

Aus dem Institut Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für  
Embryonaltoxikologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective  
observational cohort study

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kevin Spielmann

aus Albstadt-Ebingen

Datum der Promotion: 07.12.2018

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Abstract .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Deutsch .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Englisch .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....</b>	<b>6</b>
<b>4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge) .....</b>	<b>7</b>
<b>5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Lebenslauf.....</b>	<b>25</b>
<b>7. Komplette Publikationsliste .....</b>	<b>26</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>27</b>

# **1. Abstract**

## **1.1 Deutsch**

### **Zielsetzung**

Zielsetzung der vorliegenden Studie ist es, den Einfluss einer Triptantherapie auf den Schwangerschaftsausgang zu untersuchen.

### **Methoden**

Für die prospektive Beobachtungsstudie wurde eine Kohorte von 432 Frauen mit Triptanexposition während der Schwangerschaft aus der deutschen Embryotox Datenbank untersucht. Diese wurde in Bezug auf Schwangerschaftsverläufe und Komplikationen mit einer allgemeinen Kontrollgruppe ohne Migräne und einer Krankheitskontrollgruppe ohne Triptanexposition verglichen. Primäre Endpunkte waren schwerwiegende Geburtsfehler und Spontanaborte; sekundäre Endpunkte Frühgeburtslichkeit, Geburtsgewicht, Schwangerschaftskomplikationen sowie Schwangerschaftsabbrüche.

### **Ergebnisse**

Im Vergleich zur Krankheitskontrollgruppe waren die Raten von schwerwiegenden Geburtsfehlern, Spontanaborten, Frühgeburtslichkeit und Präeklampsie in der Kohorte mit Triptaneinnahme nicht erhöht.

### **Schlussfolgerung**

Unsere Erkenntnisse stützen die Hinweise darauf, dass eine Triptaneinnahme nicht mit einem erhöhten teratogenen Risiko verbunden ist. Als am Besten erforschte Substanz erscheint Sumatriptan eine geeignete Therapieoption während der Schwangerschaft zu sein. Im Falle einer Exposition mit weniger gut untersuchten Triptanen im ersten Trimester sollte eine sorgfältige fetale Ultraschalldiagnostik erfolgen.

## 1.2 Englisch

### Objective

The objective of our study is to assess the impact of triptan exposure on pregnancy outcome.

### Methods

We performed a prospective observational cohort study with 432 pregnant women exposed to triptans and enrolled by the German Embryotox system. Pregnancy outcomes were compared with a migraine and a non-migraine comparison cohort. Primary objectives were major birth defects and spontaneous abortion; secondary endpoints were preterm delivery, birth weight, pregnancy complications and the rate of electively terminated pregnancies.

### Results

Compared to a non-migraine cohort the rates of major birth defects ( $OR_{adj}$  0.84; 95% CI 0.4–1.9), spontaneous abortions ( $OR_{adj}$  1.20; 95% CI 0.9–1.7), preterm delivery ( $OR_{adj}$  1.01; 95% CI 0.7–1.5), and preeclampsia ( $OR_{adj}$  1.33; 95% CI 0.7–2.5) were not increased in triptan-exposed pregnancies.

### Conclusions

Our findings support the evidence that triptans are not major teratogens. When compellingly needed during pregnancy, sumatriptan as the best studied triptan appears an acceptable treatment option. A detailed fetal ultrasound should be offered in cases of first trimester exposure to less well-studied triptans.

## 2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kevin Spielmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

### **3. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation**

Publikation : Kevin Spielmann, Angela Kayser, Evelin Beck, Reinhard Meister, Christof Schaefer; Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study; Cephalalgia; 2017

Beitrag im Einzelnen:

Herr Spielmann definierte Studienziele. Er schrieb den Ethikantrag, meldete die Studie im Deutschen Studienregister an, sichtete Patientinnendaten nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie, prüfte die Expositions- und Schwangerschaftsoutcome-Daten nach Export aus der Patientendatenbank auf Vollständigkeit und Plausibilität und korrigierte diese, falls erforderlich. In Zusammenarbeit mit einer Medizinstatistikerin wertete er die Daten aus. Herr Spielmann führte eine gründliche Literaturrecherche zu seinem Thema durch, schrieb die Erstfassung des Manuskripts einschließlich Tabellen und graphischer Darstellungen und war maßgeblich an der zur Publikation eingereichten Fassung beteiligt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden

---

## 4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category  
 Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 194 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	24,566	26.284	0.065630
2	Nature Reviews Neurology	6,557	20.257	0.027000
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	16,462	12.213	0.037060
4	BRAIN	48,061	10.292	0.077590
5	JAMA Neurology	5,105	10.029	0.027000
6	ANNALS OF NEUROLOGY	34,215	9.890	0.057310
7	Alzheimers & Dementia	8,125	9.478	0.032140
8	SLEEP MEDICINE REVIEWS	4,980	8.958	0.009730
9	NEURO-ONCOLOGY	8,326	7.786	0.024280
10	NEUROLOGY	81,843	7.592	0.115120
11	NEUROSCIENTIST	4,325	7.391	0.009890
12	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	27,955	7.349	0.034720
13	MOVEMENT DISORDERS	23,012	7.072	0.036590
14	Alzheimers Research & Therapy	1,699	6.196	0.007180
15	Brain Stimulation	3,905	6.078	0.013020
16	STROKE	60,469	6.032	0.093650
17	Epilepsy Currents	644	5.625	0.001650
18	Journal of Stroke	505	5.576	0.002400
19	PAIN	35,333	5.445	0.044460
20	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,413	5.347	0.006400
21	EPILEPSIA	24,716	5.295	0.036800
22	BRAIN PATHOLOGY	4,580	5.272	0.008450
23	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	12,787	5.190	0.021640
24	Neurotherapeutics	3,451	5.166	0.008220
25	SLEEP	18,127	4.923	0.026090
26	NEUROSURGERY	30,206	4.889	0.028560
27	Multiple Sclerosis Journal	9,727	4.840	0.023240
28	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,082	4.712	0.015310
29	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,258	4.699	0.011490
30	BIPOLAR DISORDERS	5,323	4.531	0.009660
31	JOURNAL OF PAIN	8,312	4.519	0.018540
32	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	7,192	4.484	0.018090
33	CNS DRUGS	4,211	4.394	0.008200
34	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,575	4.239	0.015920
35	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	753	4.192	0.002510
36	PROGRESS IN NEURO- PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,740	4.187	0.016310

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
37	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,518	4.179	0.012020
38	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	4,335	4.107	0.010240
39	JOURNAL OF NEUROSURGERY	31,534	4.059	0.029870
40	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	9,137	3.988	0.018850
41	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,469	3.925	0.002170
42	Annals of Clinical and Translational Neurology	902	3.901	0.004880
43	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	17,871	3.866	0.021920
44	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	6,608	3.617	0.016200
45	CEPHALALGIA	7,932	3.609	0.011650
46	CNS SPECTRUMS	2,114	3.589	0.002760
47	Journal of Neurodevelopmental Disorders	825	3.582	0.003040
48	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	2,141	3.580	0.004980
49	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	3,647	3.569	0.005490
50	Frontiers in Neurology	3,192	3.552	0.014480
51	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	21,720	3.550	0.032180
52	DEMENTIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	4,681	3.511	0.006300
53	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	8,483	3.503	0.009270
54	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	6,409	3.492	0.011290
55	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	23,719	3.432	0.049990
56	Journal of Clinical Sleep Medicine	4,391	3.429	0.011020
57	BRAIN TOPOGRAPHY	2,155	3.394	0.004500
58	SLEEP MEDICINE	7,763	3.391	0.016290
59	JOURNAL OF NEUROLOGY	12,829	3.389	0.025320
60	Current Neurology and Neuroscience Reports	2,294	3.345	0.006630
61	NEUROGENETICS	1,081	3.269	0.002990
62	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	4,390	3.259	0.006910
63	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	3,814	3.214	0.005230
64	Expert Review of Neurotherapeutics	3,447	3.149	0.007760
65	Neurosurgical Focus	5,576	3.139	0.009620
66	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	10,370	3.116	0.013770
67	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	6,167	3.087	0.007780
68	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	2,908	3.054	0.006910
69	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	6,221	3.019	0.011280
70	JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY	9,765	2.980	0.017910
71	CEREBROVASCULAR DISEASES	5,503	2.974	0.009910



Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
72	NEUROMUSCULAR DISORDERS	4,283	2.969	0.008960
73	Spine Journal	7,164	2.962	0.019250
74	Current Alzheimer Research	3,244	2.952	0.007700
75	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	9,064	2.905	0.014110
76	NEUROEPIDEMIOLOGY	3,048	2.886	0.005800
77	Neurodegenerative Diseases	1,509	2.842	0.003880
78	Pain Physician	3,431	2.840	0.007700
79	HEADACHE	6,602	2.816	0.008360
80	Neurocritical Care	3,471	2.752	0.009480
81	JOURNAL OF NEUROSURGERY-SPINE	5,949	2.696	0.014330
82	CHILD NEUROPSYCHOLOGY	1,807	2.660	0.002860
83	NEUROLOGIC CLINICS	1,845	2.648	0.002980
84	EPILEPSY & BEHAVIOR	8,452	2.631	0.017260
85	Clinical Neuroradiology	433	2.618	0.001550
86	NEUROMODULATION	1,571	2.614	0.003690
87	MUSCLE & NERVE	10,897	2.605	0.015990
88	Journal of Clinical Neurology	933	2.593	0.002710
89	World Neurosurgery	4,373	2.592	0.013760
90	Journal of Pain Research	1,031	2.581	0.003970
91	EUROPEAN SPINE JOURNAL	12,976	2.563	0.023230
92	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	792	2.526	0.001310
93	Journal of Neurologic Physical Therapy	781	2.524	0.001710
94	SPINE	42,415	2.499	0.037820
95	Pain Practice	1,756	2.495	0.004260
96	Journal of Neurogastroenterology and Motility	897	2.457	0.002700
97	SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY	4,289	2.448	0.008550
98	Behavioral Sleep Medicine	801	2.411	0.001970
99	ALZHEIMER DISEASE & ASSOCIATED DISORDERS	2,901	2.395	0.003620
100	JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION	6,198	2.392	0.008630
101	Current Treatment Options in Neurology	909	2.383	0.002210
102	EPILEPSY RESEARCH	6,317	2.367	0.010760
103	JOURNAL OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM	1,484	2.361	0.002830
104	Multiple Sclerosis and Related Disorders	608	2.349	0.002710
105	CURRENT NEUROVASCULAR RESEARCH	907	2.298	0.001440
106	JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES	15,454	2.295	0.021780
107	Sleep and Breathing	2,517	2.288	0.006250
108	HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY-CLINICAL AND EXPERIMENTAL	2,121	2.211	0.003260

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
109	Neuropsychiatric Disease and Treatment	3,142	2.198	0.008230
110	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	5,824	2.181	0.008680
111	Journal of Neurosurgery-Pediatrics	3,153	2.170	0.008910
112	CLINICAL EEG AND NEUROSCIENCE	869	2.163	0.001890
113	JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY AND NEUROLOGY	1,417	2.109	0.001880
114	NEUROLOGIA	891	2.103	0.001570
115	NEURORADIOLOGY	5,191	2.093	0.007520
116	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	2,856	2.063	0.003630
117	NEUROSURGICAL REVIEW	2,017	2.060	0.003140
118	Current Pain and Headache Reports	1,625	2.051	0.003670
119	JOURNAL OF SPINAL DISORDERS & TECHNIQUES	4,516	2.042	0.006890
120	Pain Research & Management	1,212	2.027	0.002840
121	OTOLOGY & NEUROTOLOGY	6,695	2.024	0.012190
122	PEDIATRIC NEUROLOGY	4,799	2.018	0.008580
123	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,068	2.013	0.005160
124	BMC Neurology	3,783	2.006	0.012170
125	JOURNAL OF NEURO-OPTHALMOLOGY	1,419	2.000	0.002350
125	Seminars in Pediatric Neurology	970	2.000	0.001850
127	SEMINARS IN NEUROLOGY	1,494	1.891	0.002520
128	ACTA NEUROCHIRURGICA	8,224	1.881	0.010770
129	PSYCHIATRY RESEARCH-NEUROIMAGING	4,569	1.878	0.009800
130	SPINAL CORD	5,158	1.870	0.006890
131	American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias	1,695	1.864	0.003260
132	JOURNAL OF NERVOUS AND MENTAL DISEASE	7,389	1.860	0.007520
133	JOURNAL OF NEUROPSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,431	1.846	0.003320
134	JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEUROPSYCHOLOGY	4,923	1.839	0.004700
135	NEUROPATHOLOGY	1,547	1.784	0.002910
136	NEUROLOGICAL SCIENCES	3,949	1.749	0.008950
137	ACTA NEUROLOGICA BELGICA	741	1.722	0.001380
138	Parkinsons Disease	803	1.702	0.003070
139	EUROPEAN NEUROLOGY	2,952	1.697	0.003420
140	JOURNAL OF NEUROIMAGING	1,772	1.664	0.004420
141	JOURNAL OF SPINAL CORD MEDICINE	1,812	1.633	0.003910
142	APHASIOLOGY	2,287	1.626	0.003030
143	NEUROPHYSIOLOGIE CLINIQUE-CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	1,116	1.593	0.001270

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
144	NEUROPEDIATRICS	1,558	1.571	0.001900
145	CLINICAL NEUROPSYCHOLOGIST	2,523	1.564	0.003120
146	JOURNAL OF CLINICAL NEUROSCIENCE	6,485	1.557	0.013610
147	Brain Tumor Pathology	572	1.536	0.001100
148	CLINICAL NEUROPATHOLOGY	887	1.532	0.001210
149	Journal of Neurosurgical Sciences	578	1.522	0.000770
150	BRAIN & DEVELOPMENT	3,447	1.520	0.004630
151	NEUROREHABILITATION	2,109	1.495	0.004790
152	CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY	2,054	1.451	0.001890
153	NEUROSURGERY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,324	1.392	0.001990
154	CLINICAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY	4,606	1.381	0.010100
155	JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY	5,571	1.378	0.009770
156	NEUROLOGICAL RESEARCH	3,415	1.376	0.004420
157	SCHMERZ	732	1.336	0.001130
158	Cognitive and Behavioral Neurology	720	1.312	0.000870
159	BEHAVIOURAL NEUROLOGY	1,119	1.311	0.002150
160	CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH	1,333	1.276	0.001630
161	JOURNAL OF CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	2,866	1.224	0.003190
162	Developmental Neurorehabilitation	653	1.183	0.001410
163	EPILEPTIC DISORDERS	1,050	1.168	0.001940
164	Applied Neuropsychology-Child	137	1.164	0.000560
165	Journal of Neurological Surgery Part B-Skull Base	351	1.092	0.001290
166	CHILDS NERVOUS SYSTEM	4,992	1.081	0.007260
167	BRITISH JOURNAL OF NEUROSURGERY	2,723	1.051	0.003930
168	REVUE NEUROLOGIQUE	1,596	1.039	0.001940
169	NEUROCASE	1,119	0.988	0.001780
170	CANADIAN JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES	2,473	0.952	0.003410
171	Annals of Indian Academy of Neurology	711	0.950	0.001740
172	NEUROLOGIA MEDICO-CHIRURGICA	2,634	0.929	0.003140
173	Sleep and Biological Rhythms	436	0.926	0.000880
174	NERVENARZT	1,514	0.872	0.001450
175	Neurologia i Neurochirurgia Polska	611	0.857	0.000970
176	NEUROCHIRURGIE	641	0.802	0.000710
177	REVISTA DE NEUROLOGIA	1,719	0.743	0.001530
178	INTERVENTIONAL NEURORADIOLOGY	900	0.739	0.001590
179	Applied Neuropsychology-Adult	175	0.728	0.000730
180	Journal of Neurological Surgery Part A-Central European Neurosurgery	266	0.726	0.000950
181	Journal of Korean Neurosurgical Society	1,581	0.708	0.003120

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
182	NEUROLOGIST	884	0.678	0.001110
183	JOURNAL OF NEUROSCIENCE NURSING	729	0.642	0.000940
184	FORTSCHRITTE DER NEUROLOGIE PSYCHIATRIE	569	0.633	0.000580
185	Brain Impairment	276	0.600	0.000530
186	Turkish Neurosurgery	869	0.560	0.002080
187	Neurosciences	341	0.552	0.000610
188	PEDIATRIC NEUROSURGERY	1,833	0.550	0.000960
189	Zeitschrift fur Neuropsychologie	82	0.325	0.000070
190	Ideggyogyaszati Szemle-Clinical Neuroscience	155	0.322	0.000280
191	KLINISCHE NEUROPHYSIOLOGIE	50	0.228	0.000040
192	Neurology Asia	152	0.153	0.000360
193	Noropsikiyatri Arsivi-Archives of Neuropsychiatry	120	0.147	0.000210
194	Clinical Spine Surgery	67	Not Available	0.000000

Copyright © 2017 Thomson Reuters

## 5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Spielmann K, Kayser A, Beck E, Meister R, Schaefer C.  
Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study.  
Cephalalgia : an international journal of headache 2018;38:1081-92.

DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102417724152>



























## **6. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **7. Komplette Publikationsliste**

Spielmann K, Kayser A, Beck E, Meister R, Schaefer C.  
Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study.  
Cephalalgia : an international journal of headache 2018;38:1081-92.

## 8. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Christof Schaefer für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung, welche er mir während der gesamten Zeit entgegenbrachte, bedanken. Er stand mir während des Projektes jederzeit mit Rat zur Seite und hatte stets ein offenes Ohr.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. med. Angela Kayser für die exzellente Betreuung und Unterstützung bedanken, die wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat.

Für die tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie für die Hilfe bei sämtlichen statistischen Fragestellungen danke ich Frau Dr. rer. nat. Evelin Beck. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Reinhard Meister für konstruktive Korrekturen.

Ebenso gebührt Frau Dr. med. Stephanie Padberg mein Dank für ihre stetige Hilfsbereitschaft. Bei sämtlichen Problemen stand sie mir beratend und unterstützend zur Seite.

Ich danke darüber hinaus der gesamten Arbeitsgruppe des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie für ihre Arbeit und Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Studie beigetragen hat. Ebenso gilt im Speziellen mein Dank den Mitarbeitern, welche sich der Klassifizierung der Geburtsfehler angenommen haben.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie danken, welche mich während meines gesamten Studiums unterstützt hat und mir einen großen Rückhalt bot. Meiner Freundin gilt mein großer Dank für ihre unterstützenden Worte sowie für ihre konstruktiven Anregungen und Korrekturen an dieser Arbeit. Für QM.