

Evidence-based Dentistry – Tipps für die Praxis.

Fall 8: Molaren-Inzisiven- Hypomineralisation

Evidence-based dentistry – current advice for the practitioner.

Case 8: Molar-Incisor-Hypomineralisation

■ Liebe Kolleginnen und Kollegen, da auch die Tages- und Wochenpresse sich gegenwärtig gehäuft mit dieser Erkrankung der Zähne beschäftigt, möchten wir innerhalb dieses Beitrags das gegenwärtige Wissen um die Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation (MIH) thematisieren. Die verschiedenen Berichte sind, insbesondere für den Laien, bisher sehr widersprüchlich und gerade für die Eltern betroffener Kinder irritierend. So schreibt z.B. der Spiegel [7] „Lösen Umweltgifte die rätselhafte Krankheit aus?“. In dem genannten Artikel werden sehr viele, vielleicht aber nur vermeintliche Auslöser diskutiert. Zurück bleibt meist einzig der Eindruck, man wisse nichts über diese Erkrankung – im Grunde genommen nicht einmal, ob sie tatsächlich als neu einzustufen sei. Daher werden wir im Folgenden eine Zusammenstellung der bisher besten verfügbaren Evidenz zu Ätiologie und Therapie geben.

Hintergrund

Ende der 1990er Jahre mehrten sich Berichte zu hypomineralisierten ersten bleibenden Molaren, zunächst ausgehend von Skandinavien [20], dann später europa- und auch weltweit [3, 35, 36]. Die betroffenen Zähne wurden u.a. als *cheese molars* oder auch als idiopathische Schmelzhypomineralisationen beschrieben. Im Rahmen verschiedener Expertentreffen wurde dann in 2001 der Terminus Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation festgelegt [36]. Die Definition lautet: „Die Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation ist ein entwicklungsbedingter Defekt des Schmelzes,

der einen oder mehrere erste bleibende Molaren betrifft, mit oder ohne Beteiligung der bleibenden Frontzähne“ (Abb. 1). Seit der Einführung dieser Definition wurde diese immer wieder kritisiert, da auch vermehrt idiopathische Hypomineralisationen an zweiten bleibenden Molaren auftreten [29] und ebenso, bisher am besten untersucht in den Niederlanden [10], auch im Milchgebiss, dort verstärkt an den zweiten Milchmolaren und den Milcheckzähnen. Zusätzlich wurden Funde menschlicher Überreste (ca. 300–400 Jahre alt) bei Ausgrabungen in London bezüglich ihrer Zahngesundheit untersucht und man fand dort schon in 2008 eine Erkrankung der Zähne, die phänotypisch der MIH sehr ähnelte – oder eben auch identisch sein könnte [27]. Andere Arbeitsgruppen, die den Ansatz Genomweiter Assoziationsstudien wählten, bezweifeln ebenfalls, ob es sich bei der MIH tatsächlich um eine eigenständige Krankheitsentität handeln sollte [19].

Besondere Aufmerksamkeit erfährt diese Erkrankung, weil sie verhältnismäßig häufig vorkommt: In Deutschland mit einer Prävalenz von ca. 4–14 % [28], weltweit werden Prävalenzen von bis zu knapp 45 % angegeben [3]. In Dänemark ist das Vorkommen inzwischen häufiger als das der Karies [12]. Im Gegensatz zu den meisten anderen Strukturanomalien der Zähne hat das Vorkommen der MIH damit auch eine hohe therapeutische Relevanz.

MIH und Ätiologie

Die Suche nach MIH und Ätiologie (englische und deutsche Suchanfragen mit

Kombinationen aus *molar incisor hypomineralization, molar incisor hypomineralisation, aetiology* und *etiology* bzw. *Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation* und *Ätiologie*) ergibt z.B. in PubMed sehr viele Treffer (je nach Kombination der Suchwörter bis zu 1.390), darunter auch zahlreiche Übersichtsarbeiten (bis zu 142). Doch all diesen Arbeiten ist bisher gemeinsam, dass sie keine Ursache der MIH beschreiben können. Die Gründe dafür sind verschieden. Eine der größten Schwierigkeiten besteht darin, dass nach einer Ursache zum Zeitpunkt der Schmelzbildung bzw. -reifung gesucht werden muss, die Zähne aber erst einige Jahre später durchbrechen. Zudem findet die Zahnentwicklung in einem ge-



Abbildung 1 Sehr häufig anzutreffender klinischer Befund eines 6-Jahr-Molaren mit MIH. a) klinisch gesunder, normal gebildeter Schmelz; b) hypomineralisierter, nicht eingebrochener Schmelz, weißlich-opak; c) hypomineralisierter, nicht eingebrochener Schmelz, bräunlich und d) großflächig eingebrochener hypomineralisierter Schmelz.



Abbildung 2 Gerade schwer betroffene Molaren erfahren kurz nach Durchbruch – oder sogar noch im Durchbruch – schon deutliche Zahnhartsubstanzdefekte.

geschützten Kompartiment statt, sodass eine bloße Beobachtung während der Entwicklung unmöglich ist. Da niemals alle Zähne betroffen sind, wurde die Hypothese etabliert, es müsse sich um eine nur zeitweise Schädigung der sich entwickelnden Zähne handeln [3, 9, 11, 13, 15, 16, 25, 26, 32, 37, 38, 39]. Deshalb wurde das Zeitfenster der Schädigung in einem weiteren Schritt auf die ersten 3 Lebensjahre eingegrenzt, da in der Regel die Zähne, die später mineralisieren, nicht mehr betroffen sind. Man geht weiterhin davon aus, dass es sich um eine exogene, systemische Schädigung der sich entwickelnden Zähne handeln muss, die so variabel ist, dass sich somit auch das zwar fast regelmäßig vorkommende, aber sehr unterschiedliche Erscheinungsbild der vier 6-Jahr-Molaren innerhalb eines Individuums erklären lässt [26]. Das oben genannte Zeitfenster wurde auf die letzten Wochen der Schwangerschaft und die ersten 3 Lebensjahre eingegrenzt, da eine Schädigung früher in der Schwangerschaft zu einer Hypoplasie führen würde, da dann die Sekretionsphase der Ameloblasten betroffen wäre, also nicht genügend Schmelzmatrixproteine sezerniert wür-

den [9]. Eine Hypoplasie liegt bei der MIH aber nicht vor, die Morphologie der Zähne ist zunächst normal, allerdings sind häufig posteruptive Schmelzeinbrüche zu beobachten, sodass der Eindruck einer Hypoplasie entstehen könnte [26] (Abb. 2).

Alleine anhand der wenigen hier genannten Punkte wird schon deutlich, wie schwierig die ätiologischen Faktoren dieser Erkrankung einzugrenzen sind.

Somit blieb zunächst nur die Möglichkeit, eine retrospektive Evaluation nach Durchbruch der betroffenen Zähne durchzuführen. Zahlreiche Untersuchungen haben die Gesundheit der Mutter während der Schwangerschaft, mögliche Komplikationen während der Geburt und die allgemeine Gesundheit des Kindes in den ersten Lebensjahren evaluiert. Deutlich wurde dabei, dass die Anzahl der Korrelationen von gesundheitlichen Ereignissen und MIH deutlich zunahm, je mehr Faktoren/Ereignisse abgefragt wurden. Fraglich ist daher, ob dieses Vorgehen für zukünftige Untersuchungen zielführend sein kann.

Von den bisher am häufigsten genannten Korrelationen möchten wir beispielhaft nur auf wenige eingehen, die allerdings zu gegensätzlichsten Ergebnissen führten. Zuvor seien aber einige dieser Korrelationen genannt, zunächst ganz allgemein gehalten: Schwierigkeiten während der Schwangerschaft, schwierige Geburt, Frühgeburt, Hypokalzämie, häufige Erkrankungen der oberen und/oder unteren Atemwege innerhalb der ersten 3 Lebensjahre, Asthma, Otitis media, Antibiotika-Einnahme, Stillen länger als 6 Monate, Geburtsreihenfolge als 4. Kind, Aufwachsen in ländlicher Umgebung [2, 3, 9, 11, 13, 15, 16, 21, 36, 37, 39]. Mehr ins Detail ging z.B. eine Studie aus Griechenland [25]: dort wurden u.a. mütterlicher Diabetes, verlängerte Schwangerschafts-assoziierte Übelkeit, mütterlicher Bluthochdruck, Kaiserschnitt, Zwillingsgeburten, febrile/afebrile Anfälle, Salmonellen-Infektionen und andere abgefragt. Es zeigt sich sehr schnell, dass die MIH mit Ereignissen/Lebensgewohnheiten in Verbindung gebracht wurde und wird, die sich in der Zeit, seit die MIH gehäuft beobachtet wird und auch zuvor, nur wenig bis gar nicht verändert haben. Es ist daher sicherlich Skepsis angezeigt, wenn Erkrankungen bzw. Ereignisse, die es seit Jahrhunderten gibt, nun mit einer neu

auf tretenden Erkrankung der Zähne in Zusammenhang gebracht werden. Offen bleibt hier aber die Frage, ob man jahrzehntelang die MIH übersehen hat, weil die Molaren – bei damals noch hoher Kariesprävalenz – sofort als kariös eingestuft und dementsprechend behandelt wurden. Ebenso unbeantwortet bleibt die Frage, wie bei der Annahme, die MIH müsse es schon lange geben, die ggf. beteiligten Frontzähne bisher eingestuft wurden. Dass die MIH erst seit dem Kariesrückgang in Skandinavien, und später in anderen europäischen Ländern, verstärkte Aufmerksamkeit erfährt, erscheint eine ungewöhnliche zeitliche Koinzidenz. Verhältnismäßig undifferenziert ist auch die Generalisierung, z.B. der Gebrauch des Wortes „schwierig“ in Zusammenhang mit Schwangerschaft oder Geburt. Die Komplikationen bei beiden können sehr zahlreich sein, sodass eine Zusammenfassung unter dem Begriff „schwierig“ durchaus zu generalisierend sein könnte. Hinzu kommt, dass in pädiatrischen Untersuchungen Kinder, die nach einer komplizierten Schwangerschaft oder Geburt auf die Welt kamen, im Sinne von Longitudinal-Studien auch bis in das junge Erwachsenenalter hinein immer wieder nachuntersucht wurden, sodass der Gesundheitszustand bzw. die Auswirkungen von frühen Komplikationen auch Jahre später noch gemessen werden konnten [14, 31, 33]. Bei der MIH ist dies bisher nicht im gleichen Ausmaß geschehen. So wurden zwar Ereignisse mit Bedeutung für die Allgemeingesundheit als mögliche Erklärungsansätze für die Hypomineralisation herangezogen, die Allgemeingesundheit der Patienten wurde jedoch nach den kritischen ersten Lebensjahren nicht mehr evaluiert.

Benötigt werden hierzu Kohorten wie in die GINIplus-Studie eingeschlossen: Zufällig ausgewählte Kinder an 2 Standorten in Deutschland, die von der Geburt bis zum Jugendalter in regelmäßigen Intervallen ärztlich und auch zahnärztlich untersucht werden. Nachdem bisher festgestellt wurde, dass die MIH durchaus relativ häufig auch in dieser Kohorte vorkommt [21], wäre es nun interessant zu sehen, wie die Allgemeingesundheit der betroffenen Kinder über den Studienzeitraum von 15 Jahren war.

Zu den widersprüchlichsten Ergebnissen in Bezug auf die Ätiologie der-

MIH gehören die Bedeutung des Stillens und die Antibiotika-Einnahme. Schon 1996 beschäftigte sich eine finnische Arbeitsgruppe mit dem Thema Dioxine, Muttermilch und strukturelle Veränderungen des Zahnschmelzes [1]. Man stellte fest, dass Dioxine zu Veränderungen (u.a. Hypomineralisationen) im Schmelz führen können. Gleichzeitig aber sind die detektierbaren Level an Dioxinen in der Muttermilch seit den 1980er Jahren weltweit stark zurück gegangen [34, 40], sodass auch hier wieder die Frage auftaucht, ob dann die MIH nicht viel früher schon hätte bemerkt werden sollen/müssen. Die beinahe identische Arbeitsgruppe kam später sogar zu dem Schluss, dass selbst bei sehr starker Exposition eines Zahnkeimes eine Schädigung durch Dioxine nicht sehr wahrscheinlich sei [5, 23].

Bei der Antibiotika-Einnahme verhält es sich ähnlich. Untersuchungen zum Einfluss von Antibiotika-Gaben bei Kindern ergaben prinzipiell eine Schwierigkeit. Hier konnte nicht zwischen der Antibiotika-Gabe und der Krankheit, weshalb das Antibiotikum verordnet wurde, unterschieden werden [4, 24, 30]. Korrelationen von MIH mit häufigen Erkrankungen der oberen und/oder unteren Atemwege oder auch Otitis media wurden mehrfach beschrieben, ebenso in Bezug zur Einnahme von Antibiotika-Präparaten. Da aber die MIH auch bei Kindern mit respiratorischen Infekten oder Mittelohrentzündung, aber ohne Medikation auftritt, bleibt es ungeklärt, welchen Einfluss die Antibiotika in der Entstehung der MIH tatsächlich haben. Aus einem aktuellen Tierversuch weiß man inzwischen, dass die alleinige Gabe von Amoxicillin dort keinen Einfluss auf die Entstehung einer MIH hatte [22].

Aus aktuellem Anlass noch eine weitere Korrelation: Im Sommer diesen Jahres wurde irrtümlich getitelt „Bisphenol A causes MIH“. Die Überschrift hielt allerdings nicht, was sie versprach, denn auch in der dazugehörigen Untersuchung [18] wurde nur die Korrelation, aber keine Kausalität beschrieben. Zudem wurde die Studie an Ratten durchgeführt. Das ist zunächst zwar ein normales Vorgehen in der Grundlagenforschung, sollte aber nicht zu vorschnellen Schlüssen verleiten. Außerdem blieb hier ungeklärt, ob eine höhere Exposition auch den Schweregrad der Hypomineralisation beeinflusst. Aufgrund der

generellen Kontroverse um Bisphenol A wurde die Produktion von Babytrinkfläschchen, die diesen Stoff enthielten, schon 2011 innerhalb der Europäischen Union verboten [8]. Kinder, die heute eine MIH aufweisen, könnten somit noch mit BPA-haltigen Fläschchen gefüttert worden sein. Da das Verbot erst 2011 in Kraft getreten ist, bleibt es abzuwarten, ob dieses in den kommenden Jahren einen Einfluss auf die Prävalenz der MIH haben wird.

Eine weitere Schwierigkeit, gerade in den Studien mit sehr großen Kohorten: Immer wieder wurde ein möglicher Einfluss genetischer Faktoren diskutiert. Leider wurden ausgerechnet in diesen Studien [10, 11, 21, 25] die in die Kohorten eingeschlossenen Zwillinge und Geschwister nicht separat untersucht und evaluiert, sodass möglicherweise wichtige Hinweise auf einen eventuellen genetischen Hintergrund bisher unbeachtet blieben.

MIH und Therapie

Ähnlich wie bei der Ätiologie verhält es sich mit den Suchen nach Therapiekonzepten bei MIH. Hier gibt es aber zumindest ein Positionspapier der European Academy of Paediatric Dentistry [26], in welchem die beste verfügbare Evidenz zur Behandlung der MIH zusammengefasst ist. Da sich selbst innerhalb eines Individuums die Anzahl der betroffenen Molaren bzw. der Schweregrad der Hypomineralisation deutlich unterscheiden kann [3], reicht das Behandlungsspektrum der MIH-Zähne von Prävention bis Extraktion [24]. Neben den Eigenschaften des veränderten Schmelzes wird empfohlen, das Alter und die Compliance des Patienten, das Verständnis der Eltern für eine notwendige Therapie sowie deren Erwartungshaltung zu berücksichtigen [26].

In einer Studie aus Italien [6] zeigte sich, dass amorphes Calciumphosphat (CPP-ACP) die oft auftretenden Hypersensibilitäten reduzieren konnte. Man geht davon aus, dass durch CPP-ACP eine hypermineralisierte Oberflächenschicht entsteht, die im Gegensatz zu dem porösen, hypomineralisierten Schmelz eine Barriere darstellt und so die Empfindlichkeit reduziert [6]. Bisher ist diese Studie allerdings die einzige ihrer Art und steht daher unter dem Vorbehalt der Reproduzierbarkeit.



Abbildung 3 MIH-Molar während der Entfernung des hypomineralisierten Schmelzes. Aufgrund der Größe der Kavität sollte die Entscheidung für eine direkte oder indirekte Restauration sorgfältig abgewogen werden.

(Abb. 1–3: S. Feierabend)

Das größte Problem besteht grundsätzlich in der restaurativen Therapie der betroffenen Zähne, insbesondere der Seitenzähne. Da die üblichen zahnärztlichen Materialien für die adhäsive Füllungstherapie in hypomineralisiertem Schmelz wesentlich schlechter haften als in gesundem Schmelz [9], ist – sofern nicht von Anfang an sämtliche betroffene Zahnhartsubstanz entfernt wird – mit einer schlechteren Retentionsrate der Restauration zu rechnen [26]. Wird allerdings die gesamte betroffene Zahnhartsubstanz entfernt, so ist es oft fraglich, ob eine direkte Restauration für den Umfang der somit entstehenden Kavität noch möglich ist, insbesondere, wenn man das Alter und die Compliance der Patienten berücksichtigt [26] (Abb. 3). Weiterhin werden Füllungsmaterialien wie Amalgam nicht empfohlen, da diese die Überempfindlichkeit der Zähne triggern könnten [26]. Stahlkronen stehen als temporäre Lösung zur Verfügung, haben allerdings den Nachteil, dass meist auch gesunde Zahnhartsubstanz mit entfernt werden muss [26]. Generell stehen all diese Empfehlungen aber bisher auf keinem wissenschaftlich sicheren Fundament, sondern basieren auf einzelnen Studien, die oft auch noch nicht reproduziert wurden. Auch wenn über das zu verwendende Material noch keine genauen Angaben gemacht werden können, so weiß man aber doch, dass die von MIH betroffenen Kinder bis zum Alter von 18 Jahren statistisch signifikant mehr zahnärztliche Interventionen benötigen als Kinder ohne MIH [17]. Deshalb wurde auch die Extraktion als Therapieoption

erwogen. Die bisherigen Ergebnisse aus Skandinavien sind durchaus zufriedenstellend [17], allerdings muss hier einschränkend festgestellt werden, dass eben nicht immer sicher vorherzusagen ist, dass die 12-Jahr-Molaren nicht betroffen sind [29]. Der empfohlene Extraktionszeitraum mit 8,5 bis 9 Jahren (dentales Alter) liegt allerdings weit vor deren Durchbruch und somit beginnt schlimmstenfalls das Problem der Restaurationen dann erneut.

Das von der EAPD publizierte Positionspapier [26] endet mit den Worten „Ideale Behandlungsoptionen sind gegebenenfalls nicht verfügbar und alternative Behandlungspläne werden notwendig.“ Dies spiegelt deutlich die bisher nur wenig verfügbare Evidenz in Bezug auf die Behandlung dieser Erkrankung wie-

der und zeigt auch auf, wie dringend notwendig sowohl Grundlagen – als auch klinische Forschung benötigt werden.

Fazit

Das Beispiel der Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation zeigt sehr deutlich, wie schwierig es ist, eine – wahrscheinlich – neue Erkrankung zu untersuchen und zu erfassen. Es gilt, den richtigen Ansatz für das Studiendesign auszuwählen, informative Kohorten zu identifizieren, Ergebnisse zu reproduzieren und eine wirkliche Ursache zu finden. Bei allen Untersuchungen, die es zu Schmelzhypomineralisationen und der MIH in-zwischen gibt, fehlt noch immer der richtungsweisende Ansatz. Bisher findet

sich ein Konglomerat an Korrelationen, das oft eher verwirrend als hilfreich ist. Dies gilt es auch, den betroffenen Familien zu kommunizieren. Gegenwärtig steht für den zahnärztlichen Alltag sicherlich die Therapie im Vordergrund. Dennoch wäre ein Erfolg in der Suche nach Ätiologie und Pathogenese für alle Beteiligten wünschenswert, gerade vor dem Hintergrund, dass es sich hierbei nicht um eine sog. seltene Erkrankung handelt. DZZ

Interessenkonflikt: Dr. *Stefanie Feierabend* wird seit 2013 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft innerhalb eines Projektes zu den genetischen Grundlagen der MIH gefördert (DFG FE 1396/1–1).

S. *Feierabend*, Freiburg;
S. *Gerhardt-Szép*, Frankfurt

Literatur

- Alaluusua S, Lukinmaa PL, Vartiainen T, Partanen M, Torppa J, Tuomisto J: Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth. *Environ Toxicol Pharmacol* 1996;1:193–197
- Alaluusua S, Lukinmaa PL, Koskimies M et al.: Developmental dental defects associated with long breast feeding. *Eur J Oral Sci* 1996;104:493–497
- Alaluusua S: Amoxicillin may be a cause of enamel hypomineralization. [In Finnish] *Duodecim* 2006;122:491–492
- Alaluusua S, Lukinmaa PL: Developmental dental toxicity of dioxin and related compounds – a review. *Int Dent J* 2006;56:323–331
- Alaluusua S: Aetiology of molar-incisor hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010;11: 53–58
- Baroni C, Marchionni S: MIH supplementation strategies: prospective clinical and laboratory trial. *J Dent Res* 2011;90:371–376
- Blech J: Zähne wie Kreide. *Der Spiegel* 2013;49:132
- Bundesamt für Risikobewertung; URL <http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_bisphenol_a_in_verbrauchernahen_produkten-7195.html> (abgerufen am 15.12.2013)
- Crombie F, Manton D, Kilpatrick N: Aetiology of molar-incisor-hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent* 2009;19:73–83
- Elfrink ME, ten Cate JM, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, Veerkamp JS: Deciduous molar hypomineralization and molar incisor hypomineralization. *J Dent Res* 2012;91:551–555
- Fagrell TG, Ludvigsson J, Ullbro C, Lundin SA, Koch G: Aetiology of severe demarcated enamel opacities – an evaluation based on prospective medical and social data from 17,000 children. *Swed Dent J* 2011;35:57–67
- Gaardmand E, Poulsen S, Haubek D: Pilot study of minimally invasive cast adhesive copings for early restoration of hypomineralised first permanent molars with post-eruptive breakdown. *Eur Arch Paediatr Dent* 2013;14:35–39
- Ghanim A, Manton D, Bailey D, Marino R, Morgan M: Risk factors in the occurrence of molar-incisor-hypomineralization amongst a group of Iraqi children. *Int J Paediatr Dent* 2012;23: 197–206
- Hochberg Z, Feil R, Constanca M et al.: Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocr Rev* 2011;32:159–224
- Jälevik B, Norén JG: Enamel hypomineralization of first permanent molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int J Paediatr Dent* 2000;10:278–289
- Jälevik B, Norén JG, Klingberg G, Barregard L: Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Eur J Oral Sci* 2001; 190:230–234
- Jälevik B, Klingberg G: Treatment outcomes and dental anxiety in 18-year-olds with MIH, comparisons with healthy controls – a longitudinal study. *Int J Paediatr Dent* 2012;22:85–91
- Jedeon K, De la Dure-Molla M, Brookes SJ et al.: Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. *Am J Pathol* 2013;183:108–118
- Jeremias F, Koruyucu M, Küchler EC: Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol* 2013;58:1434–1442
- Koch G, Hallonsten AL, Ludvigsson N, Hansson BO, Holst A, Ullbro C: Epidemiologic study of idiopathic enamel hypomineralization in permanent teeth of Swedish children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15:279–285
- Kühnisch J, Thiering E, Heitmüller D et al.: The GINI-10 plus study group; The LISA-10 plus study group (2013) Genome-wide association study (GWAS) for molar-incisor hypomineralization (MIH). *Clin Oral Investig* [Epub ahead of print]
- Kuscu OO, Sandalli N, Dikmen S et al.: Association of amoxicillin use and molar incisor hypomineralization in piglets: visual and mineral density evaluation *Arch Oral Biol* 2013;58: 1422–1433
- Laisi S, Ess A, Sahlberg C, Arvio P, Lukinmaa PL, Alaluusua S: Molar-incisor-hypomineralisation and dioxins: new findings. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9:224–227
- Laisi S, Ess A, Sahlberg C, Arvio P, Lukinmaa PL, Alaluusua S: Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *J Dent Res* 2009;88:132–136
- Lygidakis NA, Dimou G, Marinou D: A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008;9:207–217
- Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid J: Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-in-

- cisor-hypomineralisation (MIH): an EPAD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010;11:75–81
27. Ogden AR, Pinhasi R, White WJ: Nothing new under the heavens: MIH in the past? *Eur Arch Paediatr Dent* 2008;9:166–171
 28. Petrou MA: Prevalence of Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH) among German school children at four cities in Germany: an epidemiological study. Dissertation, 2013
 29. Petrou MA, Splieth: Hypomineralisationen in der bleibenden Dentition – ein Fallbericht. *Oralprophylaxe Kinderzahnheilkd* 2013;35:127–131
 30. Phipps KR: No evidence to support the claim that amoxicillin causes molar-incisor hypomineralization. *J Evid Based Dent Pract* 2010;10:112–114
 31. Sloboda DM, Beedle AS, Cupido CL, Gluckman PD, Vickers MH: Impaired perinatal growth and longevity: a life history perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2009;6987490 (Article ID) doi:10.1155/2009/608740
 32. Souza JF, Costa-Silva CM, Jeremias F, Santos-Pinto L, Zuanon AC, Cordeiro RC: Molar Incisor hypomineralisation: Possible aetiological factors in children from urban and rural areas. *Eur Arch Paediatr Dent* 2012;13:164–170
 33. Sydsjö G: Long-term consequences of non-optimal birth characteristics. *Am J Reprod Immunol* 2011;66(Suppl.1): 81–87
 34. Ulaszewska MM, Zuccato E, Davioli E: PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in human milk and estimation of infants' daily intake: a review. *Chemosphere* 2011;83:774–782
 35. van Amerongen WE, Kreulen CM: Cheese molars: a pilot study of the aetiology of hypocalcifications in first permanent molars. *ASDC J Dent Child* 1995;62:266–269
 36. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S: Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res* 2001;35:390–391
 37. Weerheijm KL: Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dent Update* 2004;31:9–12
 38. Whatling R, Fearne JM: Molar incisor hypomineralization. A study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent* 2008;18:155–162
 39. William V, Messer LB, Burrow MF: Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatr Dent* 2006;28: 224–232
 40. Wittsiepe J, Fürst P, Schrey P et al.: PCDD/F and dioxin-like PCB in human blood and milk from German mothers. *Chemosphere* 2007;67:S286–294