

Conclusions

Despite progressive demographic ageing, the evaluation of SHI-accredited physicians claims data in the age segment 50 years and older indicates a clear and nationwide decline in the incidence of IPS from 2013 to 2019. This trend was robust to variations in the case definition regarding the minimum requirements for the utilisation patterns of SHI-accredited care for the recording of newly ill patients with IPS.

Keywords

Claims data, diagnostic incidence, Germany, idiopathic Parkinson's syndrome, incidence, IPS, Morbus Parkinson, SHI-physicians

Citation

Dammertz L, Kohring C, Heuer J, Akmatov MK, Bätzing J, Holstiege J. Incidence trends of diagnosed idiopathic Parkinson's syndrome in Germany from 2013 to 2019. Central Research Institute for Ambulatory Health Care in the Federal Republic of Germany (Zi). Versorgungsatlas-Report Nr. 22/06. Berlin 2022. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-22.06>

Kernaussagen

- Zwischen den Jahren 2013 und 2019 ging die Inzidenz des vertragsärztlich diagnostizierten idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) im Alter ab 50 Jahren je nach verwendeter Falldefinition um 25 % bis 30 % zurück.
- Der Rückgang der Inzidenz zeigte sich bei beiden Geschlechtern, in allen Altersgruppen ab 50 Jahren und in nahezu allen deutschen Regionen.
- Der gefundene Rückgang der Inzidenz des IPS untermauert den bereits in einer früheren Untersuchung gefundenen Rückgang der Prävalenz im ambulanten Versorgungssektor.
- Zukünftige Forschung zu den Ursachen für diese Entwicklung hat das Potential wichtige Ansatzpunkte für präventive Maßnahmen auf Bevölkerungsebene aufzuzeigen.

Hintergrund

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine zumeist im höheren Alter auftretende häufige neurodegenerative Erkrankung, die durch einen fortschreitenden Verlust von Neuronen des zentralen Nervensystems charakterisiert ist (1). Zu den Kardinalsymptomen des IPS zählen Bewegungsstörungen, wie die verzögerte Initiierung von Bewegungen (Akinese), die Verlangsamung von Bewegungen (Bradykinese), Muskelverspannungen (Rigor), Muskelzittern (Tremor) sowie die Störung der aufrechten Körperhaltung (posturale Instabilität) (2). Häufige Komorbiditäten sind die Demenz und ein Spektrum an psychischen Leiden, darunter insbesondere Depressionen (3).

Das IPS ist die mit Abstand häufigste Erscheinungsform des Morbus Parkinson und lässt sich vom nicht-idiopathischen oder sekundären Parkinson-Syndrom abgrenzen. Grundlegend stellt ein zunehmendes Alter den wichtigsten Risikofaktor für das Auftreten eines IPS dar. Zudem sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Allerdings konnte in der Forschung zur Krankheitsätiologie bisher kein umfassendes Bild der Erkrankungsursachen gefunden werden. Genomweite Assoziationsstudien und epidemiologische Studien verweisen auf eine Vielzahl an in Wechselbeziehung stehenden genetischen und Umweltfaktoren (4).

Weltweit konnte im Rahmen der Global Burden of Disease-Studie in den Jahren 1990 bis 2015 eine Verdopplung der von einem Morbus Parkinson betroffenen Menschen beobachtet werden (5). Als ein wichtiger Treiber für diese Entwicklung gilt die fortschreitende

gesellschaftliche Alterung in westlichen Industrienationen (5). Im Hinblick auf die demografische Alterung wird auch in Deutschland ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen mit Morbus Parkinson erwartet (6). Für 2015 bezifferte eine Sekundärdatenstudie auf Basis von Abrechnungsdaten von Betriebskrankenkassen die rohe Prävalenz des IPS in Deutschland auf 588 Erkrankten und die Inzidenz auf 96 Neuerkrankte, jeweils pro 100.000 Versicherte (7). In einer aktuellen Veröffentlichung des Versorgungsatlas wurde erstmalig die langfristige Prävalenzentwicklung des Morbus Parkinson ohne Differenzierung in idiopathische und nicht-idiopathische Erkrankungen in der gesamten Gesetzlichen Krankenversicherung in den Jahren 2010 bis 2019 untersucht. Entgegen der allgemeinen Erwartung kontinuierlich im Zeitverlauf steigender Prävalenzzahlen wurde der Höhepunkt der Parkinson-Prävalenz mit 560 Erkrankten pro 100.000 bereits im Jahr 2015 erreicht und ging schrittweise bis ins Jahr 2019 auf 530 Erkrankte zurück (8). In absoluten Zahlen bezifferte sich der Rückgang im gesamten Bundesgebiet auf 12.417 von 390.660 betroffener Patienten in 2015 auf 378.243 in 2019 (8). Diese Entwicklung weist trotz einer fortschreitenden gesellschaftlichen Alterung in den letzten Jahren potentiell auf einen Rückgang der Neuerkrankungen des Morbus Parkinson und dem IPS als häufigstem Subtypen hin. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Deskription aktueller geschlechts- und altersspezifischer Trends und regionaler Unterschiede der Diagnoseinzidenz des IPS im Alterssegment ab 50 Jahren in Deutschland in den Jahren 2013 bis 2019.

Methodik

Daten und Studienpopulation

Basis dieser Studie waren bundesweite pseudonymisierte, krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V und Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V der Jahre 2010 bis 2019 von Erwachsenen im Altersbereich ab 50 Jahren. Der pseudonymisiert verknüpfte Datenkörper umfasst neben soziodemografischen Merkmalen der Versicherten wie Alter, Geschlecht und Wohnregion Informationen zu vertragsärztlichen Diagnosen und ambulanten Arzneimittelverordnungen aller Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die im Beobachtungszeitraum mindestens einmal die vertragsärztliche Versorgung in Anspruch genommen und/oder eine ambulante Arzneimittelverordnung erhalten haben.

Die Erfassung der Häufigkeit des Neuauftretens eines IPS erfolgte pro Jahr im Zeitraum 2013 bis 2019. Die Bezugspopulation für die Quantifizierung der Neuerkrankungshäufigkeit bildeten Kohorten von vertragsärztlichen Patienten, die in einem Mindestzeitraum von vier Jahren, d. h. im Berichtsjahr und in mindestens drei Vorjahren beobachtbar waren. Ein Vorbeobachtungszeitraum von mindestens drei Jahren wurde für ein Individuum mit Inanspruchnahme der vertragsärztlichen Versorgung im Berichtsjahr angenommen, wenn im Kalenderjahr drei Jahre zuvor und/oder früher die vertragsärztliche Versorgung mindestens einmalig in Anspruch genommen worden war.

Falldefinition

Mitglieder der Studienkohorte eines Berichtsjahres wurden in die Population unter Risiko für das Auftreten eines IPS eingeschlossen, wenn sie im Vorbeobachtungszeitraum keine mit dem Zusatzkennzeichen „gesichert“ kodierte IPS-Diagnose aufwiesen. Für die Fallerkennung wurde der Diagnosecode G20 („Primäres Parkinson-Syndrom“) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) verwendet.

Das Neuauftreten eines IPS in der Population unter Risiko im Berichtsjahr wurde angenommen, wenn i) eine „gesicherte“ Diagnose erstmalig in einem Quartal des Berichtsjahres und

ii) wiederholt zumindest einmalig in den patientenindividuell folgenden drei Quartalen codiert wurde sowie iii) der Patient in den vier Quartalen der Diagnoseerfassung zumindest einmalig ein Medikament der Arzneimittelgruppe Antiparkinsonmittel (ATC-Code: N04) verordnet bekommen hatte (primäre Falldefinition bzw. Falldefinition 1, **Tabelle 1**).

Da für das Jahr 2019 kein für diese Falldefinition ausreichend langer Nachbeobachtungszeitraum vorlag, wurden die entsprechenden Fallzahlen auf Basis der Jahre mit ausreichendem Nachbeobachtungszeitraums (2013 bis 2018) geschätzt. Dafür erfolgte die Bestimmung des über den Zeitraum 2013 bis 2018 gemittelten positiven prädiktiven Wertes (PPW) einer gesicherten Erstdiagnose für eine inzidente Erkrankung gemäß Falldefinition. PPW wurden als Anteilswerte derjenigen Versicherten, die die Kriterien der Falldefinition erfüllten, an allen Personen mit Erstdiagnose bestimmt. Die Hochrechnung inzidenter Fälle auf Basis gesicherter Erstdiagnosen im Jahr 2019 erfolgte unter Rückgriff auf altersgruppen- und geschlechtsspezifische PPW. Die Bestimmung der jährlichen kumulativen Diagnoseinzidenz des IPS wurde bezogen auf 100.000 Versicherte unter Risiko nach Geschlecht, Altersgruppe und auf Ebene der Bereiche der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) (N=17 Regionen) durchgeführt. Für die Gegenüberstellung der KV-Bereiche wurde die IPS-Inzidenz unter Verwendung der Alters- und Geschlechtsstruktur aller gesetzlich Versicherten des Altersbereichs ab 50 Jahren im Jahr 2013 (9) direkt alters- und geschlechtsstandardisiert.

Die Robustheit relativer Veränderungen der Diagnoseinzidenz im Zeitverlauf unter Verwendung der oben beschriebenen primären Falldefinition wurde durch zusätzliche Inzidenzschätzungen auf Bundesebene basierend auf zwei alternativen Falldefinitionen geprüft (**Tabelle 1**). Falldefinition 2 entsprach bezüglich der zeitlichen Abfolge von Diagnosequartalen der primären Falldefinition, setzte aber keine Arzneimittelverordnung voraus. Auch für die Falldefinition 2 wurde die Fallzahl im Jahr 2019 entsprechend dem Vorgehen für die primäre Falldefinition anhand von PPW von Erstdiagnosen geschätzt. Gemäß Falldefinition 3 wurde eine neuauftretende IPS-Diagnose als inzidenter Fall gezählt, wenn im selben Quartal auch die Verordnung eines Antiparkinsonmittels erfolgte (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Für die Inzidenzschätzung des idiopathischen Parkinson-Syndroms verwendete Falldefinitionen.

Falldefinition	Mindestkriterien
1 (primäre Falldefinition)	i) „Gesicherte“ IPS-Erstdiagnose* in einem Quartal des Berichtsjahres UND ii) bestätigende „gesicherte“ IPS-Diagnose* in den patientenindividuell folgenden drei Quartalen UND iii) Verordnung aus der Arzneimittelgruppe Antiparkinsonmittel (ATC-Code: N04) im Zeitraum erstes Diagnosequartal bis einschließlich drittes Folgequartal
2	i) „Gesicherte“ IPS-Erstdiagnose* in einem Quartal des Berichtsjahres UND ii) bestätigende „gesicherte“ IPS-Diagnose* in den patientenindividuell folgenden drei Quartalen
3	i) „Gesicherte“ IPS-Erstdiagnose* in einem Quartal des Berichtsjahres UND ii) Verordnung aus der Arzneimittelgruppe Antiparkinsonmittel (ATC-Code: N04) im Diagnosequartal

Falldefinitionen 1-3 wurden für die Gegenüberstellung der Inzidenzentwicklung im Studienverlauf auf Bundesebene verwendet. Eine differenzierte Betrachtung der Inzidenzentwicklung nach Alter, Geschlecht und Region erfolgte ausschließlich für die primäre Falldefinition (Falldefinition 1).

* Für die Fallerfassung wurde der Diagnosecode G20 („Primäres Parkinson-Syndrom“) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) verwendet.

IPS= Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Ergebnisse

Abbildung 1 zeigt die Gesamtzahl an gesetzlich Krankenversicherten zur Mitte des jeweiligen Jahres (01. Juli), die absolute jährliche Anzahl an vertragsärztlichen Patienten mit mindestens drei Vorbeobachtungsjahren jeweils im Altersbereich ab 50 Jahren und die Größe der Population unter Risiko für ein inzidenten IPS. Die Anzahl an vertragsärztlichen Patienten mit definierter Vorbeobachtungszeit im Jahr 2013 bezifferte sich auf n=26.008.604, was einem Anteil von 86 % an allen gesetzlich Versicherten im Alter ab 50 Jahren (n=30.087.681) entsprach (**Abbildung 1**). Sowohl die absolute Zahl

an vorbeobachtbaren vertragsärztlichen Patienten als auch ihr Anteil an allen gesetzlich Versicherten stiegen bis zum Jahr 2019 an, auf 31.046.885 bzw. 95 % (**Abbildung 1**). Für die Bildung der Population unter Risiko für ein inzidenten IPS wurden in allen Jahren jeweils 2 % der vertragsärztlichen Patienten aufgrund von zumindest einer gesicherten IPS-Diagnose im Vorbeobachtungszeitraum aus der Population vorbeobachtbarer vertragsärztlicher Patienten ausgeschlossen (**Abbildung 1**).

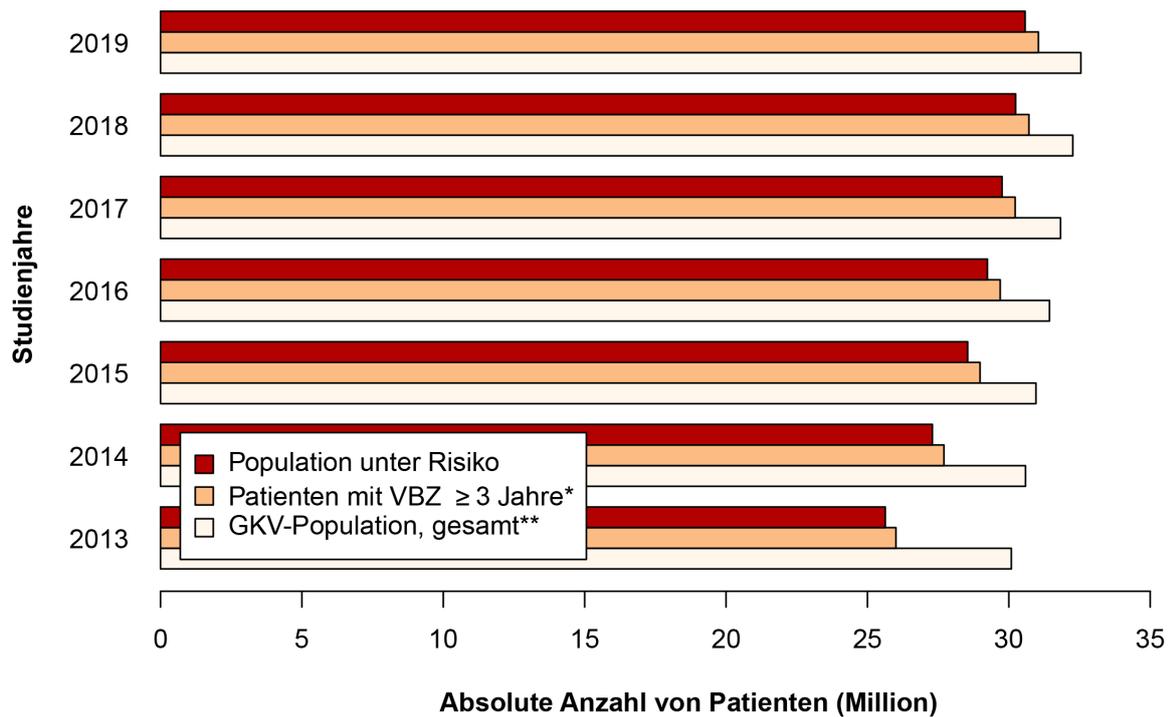


Abbildung 1: Jährliche absolute Anzahl von gesetzlich Versicherten zur Mitte eines Jahres, jährliche absolute Anzahl vertragsärztlicher Patienten mit mindestens drei Jahren Vorbeobachtungszeit und Größe der Population unter Risiko für ein neuauftretendes idiopathisches Parkinson-Syndrom jeweils innerhalb der Altersgruppe ab 50 Jahren.

Quelle: Bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 Abs. 2 SGB V und KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit (9).

* Ein Vorbeobachtungszeitraum (VBZ) von mindestens drei Jahren wurde für ein Individuum mit Inanspruchnahme der vertragsärztlichen Versorgung im Berichtsjahr angenommen, wenn im Kalenderjahr drei Jahre zuvor und/oder früher die vertragsärztliche Versorgung mindestens einmalig in Anspruch genommen worden war.

** Gesamtzahl an GKV-Versicherten jeweils zur Mitte eines Jahres.

In **Tabelle 2** wird der zeitliche Trend der Diagnoseinzidenz des IPS für die primäre Falldefinition, den zwei alternativen Falldefinitionen gegenübergestellt. Im Jahresmittel war die Diagnoseinzidenz für die alternativen Falldefinitionen 2 und 3 um 31 % bzw. 5 % gegenüber der primären Falldefinition erhöht (**Tabelle 2**). Unabhängig von der gewählten Falldefinition zeigte sich ein sukzessiver Rückgang der kumulativen

Diagnoseinzidenz von Jahr zu Jahr. Zwischen dem Jahr 2013 und dem Jahr 2019 kumulierte sich die relative Abnahme für die primäre Falldefinition auf 25 %, was auch dem Rückgang für Falldefinition 3 entsprach (Falldefinition 2 = -30 %, **Tabelle 2**).

Tabelle 2: Jährliche Studienpopulation unter Risiko, Anzahl an diagnostizierten Neuerkrankungen sowie jährliche kumulative Inzidenz des diagnostizierten idiopathischen Parkinson-Syndroms für drei Falldefinitionen pro 100.000 Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Altersbereich ab 50 Jahren in den Jahren 2013 bis 2019

Jahr	Population unter Risiko N	Falldefinition 1: Diagnosen in 2 Quartalen plus Arzneimittel*		Falldefinition 2: Diagnosen in 2 Quartalen**		Falldefinition 3: Diagnose in 1 Quartal plus Arzneimittel***	
		Neuerkrankungen	Inzidenz pro 100.000	Neuerkrankungen	Inzidenz pro 100.000	Neuerkrankungen	Inzidenz pro 100.000
2013	25.630.941	38.168	149	51.101	199	40.063	156
2014	27.295.754	37.422	137	50.354	184	39.165	143
2015	28.544.166	37.641	132	49.456	173	39.611	139
2016	29.243.309	36.842	126	48.331	165	38.736	132
2017	29.760.786	35.160	118	45.405	153	37.169	125
2018	30.241.805	34.863	115	44.001	145	36.707	121
2019	30.575.726	34.101	112	42.648	139	35.894	117

Quelle: Bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 Abs. 2 SGB V und Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V.

* Definiert als „gesicherte“ Erstdiagnose im Berichtsjahr, die sich in 3 Folgequartalen mindestens einmalig bestätigte und mindestens eine Verordnung eines parkinsonspezifischen Arzneimittels im Zeitraum erstes Diagnosequartal bis einschließlich drittes Folgequartal.

** Definiert als „gesicherte“ Erstdiagnose im Berichtsjahr, die sich in 3 Folgequartalen mindestens einmalig bestätigt.

*** Definiert als „gesicherte“ Erstdiagnose im Berichtsjahr und Verordnung von parkinsonspezifischem Arzneimittel in diesem Quartal.

Abbildung 2 vergleicht die IPS-Diagnoseinzidenz für die primäre Falldefinition zwischen den Jahren 2013 und 2019 nach Alter und Geschlecht. Im Zeitverlauf konnten in allen Altersgruppen sowohl bei Frauen als auch bei Männern Abnahmen der Diagnoseinzidenz beobachtet werden (Abbildung 2). Relative Reduktionen von 2013 zu 2019 variierten zwischen -19 % (50-54 Jahre) und -41 % (≥90 Jahre) bei Frauen und zwischen -16 % (75-79 Jahre) und -29 % (≥90 Jahre) bei Männern. Männer wiesen gegenüber Frauen in allen

Altersgruppen und beiden Jahren eine erhöhte Diagnoseinzidenz auf (**Abbildungen 2A** und **2B**). Mit einem relativen Risiko (RR) von 1,9 zwischen Männern und Frauen konnten in der Altersgruppe ≥90 Jahre die stärksten Geschlechtsunterschiede beobachtet werden, während die Altersgruppe 50-54 Jahre den geringsten Wert aufwies (RR= 1,6; **Abbildung 2B**).

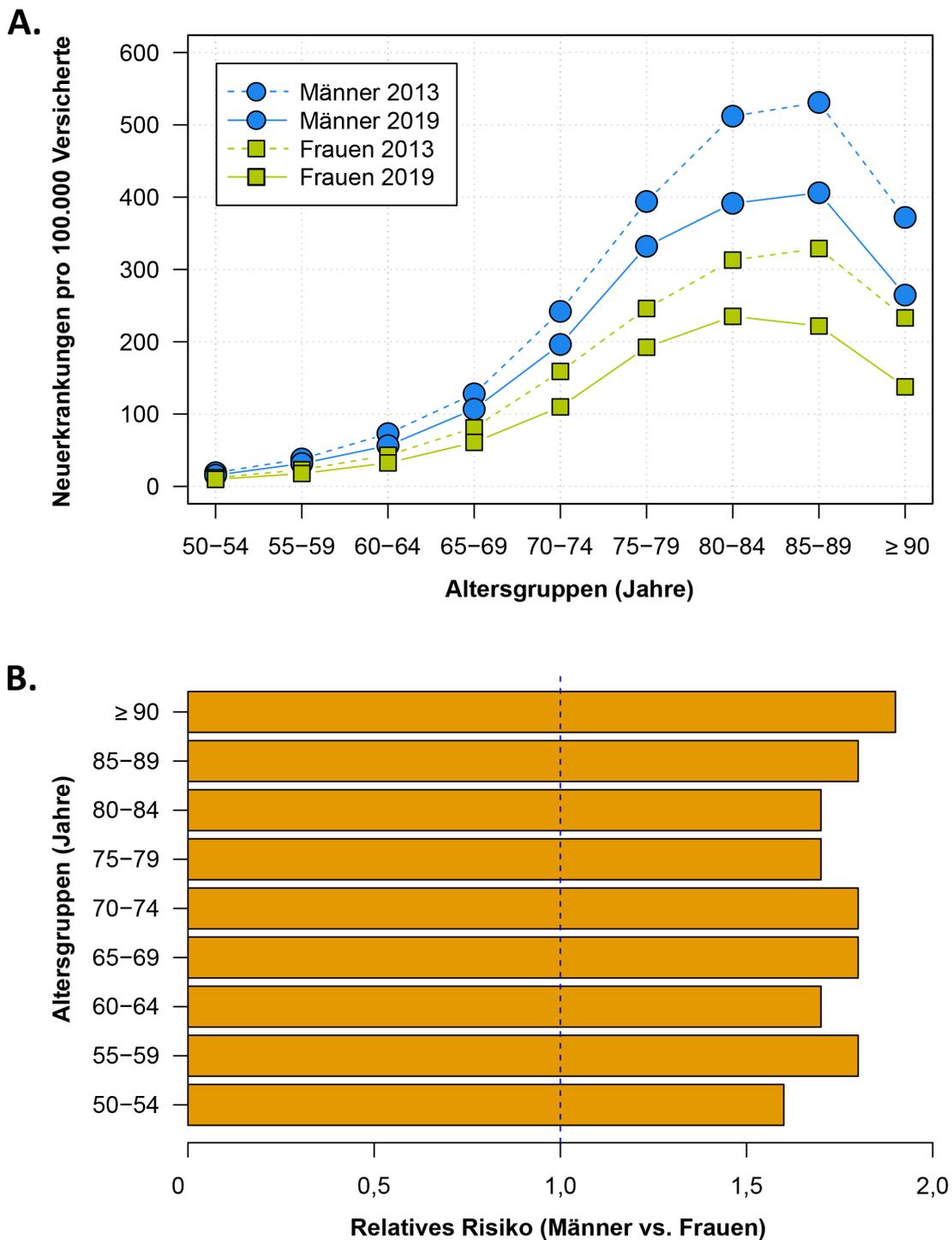


Abbildung 2: A) Inzidenz des diagnostizierten idiopathischen Parkinson-Syndroms nach Altersgruppe und Geschlecht in den Jahren 2013 und 2019 und B) relatives Risiko von Männern gegenüber Frauen pro Altersgruppe im Jahr 2019.

Quelle: Bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 Abs. 2 SGB V und Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V.

Als Neuerkrankung galt eine „gesicherte“ Erstdiagnose im Berichtsjahr, die sich in 3 Folgequartalen mindestens einmalig bestätigte und mindestens eine Verordnung eines parkinsonspezifischen Arzneimittels im Zeitraum erstes Diagnosequartal bis einschließlich drittes Folgequartal (Falldefinition 1).

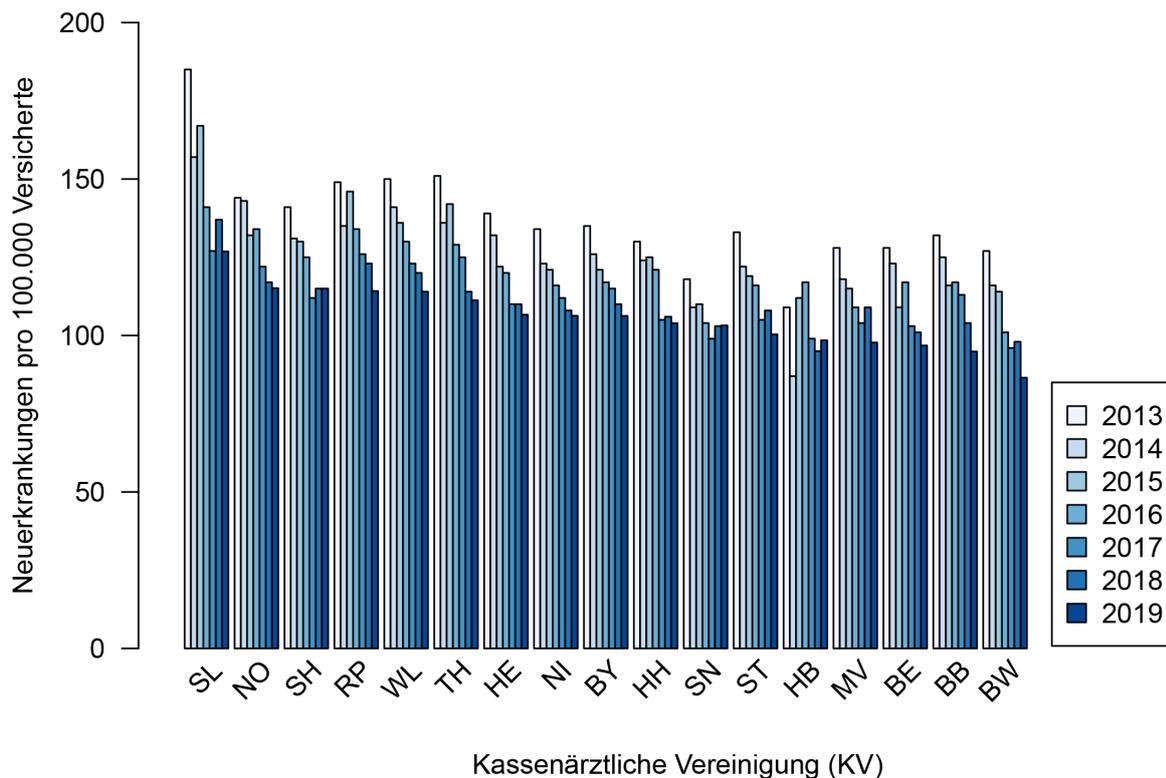


Abbildung 3: Jährliche alters- und geschlechtsstandardisierte Diagnoseinzidenz des idiopathischen Parkinson-Syndroms im Altersbereich ab 50 Jahren pro Bereich der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) im Zeitraum 2013 bis 2019.

Quelle: Bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 Abs. 2 SGB V und Arzneverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V.

Als Neuerkrankung galt eine „gesicherte“ Erstdiagnose im Berichtsjahr, die sich in 3 Folgequartalen mindestens einmalig bestätigte und mindestens eine Verordnung eines parkinsonspezifischen Arzneimittels im Zeitraum erstes Diagnosequartal bis einschließlich drittes Folgequartal (Falldefinition 1).

BB, Brandenburg; BE, Berlin; BW, Baden-Württemberg; BY, Bayern; HB, Bremen; HE, Hessen; HH, Hamburg; MV, Mecklenburg-Vorpommern; NI, Niedersachsen; NO, Nordrhein; RP, Rheinland-Pfalz; SH, Schleswig-Holstein; SL, Saarland; SN, Sachsen; ST, Sachsen-Anhalt; TH, Thüringen; WL, Westfalen-Lippe

Abbildung 3 zeigt die zeitliche Entwicklung der alters- und geschlechtsstandardisierten Diagnoseinzidenz im Studienverlauf für die 17 KV-Bereiche. In allen deutschen Regionen war im Jahr 2019 eine niedrigere Diagnoseinzidenz als im Jahr 2013 zu beobachten. In den meisten KV-Bereichen war die zeitliche Entwicklung der jährlichen Inzidenz durch einen schrittweise rückläufigen Verlauf gekennzeichnet. In den KV-Bereichen Saarland, Rheinland-Pfalz und Thüringen wurde dieser allgemeine Trend durch einen Anstieg im Jahr 2015 und in Berlin im Jahr 2016 temporär unterbrochen. Auch andere Regionen zeigten Abweichungen von einem Muster sukzessiver Reduktionen im Zeitverlauf, die aber

zumeist geringer ausfielen. Insbesondere in den KV-Bereichen Schleswig-Holstein, Thüringen, Hessen, Hamburg und Sachsen stagnierte die Inzidenz in den letzten drei Jahren des Studienzeitraums oder stieg wieder leicht an. In Sachsen und insbesondere in Bremen war der Rückgang im gesamten Beobachtungszeitraum geringer als in den anderen KVen, in Bremen im Zeitverlauf deskriptiv auch nicht eindeutig (**Abbildung 3**).

Im Jahr 2019 lag das RR beim regionalen Vergleich zwischen Baden-Württemberg mit 87 Neuerkrankungen pro 100.000 GKV-Versicherten, dem KV-Bereich mit der geringsten Inzidenz, und dem Saarland mit 127 Neuerkrankungen

pro 100.000 Versicherte, dem KV-Bereich mit dem höchsten Wert, bei 1,5. Zwischen den Jahren 2013 und 2019 wies das Saarland mit einer Reduktion von 45 % auch den stärksten Inzidenzrückgang auf (-58 Neuerkrankungen pro 100.000 Versicherte). Mit einem Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten von -0,5 zeigte sich deskriptiv ein moderater negativer Zusammenhang zwischen der Höhe der Inzidenz im Jahr 2013 und der absoluten Inzidenzreduktion im Studienverlauf. Zwischen 2013 und 2019 ging der Variationskoeffizient der KV-Werte, d. h. der Quotient aus Standardabweichung und Mittelwert, von 0,12 auf 0,09 um 24 % zurück und kennzeichnet damit eine Abnahme der regionalen Unterschiede im Studienverlauf. Unter www.versorgungsatlas.de werden kartographische Darstellungen der Diagnoseinzidenz des IPS nach KV-Bereichen für alle Berichtsjahre zum Download bereitgestellt.

Diskussion

Die vorliegende Studie beschreibt aktuelle Trends der Inzidenz des vertragsärztlich diagnostizierten IPS in der GKV über einen Gesamtzeitraum von sieben Jahren. Trotz einer fortschreitenden demografischen Alterung der deutschen Gesellschaft ging die jährliche rohe Inzidenz des IPS in den sieben Beobachtungsjahren schrittweise zurück. Dabei kumulierten sich die relativen Reduktionen im Gesamtzeitraum in Abhängigkeit der verwendeten Falldefinition auf 25 % bis 30 %. Abnahmen der jährlichen Diagnoseinzidenz wurden bundesweit in allen Altersgruppen im Altersbereich ≥ 50 Jahre, bei Männern und Frauen sowie in allen KV-Bereichen, regional allerdings in unterschiedlichem Ausmaß, beobachtet.

Für Deutschland wurden Studien zur IPS-Inzidenz bereits in Versichertenkollektiven einzelner Krankenkassen jedoch ohne Untersuchung zeitlicher Entwicklungen der Neuerkrankungshäufigkeit durchgeführt (7). Nerius et al. quantifizierten die IPS-Inzidenz für unterschiedliche Falldefinitionen auf Basis von ambulanten und stationären Abrechnungsdaten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) der Jahre 2004 bis 2010 im Altersbereich ab 50 Jahren (10). Demnach bezifferte sich die standardisierte Anzahl an Neuerkrankungen, definiert als mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre IPS-Diagnose und mindestens eine Verordnung eines Antiparkinsonmittels in diesem Zeitraum auf 192 pro 100.000 Personenjahre.

Folglich war die Inzidenz gegenüber dem eigenen Schätzwert des Jahres 2013 für die Falldefinition 3, die mit mindestens jeweils einer gesicherten ambulanten Diagnose und einer Verordnung eines Anti-Parkinsonmittels ähnliche Kriterien für die Fallerfassung voraussetzte, um 23 % erhöht. Diese Beobachtung weist möglicherweise darauf hin, dass die Inzidenz des IPS in Deutschland bereits zwischen dem Auswertungszeitraum 2004 bis 2010 bei Nerius et al. und dem Jahr 2013 einen abnehmenden Trend aufwies. Allerdings kann neben der zusätzlichen Verwendung stationärer Diagnosen bei Nerius et al. außerdem auch ein gegenüber der aktuellen Studie verkürzter diagnosefreier Zeitraum von 6 Monaten versus 3 Jahren in der Fallerfassung als mögliche Ursache für diese Unterschiede in Betracht gezogen werden. Als weiterer Grund kann eine erhöhte Inzidenz des IPS bei Versicherten der AOK im Vergleich zur GKV insgesamt nicht ausgeschlossen werden.

In einer weiteren deutschen Studie wurde die IPS-Inzidenz auf Basis von Abrechnungsdaten eines Teils der Betriebskrankenkassen (BKK) für das Jahr 2015 geschätzt. Mit 201 neuerkrankten Personen pro 100.000 Versicherten in der Altersgruppe ab 50 Jahren (7) lag die Inzidenz 2015 gegenüber den drei in der vorliegenden Studie verwendeten Falldefinitionen zwischen 16 % und 50 % höher. Als eine naheliegende Ursache für diese Inzidenzunterschiede gegenüber der eigenen Studie kann die von Heinzl et al. verwendete Falldefinition angeführt werden, die eine vergleichsweise hohe Sensitivität aufwies, die einer geringeren Spezifität und damit Überschätzung zur Folge haben könnte. Patienten galten nach einem diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren als inzident, wenn zumindest eines von vier Kriterien erfüllt war. Darunter fielen neben einer i) ambulanten Diagnose in zwei Quartalen oder ii) einer ambulanten Diagnose und einem parkinsonspezifischen Arzneimittel auch iii) zumindest eine stationäre Diagnose oder iv) eine Diagnose bei zwei unterschiedlichen Ärzten.

Bei der Festlegung von Falldefinitionen für die Erfassung inzidenter Erkrankungen in Abrechnungsdaten entsteht zwangsläufig ein Zielkonflikt zwischen Sensitivität und PPW, d. h. zwischen der Intention möglichst alle Patienten mit neu auftretenden Erkrankungen zu erfassen und dabei falsch positive Fälle auszuschließen (11). Im Kontext des IPS muss beachtet werden, dass aufgrund eines Mangels an definitiven diagnostischen Tests, Diagnosen mehrheitlich klinisch gestellt werden, was mit einem

erhöhten Potential für diagnostische Ungenauigkeit einhergeht. Beispielsweise erhöht die im Rahmen der eigenen Untersuchung angewendete zusätzliche Anforderung einer parkinsonspezifischen Arzneimitteltherapie in Ergänzung zu diagnostischen Codes den PPW, kann aber zu einer Untererfassung leichter Fälle mit noch nicht bestehender zwingender Indikation für eine Arzneimitteltherapie führen (12). Gleiches gilt auch für Patienten, die eine medikamentöse Therapie bei Erkrankungsbeginn ablehnen oder die Medikation nach Therapieeinleitung kurzfristig wieder ab- oder unterbrechen. Die hier angewendete primäre Falldefinition stellt ein vergleichsweise strenges Set an Kriterien dar, für die im Vergleich zur oben zitierten Studie von Heinzl et al. auf Basis der Abrechnungsdaten von BKKen höhere Spezifität bei gleichzeitig reduzierte Sensitivität und damit ein erhöhter PPW angenommen werden kann. Um die Robustheit der zeitlichen Entwicklung der Inzidenz des IPS zu prüfen, wurden in der vorliegenden Studie außerdem zwei alternativen Falldefinitionen verwendet. Diese bilden jeweils leicht variierende Mindestanforderungen an plausibel erscheinenden Inanspruchnahmestrukturen der ambulanten medizinischen Versorgung im Falle eines neuauftretenden IPS mit bezug auf kodierte Diagnosen und verordnete parkinsonspezifische Arzneimittel ab. Alle drei Inzidenzschätzer zeigten im Studienverlauf das einheitliche Muster eines schrittweise erfolgenden jährlichen Rückgangs der Neuerkrankungen an IPS im Altersbereich ab 50 Jahren.

Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines IPS ist höheres Lebensalter. Erkrankungsfälle vor dem 60. Lebensjahr treten nur selten auf (13). Angesichts einer fortschreitenden gesellschaftlichen Alterung wurde bisher ein sukzessives Anwachsen der Betroffenenzahlen in der bundesdeutschen Bevölkerung prognostiziert (6). Allerdings konnte bereits in einem kürzlich erschienenen Bericht des Versorgungsatlas eine Abnahme der Prävalenz des Morbus Parkinson in der GKV von 560 auf 530 pro 100.000 Versicherte zwischen 2015 und 2019 aufgezeigt werden (8). Mit der vorliegenden Studie werden erstmalig Trends der jährlichen kumulativen Inzidenz des IPS bei Versicherten der GKV für einen Gesamtzeitraum von sieben Jahren veröffentlicht. Besonders hervorzuheben ist der Umstand, dass alle Altersgruppen bei beiden Geschlechtern zwischen 2013 und 2019 relevante Inzidenz-Reduktionen im Wertebereich von 16 % (Männer, 75-79 Jahre) bis 41 % (Frauen, ≥ 90 Jahre) aufwiesen. Konsistent mit dem Trend auf Bundesebene spiegelt sich

ein einheitliches Muster einer schrittweisen jährlichen Inzidenzreduktion in nahezu allen KV-Bereichen wider und unterstreicht den überregionalen Charakter des beobachteten Rückgangs diagnostizierter Neuerkrankungen.

Damit scheint die Entwicklung der Inzidenz des IPS in Deutschland zwischen den Jahren 2013 und 2019 im Gegensatz zum allgemeinen Muster globaler Trends zu stehen (14). In einer Metaauswertung von Daten der Global Burden of Disease Studie konnte für die große Mehrheit an Ländern und unabhängig vom industriellen Entwicklungsstatus ein für die Altersstruktur standardisierter Anstieg der Parkinson-Inzidenz zwischen den Jahren 1990 und 2019 beobachtet werden (14). Dabei zeigten sich die größten Zuwächse in der US-amerikanischen Bevölkerung. Allerdings fußt diese Untersuchung langfristiger internationaler Trends auf einer Gegenüberstellung von Querschnittsschätzungen für die Jahre 1990 und 2019 und erlaubt keine Rückschlüsse auf die Entwicklungsdynamik der Inzidenz des Morbus Parkinson innerhalb dieses fast 30 Jahre umfassenden Zeitraums.

Im europäischen Kontext liegen vereinzelt Studien vor, die mit einer der eigenen Untersuchung vergleichbaren Aktualität Trends der Inzidenz des IPS untersuchen. Für Großbritannien zeigte eine Untersuchung auf Basis einer großen Patientenakten-basierten elektronischen Datenbank eine zwischen den Jahren 2006 und 2016 stabile altersstandardisierte Inzidenzrate im Altersbereich ab 50 Jahren, mit Werten von 149 (2006, 95-%-Konfidenzintervall, KI: 143.3 - 155.4) und 144 Neuerkrankungen (2016, 95-%-KI: 136.9 - 150.7) pro 100.000 Personeng Jahre (15). Dabei beziehen sich diese Zahlen auf die sensitivste von insgesamt vier verwendeten Falldefinitionen, die mehrheitlich einen stabilen zeitlichen Trend aufwiesen. Ebenso konnte ein gleichbleibendes Niveau der Inzidenzrate in einer Kohortenstudie unter französischen Frauen zwischen den Jahren 2002 und 2018 (16) und in der Bevölkerung Norwegens im Altersbereich ab 30 Jahren für den Zeitraum 2004 bis 2017 beobachtet werden (17). Nach Kenntnis der Autoren der vorliegenden Studie wurde ein abnehmender Inzidenztrend in Europa zuvor nur für die Niederlande gezeigt. In einer prospektiven Kohortenstudie in der Stadt Rotterdam ging die alters- und geschlechtsadjustierte IPS-Inzidenz jeweils in den 10 Jahren nach Baseline zwischen einer Subkohorte mit Studieneintritt im Jahr 1990 gegenüber einem Studieneintritt im Jahr 2000 um 61 % zurück (Rate Ratio: 0,39, 95-%-KI: 0,19-0,72), (18).

Diese Ergebnisse weisen auf einen deutlichen Rückgang der IPS-Inzidenz im Zeitraum 1990 bis 2011 hin. In der Rotterdam-Studie wurden auch zeitliche Veränderungen des Auftretens potentieller Risikofaktoren zwischen den Subkohorten untersucht. Dabei konnten aber keine klaren Hinweise auf erklärende Faktoren für die ausgeprägte Risikoreduktion im Zeitverlauf identifiziert werden (18).

Neben der Rotterdam-Studie zeigte auch eine Untersuchung in dem US-amerikanischen Bundesstaat Louisiana mit einem RR von 0,66 im Erhebungszeitraum 2006-2012 gegenüber 1999-2005 eine deutliche Reduktion des Erkrankungsrisikos (19, 20). Kleinräumigen Analysen auf Ebene der einzelnen Postleitzahlgebiete Louisianas (515 räumliche Einheiten) weisen auf eine positive räumliche Assoziation des landwirtschaftlichen Gebrauchs bestimmter Pestizide mit dem Neuerkrankungsrisiko hin. Ferner konnten Rückgänge beim Einsatz dieser Pestizide in der Landwirtschaft als mögliche Ursache der Abnahme der Morbidität identifiziert werden (19). Denkbare kausale Zusammenhänge zwischen der Nutzung landwirtschaftlicher Chemikalien und dem Risiko an IPS zu erkranken stehen angesichts der häufig gefundenen erhöhten Erkrankungsrisiken in ländlichen Räumen seit geraumer Zeit im Fokus der wissenschaftlichen Debatte (21). In der Gesamtschau stützt eine Vielzahl an über die letzten Jahrzehnte angesammelten Studien eine Risikoerhöhung für das Auftreten des IPS durch die Exposition mit landwirtschaftlich genutzten Substanzen (22). Dennoch konnten systematische Übersichtsarbeiten bisher kein konsistentes Bild bezüglich der Stärke der potentiell kausalen Beziehungen, Dosis-Wirkungs-Relationen in Abhängigkeit der Expositionsdauer und bezüglich zeitlicher Abstände zwischen Exposition und Erkrankungsbeginn für den Einsatz spezifischer landwirtschaftlich genutzter Chemikalien etablieren (23). Insgesamt ist die internationale Studienlandschaft zu darüber hinausgehenden möglichen verhaltensbasierten und umweltbezogenen Risikofaktoren des IPS sehr umfangreich. Allerdings weist sie einen relativen Mangel an replizierten Zusammenhängen und nur selten vorliegenden plausiblen Annahmen zu den physiologischen Mechanismen untersuchter möglicher Kausalbeziehungen auf (24). Beispiele für potentiell protektive Faktoren, die in zahlreichen Studien gefunden werden konnten, sind sowohl Zigaretten- und Kaffeekonsum als auch sportliche Aktivität. Zumindest für das Rauchen ist ein kausaler Zusammenhang aber weiter umstritten (25). Neben einer erhöhten

Exposition durch Agrarchemikalien fallen der Konsum von Milchprodukten, die Hormonersatztherapie, Diabetes mellitus Typ 2, aber auch psychische Vorerkrankungen einschließlich Depressionen, bipolaren Störungen und Stimmungsschwankungen in die Gruppe möglicher nicht genetischer oder nicht ausschließlich genetischer Risikofaktoren (25). Für psychische Vorerkrankungen besteht allerdings der Verdacht, dass sie keine unabhängigen Risikofaktoren darstellen, sondern in einer Prodromalphase des IPS auftretende Frühsymptome der später klinisch manifesten Erkrankung sind (26). Zukünftige Forschung zu Ursachen für den aktuell beobachteten deutschlandweiten Rückgang neu diagnostizierter IPS in den letzten Jahren sollten mögliche Veränderungen der Risikoprofile in breiten Bevölkerungsbereichen in den Fokus rücken. Angesichts eines vielseitigen Wandels der deutschen Agrarindustrie in den letzten Jahrzehnten, stellen Veränderungen in Bezug auf Quantität und Qualität in der Breite genutzter Pestizide als auch in Bezug auf die Größe landwirtschaftlich genutzter Flächen einen interessanten Ansatzpunkt für weitere Ursachenforschung dar.

Stärken und Limitationen

Eine besondere Stärke der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung jährlicher Inzidenzschätzer über einen Zeitraum von insgesamt sieben Jahren. Nach Kenntnis der Autoren wurde für Deutschland auf diese Weise erstmalig eine Abschätzung der zeitabhängigen Variabilität des Bevölkerungsrisikos auf Basis eines einheitlichen methodischen Vorgehens ermöglicht. Die standardisierte Berechnung der jährlichen Inzidenz erfolgte jeweils unter Anwendung eines drei Jahre umfassenden diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraums für die Erfassung neu auftretender IPS-Fälle. In einer vorherigen Studie konnte für ein Spektrum Public-Health relevanter chronischer Erkrankungen gezeigt werden, dass die Häufigkeit, mit der eigentlich prävalente Fälle als Neuerkrankungen missklassifiziert werden, mit der Länge des diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraums sinkt (27). Daher erscheint in der vorliegenden Studie eine über den Untersuchungszeitraum in ihrem Ausmaß stabile moderate Überschätzung der jährlichen Inzidenz möglich.

Da es sich bei der verwendeten Datengrundlage um eine Vollerfassung der ambulanten Abrechnungsdaten aus der vertragsärztlichen Versorgung handelt, liegen keine Einschränkungen bezüglich der Repräsentativität für GKV-Versicherte vor, wie sie beispielsweise bei

Auswertungen von Daten einzelner Krankenkassen entstehen können. Die Untersuchung erfolgte auf Basis vertragsärztlich dokumentierter Diagnosen, die im Rahmen der Abrechnung als Begründung für die Erbringung von ärztlichen Leistungen und der Verordnung von Arzneimitteln dienen. Die Diagnoseinzidenz hängt in hohem Maße von der Validität der Diagnosedokumentation ab und kann daher nur eine Annäherung an die tatsächliche epidemiologische Inzidenz des IPS darstellen.

Eine weitere Einschränkung entsteht aus dem Umstand, dass ein Teil der IPS-Patienten in Parkinson-Netzwerken im Rahmen von Selektivverträgen versorgt wird, welche direkt zwischen Krankenkassen und Leistungserbringern abgeschlossen werden. Diese Versorgungsdaten sind nicht bzw. nicht in vollem Umfang in den verwendeten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten enthalten. Infolge ist es denkbar, dass auch in der Studienpopulation aus länger beobachteten vertragsärztlichen Patienten ein Teil der kodierten Diagnosen nicht im verwendeten Datenkörper enthalten ist, und daher Patienten mit bekanntem neuauftretendem IPS vereinzelt trotz Inanspruchnahme der vertragsärztlichen Versorgung nicht als neuerkrankt erfasst wurden. Eine vergleichbare Limitation folgt auch aus Selektivverträgen zwischen Krankenkassen und Leistungserbringern für die hausarztzentrierte Versorgung (HZV) nach § 73b SGB V mit angebotenen Facharztverträgen gemäß § 73c SGB V in Baden-Württemberg. Diagnosen die im Rahmen der HZV verschlüsselt wurden und nicht im verwendeten Datenkörper enthalten sind, können auch in den Studienkohorten länger beobachtbarer vertragsärztlicher Patienten zu einer Untererfassung von Neuerkrankungen geführt haben. Weniger ausgeprägt als in Baden-Württemberg, aber ebenfalls relevant ist die HZV in Bayern, wo es daher auch zu einer Unterschätzung der Inzidenz kommen kann. Im Gegensatz zu Baden-Württemberg werden die ICD-10-Codierungen aus der HZV in Bayern aber ab 2015 auch in den vertragsärztlichen Abrechnungsdaten und somit in der vorliegenden Studie abgebildet.

Restriktive Auflagen des Datenschutzes limitieren den möglichen Beobachtungszeitraum in vertragsärztlichen Abrechnungs- und Arzneiverordnungsdaten auf 10 Jahre, wodurch längerfristige und aus Public-Health-Perspektive relevante Trendanalysen ausgeschlossen sind.

Schlussfolgerungen

Trotz einer fortschreitenden demographischen Alterung und entgegen mehrheitlich beobachteter internationaler Trends weist die Auswertung von vertragsärztlichen Abrechnungsdaten geschlechtstunabhängig auf einen deutlichen und deutschlandweiten Rückgang der IPS-Inzidenz in den Jahren 2013 bis 2019 im Altersbereich ab 50 Jahren hin. Der gefundene Rückgang der Inzidenz untermauert den bereits in einer früheren Untersuchung gefundenen Rückgang der Prävalenz im ambulanten Versorgungssektor in Deutschland. Zukünftige Forschung zu den Ursachen für diese Entwicklung hat das Potential, wichtige Ansatzpunkte für präventive Maßnahmen auf Bevölkerungsebene aufzuzeigen.

Literaturverzeichnis

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson disease in 2015: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 65-6.
2. Lill CM, Klein C. [Epidemiology and causes of Parkinson's disease]. *Nervenarzt* 2017; 88: 345-55.
3. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; 257: 1073-82.
4. Belvisi D, Pellicciari R, Fabbrini G, et al. Modifiable risk and protective factors in disease development, progression and clinical subtypes of Parkinson's disease: What do prospective studies suggest? *Neurobiol Dis* 2020; 134: 104671.
5. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health* 2020; 5: e551-e67.
6. Lange R, Erbguth F. [Parkinson's disease in the elderly]. *Z Gerontol Geriatr* 2017; 50: 547-59.
7. Heinzl S, Berg D, Binder S, et al.: Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol* 2018; 9: 500.
8. Dammertz L, Holstiege J, Ng F, et al. Morbus Parkinson in der vertragsärztlichen Versorgung – Regionale Unterschiede der Diagnoseprävalenz und Komorbiditätsanalysen anhand bundesweiter Abrechnungsdaten im Zeitraum 2010 bis 2019. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 22/01. Berlin 2022. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-22.01> [letzter Zugriff: 04.08.2022]
9. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder und Versicherte – Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres). URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html> [letzter Zugriff 04.08.2020]
10. Nerius M, Fink A, Doblhammer G. Parkinson's disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. *Acta Neurol Scand* 2017; 136: 386-92.
11. Chubak J, Pocobelli G, Weiss NS: Tradeoffs between accuracy measures for electronic health care data algorithms. *J Clin Epidemiol* 2012; 65: 343-9 e2.
12. Harding Z, Wilkinson T, Stevenson A, et al. Identifying Parkinson's disease and parkinsonism cases using routinely collected health-care data: A systematic review. *PLoS One* 2019; 14: e0198736.
13. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1583-90.
14. Ou Z, Pan J, Tang S, et al. Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. *Front Public Health* 2021; 9: 776847.
15. Okunoye O, Marston L, Walters K, Schrag A. Change in the incidence of Parkinson's disease in a large UK primary care database. *NPJ Parkinsons Dis* 2022; 8: 23.
16. Canonico M, Artaud F, Degaey I, et al. Incidence of Parkinson's disease in French women from the E3N cohort study over 27 years of follow-up. *Eur J Epidemiol* 2022; 37(5): 513-523

17. Brakedal B, Toker L, Haugarvoll K, Tzoulis C. A nationwide study of the incidence, prevalence and mortality of Parkinson's disease in the Norwegian population. *NPJ Parkinsons Dis* 2022; 8: 19.
18. Darweesh SK, Koudstaal PJ, Stricker BH, et al. Trends in the Incidence of Parkinson Disease in the General Population: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 1018-26.
19. Hugh-Jones ME, Peele RH, Wilson VL. Parkinson's Disease in Louisiana, 1999-2012: Based on Hospital Primary Discharge Diagnoses, Incidence, and Risk in Relation to Local Agricultural Crops, Pesticides, and Aquifer Recharge. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(5): 1584.
20. Hugh-Jones ME [MA, VetMB, MPH, PhD, FeACE, HonFRCVS], Louisiana State University (LSU), Department of Environmental Sciences, Baton Rouge, LA, USA. Personal Communication [06.06.2022]
21. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000; 21: 435-40.
22. Kamel F. Epidemiology. Paths from pesticides to Parkinson's. *Science* 2013; 341: 722-3.
23. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, et al. Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0151841.
24. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* 2021; 397: 2284-303.
25. Chen Y, Sun X, Lin Y, et al. Non-Genetic Risk Factors for Parkinson's Disease: An Overview of 46 Systematic Reviews. *J Parkinsons Dis* 2021; 11: 919-35.
26. Schrag A, Horsfall L, Walters K, et al. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 57-64.
27. Abbas S, Ihle P, Koster I, Schubert I. Estimation of disease incidence in claims data dependent on the length of follow-up: a methodological approach. *Health Serv Res* 2012; 47: 746-55.