

## ABSTRACT

**MOLAR INCISIV HYPOMINERALISATION (MIH)****– EN OPDATERING**

**FORMÅL** – Opdatering af læserens viden om MIH.

**METODE** – Gennemgang af artikler om diagnostik, den afficerede emaljes histomorfologiske og biokemiske egenskaber, tilsvarende læsioner i anden primære molar og deres sammenhæng med forstyrrelser i det permanente tandsæt, ætiologi, konsekvenser som smerte og caries, behandling samt MIH's indvirken på patienter med tandlægeskræk og forringet livskvalitet (Oral Health Quality of Life, OHQoL) som følge heraf.

**RESULTATER** – Den globale prævalens af MIH er beregnet til 14,2 %. Der er påvist tilsvarende forstyrrelser på anden primære molar og på kusptoppene på de permanente molarer.

Emaljens mikrostruktur, mekaniske egenskaber og kemiske sammensætning er ens hos første permanente molarer og primære molarer, der er ekstraheret pga. kraftige MIH-læsioner med sammenbrud. Ætiologien er ikke afklaret. Flere systemiske og genetiske og/eller epigenetiske faktorer, som agerer synergistisk eller additivt, kan knyttes til MIH, og det tyder på en multifaktoriel ætiologisk model.

Seksårstænder med mineralisationsforstyrrelser er problematiske for de børn, der rammes. Tænderne isner allerede ved frembruddet, det er pinefuldt og vanskeligt at børste dem og at indtage mad og drikke, hvilket påvirker barnets livskvalitet og velbefindende.

**KONKLUSION** – MIH har store konsekvenser i form af smerte, caries, hyppige behandlinger samt æstetiske problemer. Der mangler langtidsundersøgelser af forskellige behandlinger, og der er kun få og mangelfulde studier om de ramte børns erfaringer.

**EMNEORD**

Tooth abnormalities | developmental defects of enamel | dental enamel hypomineralization | molar hypomineralization



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

**BIRGITTA JÄLEVIK**

birgitta.jalevik@gu.se

# Molar incisiv hypomineralisation

## – en opdatering

**BIRGITTA JÄLEVIK**, docent, specialisttandläkare, ph.d., Avdelningen för Pedodonti, Odontologiska Institutionen, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet, Göteborg, Sverige

► Accepteret til publikation den 13. februar 2023

[Online før print]

**SLUTNINGEN AF 1970'ERNE** blev tandlæger i Sverige opmærksomme på nyfrembrudte seksårstænder med opake hvid- eller gulbrune pletter i emaljen, der ofte sås sammen med posteruptiv hårdtvævsdestruktion. I mange tilfælde var der også opake pletter på de permanente incisivener. Tænderne isnede og gjorde ondt, især når emaljen var destrueret, og de var desuden svære at behandle og svære at bedøve. Tandlægerne blev opfordret til at indrapportere tilfældene til Socialstyrelsen (Sveriges sundhedsstyrelse) sammen med anamnesticke oplysninger om både barnet og moderen. Man kunne ikke finde nogen årsagssammenhæng (1).

Denne type af emaljeudviklingsforstyrrelser blev første gang beskrevet i et svensk prævalensstudie over børn, som var født mellem 1966 og 1977. Man fandt, at 4,4-15,4 % i seks forskellige alderskohorter havde mindst én permanent førstemolar med mineralisationsforstyrrelse (FPM) (2).

Børn med svært angrebne FPM vedblev at være en udfordring for tandlægerne. Tænderne var svære at bedøve og restaurere; det var for det meste amalgam, der var til rådighed som fyldningsmateriale.

I sidste halvdel af 1990'erne påbegyndte man et forskningsprojekt med det formål at udrede denne hidtil ukendte tilstand (3). Ved en kongres i Bergen i år 2000 præsenterede forskere fra Finland, Holland og Sverige tre studier angående mineraliseringsforstyrrelser i seksårstænder. Man blev hurtigt enige om, studierne beskrev den samme tilstand, men med forskellige betegnelser. For at råde bod på begrebsforvirringen besluttede man at foreslå betegnelsen Molar Incisor Hypomineralization (MIH) og enedes om følgende definition: systemisk forårsagede velafgrænsede opaciteter, som rammer 1-4 af de første permanente molarer, ofte i kombination med de permanente incisivener (4).

Siden da er mængden af artikler om forskellige aspekter af MIH vokset konstant. I PubMed giver søgeordet MIH mere end 1.260 hits. Artiklerne beskriver forskellige aspekter af MIH såsom prævalens/diagnostik, den afficerede emaljes histomorfologiske og biokemiske egenskaber, lignende læsioner i primære førstemolarer og deres sammenhæng med læsioner i det permanente tandsæt, ætiologi, sammenhæng mellem MIH og caries, MIH's indflydelse på patienter med tandlægeskræk samt forringet livskvalitet (Oral Health Quality of Life, (OHQoL) som følge heraf. Der er også publiceret mange oversigtsartikler om forskellige aspekter af MIH. Selvom vores indsigt i tilstanden således er betydeligt forøget i løbet af de seneste 20 år, er der stadig huller i vores viden, og ætiologien er endnu ikke fuldt udredt. MIH ses i dag ikke bare som en systemisk forårsaget emaljedefekt, men snarere som et potentielt sundhedsproblem med kompleks ætiologi (5).

#### DEFINITION AF MIH

Klinisk udviser emaljen på de nyfrembrudte seksårstænder (FPM) velafgrænsede hvide til gulbrune opake pletter, ofte i

kombination med posteruptivt sammenbrud af porøs emalje (Fig. 1) og hyppigt sammen med velafgrænsede opaciteter på en eller flere af de permanente incisivener (Fig. 2). De afficere- ▶

#### Opaciteter - incisivener



**Fig. 2.** Velafgrænsede opaciteter på overkæbeincisivener i forbindelse med MIH (12-årig dreng).

**Fig. 2.** Demarcated opacities upper incisors related to MIH (12-year-old boy).

#### Molar incisiv hypomineralisation



**Fig. 1.** 8-årig pige med MIH i forskellige grader. **A.** Let MIH. **B.** Moderat MIH. **C.** Intakt tand. **D.** Svær MIH.

**Fig. 1.** 8-year-old girl with different degrees of MIH. **A.** Mild MIH. **B.** Moderate MIH. **C.** Intact tooth. **D.** Severe MIH.

rede tænder er meget følsomme for luftspray, kold eller varm mad og mekaniske påvirkninger som fx tandbørstning, især hvis emaljen er destrueret. En kraftigt afficeret emalje, som braser sammen pga. tyggetrykket, kan blotlægge dentinen (4,6). Substantabet i emaljen skyldes en kvalitativ emaljeformandring (hypomineralisation), som ikke må forveksles med en kvantitativ forandring (hypoplasi), hvor emaljen er normalt mineraliseret.

De velafgrænsede opaciteter må heller ikke forveksles med de diffuse opaciteter, som er typiske for fluorose.

### MIH-INDEX

Der er udarbejdet flere indices til definition af emaljeudviklingsforstyrrelser.

### mDDE index

Ifølge det modificerede DDE-index, (mDDE index, FDI 1993) kan MIH defineres som en systemisk forårsaget kvalitativ forstyrrelse af emaljens mineralisering, som afficerer 1-4 af de første permanente molarer (7). De permanente inciserer kan ofte afficerer samtidigt.

### EAPD 2003 index

EAPD-seminaret i Athen 2003 vedtog følgende undersøgelseskriterier for fremtidige epidemiologiske studier (6).

- Første permanente molarer og incisiverne (12 indekstænder) undersøges
- MIH-vurderingen foretages på fugtige tænder efter rengøring
- Otteårsalderen er det bedste tidspunkt for undersøgelsen
- Hver enkelt tand bedømmes med hensyn til forekomst af velafgrænsede opaciteter, posteruptiv destruktion, atypiske fyldninger eller ekstraktion pga. MIH.

Et hollandsk studie har senere påvist forekomst af defekter, der minder om MIH, i anden primære molar og benævnt dem HSPM (Hypomineralized Second Primary Molar) (8).

### Ghamin 2015

Et nyere MIH/HSPM index er blevet udarbejdet med henblik på diagnosticering af MIH/HSPM. Til forskel fra tidligere kriterier og indices kombinerer dette indeks principperne fra EAPD's vurderingskriterier og mDDE-index for at graduere den kliniske status, hvor stor en del af overfladen der er afficeret, samt andre defekter, der kan sammenlignes med MIH. Det nye indeks tilstræber at mindske risikoen for fejldiagnostik af MIH/HSPM og at kunne anvendes på forskellige alderstrin, og det består af to typer af informationsindsamling, en kortere oversigtspræget og en mere omfattende, som tænkes anvendt ved longitudinelle prospektive studier, hvor man kan undersøge ætiologiske faktorer bag de velafgrænsede opaciteter i relation til læsionernes udbredelse (9).

Reproducerbarheden og validiteten for dette værktøj i forbindelse med diagnostik af MIH er blevet testet og fundet tilfredsstillende (10).

### HISTOMORFOLOGI

Emaljens mikrostruktur, mekaniske egenskaber og kemiske sammensætning er studeret *in vitro* på FPM, som er ekstraheret pga.

svær MIH, og sammenlignet med intakt emalje. En systematisk oversigtsartikel med 23 inkluderede artikler konkluderede, at der ved MIH var beskrevet reduceret hårdhed og elasticitet, forøget porøsitet, forøget indhold af protein, kulstof og karbonat samt mindre tæt pakkede emaljeprismer end ved normal emalje. Dette tyder på, at MIH er en specifik forstyrrelse (11).

De strukturelle og biokemiske karakteristika, som er registreret i studier af MIH-emalje, er også påvist ved HSPM-emalje (12).

Alle histologisk undersøgte tænder er ekstraheret pga. svære forstyrrelser, og man kan derfor ikke konkludere, at alle tænder med velafgrænsede opaciteter har samme forstyrrelse, især ikke hvis der kun er lette forandringer uden destruktion.

### FOREKOMST - PRÆVALENS

Der er publiceret flere studier og sågar også systematiske oversigtsartikler angående MIH-prævalensen forskellige steder i verden. Den globale prævalens er beregnet til 14,2 % (13); men variationen er betydelig (0-40 %). Det er vanskeligt at sammenligne studierne pga. varierende indices og kriterier, forskellige undersøgelsesmetodikker og registreringer samt varierende aldersgrupper (14).

Det har vist sig, at også andre tænder end FPM, HSPM og permanente inciserer kan udvise velafgrænsede opaciteter i forbindelse med MIH. Et brasiliansk studie har fundet, at hypomineralisation af emaljen på anden primære molar og/eller hjørnetandens spids kunne være forvarsel om MIH (15). Et norsk studie har vist, at 22,8 % af børn og unge med konstateret MIH også havde hypomineralisation på spidsen af mindst én permanent hjørnetand, hvilket kun 1,6 % af dem uden MIH havde (16). Garot et al. (2018) viste i en systematisk oversigt, at HSPM, også i mild form, var et forvarsel om MIH (17).

Første permanente molarer, inciserer og hjørnetænder incisalt mineraliseres i samme tidsinterval (18). At netop disse tænder og flader afficerer ved MIH, tyder på en systemisk forstyrrelse i et specifikt tidsrum. Det er derfor rimeligt at antage, at disse defekter har samme årsag.

Lignende velafgrænsede opaciteter i lettere grad uden substantab, men undertiden i kombination med MIH, er også påvist på anden permanente molar og præmolarer. I et svensk studie om børn/unge, som i et tidligere epidemiologisk studie opfyldte kriterierne for MIH, viste det sig tre år senere, når flere permanente tænder var erupteret, at en fjerdedel af børnene, alle med lette grader af MIH, også var ramt af en anden type af emaljeudviklingsdefekt. Disse tænder kunne udvise diffuse eller velafgrænsede opaciteter og i enkelte tilfælde hypoplasier. Fundene tyder på, at de, der kun havde lette defekter, kan være blevet fejldiagnosticeret i det primære studie (19). Et epidemiologisk studie af 13-16-årige i Colombia viste, at hypomineralisation først og fremmest ramte første permanente molar, og at lette defekter i anden permanente molar hyppigere sås hos patienter med svær MIH (20).

I et prævalensstudie af græske 14-årige kunne man ligeledes konstatere, at hypomineraliseret emalje i andre tænder end første permanente molar forekom signifikant mere hyppigt hos børn med MIH (21).

Disse fund tyder på, at der kan være en sammenhæng mellem MIH og emaljeforstyrrelse i andre tænder; men man ved ikke, om det er samme slags forstyrrelse. Det kan også afspejle en disposition for emaljeudviklingsforstyrrelser.

## ÆTIOLOGI

Trods 20 års studier og et større antal oversigtsartikler er årsagen til MIH stadig ikke afklaret. Det kliniske billede med begrænsede og asymmetriske skader tyder på systemisk årsag til en forstyrrelse i amelogenesis, sandsynligvis i emaljens tidlige modningsfase eller i den sene sekretionsfase.

Den forstyrrede amelogenesis beror tilsyneladende på multifaktorielle og systemiske faktorer såsom akut eller kronisk sygdom og/eller eksponering for fx miljøgifte i sidste trimester eller barnets tre første leveår, perinatale faktorer som præmaturitet, lav fødselsvægt og iltmangel, øvre luftvejsinfektioner, forstyrrelser i calcium- og fosfatmetabolismen, hyppige børnesygdomme, antibiotika og forlænget amning (22).

Garot et al. 2021 konkluderer, at flere systemiske og genetiske og/eller epigenetiske faktorer, som agerer synergistisk eller additivt, kan knyttes til MIH, hvilket tyder på en multifaktoriel ætiologisk model. Peri- og postnatale ætiologiske faktorer forøger formentlig risikoen for MIH i samspil med prænatale faktorer (23).

## KONSEKVENSER

### Smerte

Seksårstænder med mineralisationsforstyrrelser skaber store problemer for de ramte børn. Tænderne isner allerede, når de begynder at bryde frem, hvilket medfører, at det er pinefuldt og vanskeligt at børste dem. Smerten gør det også svært at spise og drikke, uden at det isner, og det påvirker barnets livskvalitet og velbefindende (24).

### Emaljedestruktion og caries

Ca. en tredjedel af de afficerede tænder har så porøs emalje, at den braser sammen ved tyggetrykket, så snart tanden kommer i okklusion. Dette medfører problemer ved tandbørstning samt hurtigt accelererende cariesangreb (25,26). Tandens er typisk vanskelig at bedøve pga. inflammation i pulpavævet (27,28), og den er også svær at restaurere pga. atypiske kaviteter og suboptimal bonding til porøs emalje (29). Konsekvensen er, at fyldninger hyppigt må omlaves eller udskiftes. Et studie har vist, at børn med svær MIH allerede i niårsalderen havde fået fyldningsterapi i seksårstænderne ni gange så ofte som en kontrolgruppe. De ramte børn udviklede desuden ofte tandlægeskræk (30).

### Æstetik

Pletter og misfarvninger på fortænderne påvirker også de ramte børns selvværd og livskvalitet (31,32). De undgår at smile og le uden at holde hånden for munden. Forældrene er heller ikke glade for de uskønne tænder (33).

## BEHANDLING

Det er vigtigt, at tandplejen tager hånd om de ramte børn, så snart MIH er konstateret, for at forebygge problemer. Forældre-

## Klinisk relevans

**Børn med mineralisationsforstyrrelser i seksårstænderne lider under betydelige smerter og udgør en stor udfordring for tandlægerne. De har isninger i tænderne, når de spiser og børster tænder. Tænderne er svære at bedøve og behandle. God viden om tilstanden, tidlig diagnose, hyppige kontrolbesøg og en empatisk tilgang er væsentlige faktorer, som kan gøre tandplejen i stand til at tage sig optimalt af disse hårdt ramte børn.**

ne skal instrueres i skånsom, men omhyggelig rengøring af tænderne for at mindske problemet med isninger og cariesrisiko.

### Isninger

Fluorlakering hver tredje måned har vist god effekt for remineralisering og dermed mindre følsomhed, og det samme gælder daglig brug af CPP-ACP-creme (Tooth Mousse) i hjemmet i seks måneder (34). En desensibiliserende tandpasta, der indeholder 8 % arginin og calciumcarbonat med 1.450 ppm fluorid, har også vist sig at kunne reducere hypersensibiliteten (35).

### Analgesi

Hvis der er problemer med at få tilfredsstillende analgesi under behandlingen, anbefales præmedicinering med analgetika, paracetamol eller ibuprofen. Seding med lattergas under behandlingen kan også bidrage til opnåelse af optimal analgesi.

### Molarer

#### Restaurering

En forsegling af de hypersensitive MIH-ramte molarers emalje med kompositmateriale eller adhæsivt glasionomer (fx Fuji triage) har givet en signifikant forbedring af OHRQoL både umiddelbart og tre uger efter behandlingen (36). Hvis hårdtvævsdestruktionerne er så omfattende, at fyldningsterapi er påkrævet, skal man tilstræbe at fremstille en optimal fyldning allerede i første behandlingsseance for at undgå idelige omlavninger. Det indebærer, at man om muligt skal fjerne al porøs emalje (Fig. 3) og restaurere med komposit. Hvis emaljeskaderne er så omfattende, at dette ikke er muligt, fylder man med glasionomercement for at få en kemisk binding til resterende porøs emalje. Smertefri behandling er en absolut forudsætning for et godt resultat.

Præformerede stålkrøner giver et holdbart resultat ved svært afficerede FPM (Fig. 4) og lindrer desuden hypersensibiliteten og bibeholder tandens struktur og okklusion (37,38). Det bedste resultat opnås med lidt præparation af tanden approksimalt og okklusalt samt ortodontisk separation inden behandlingen (39).

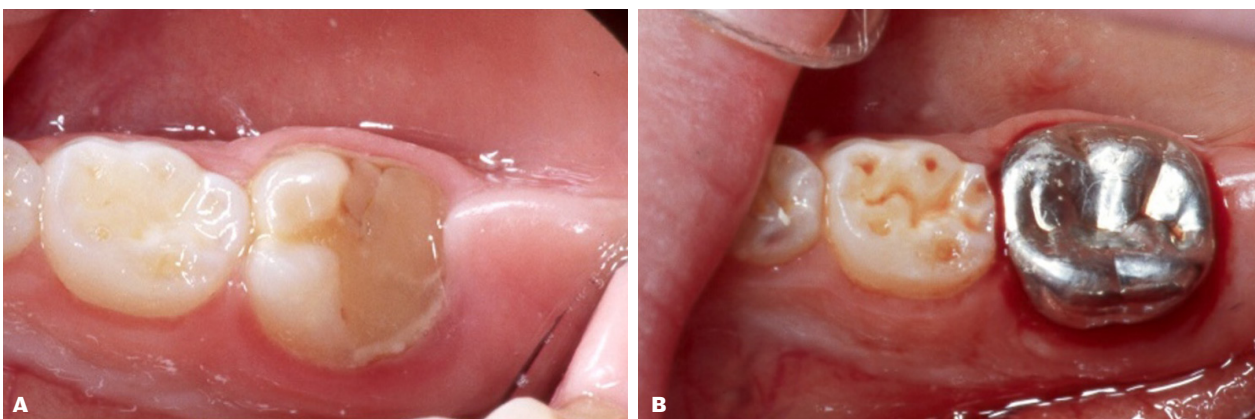
Laboratoriefremstillede indirekte restaureringer har også vist sig at give varigt gode resultater ved MIH-ramte FPM. Tre typer af indlæg er blevet undersøgt: metallegeringer, indirekte kompositter og porcelænsindlæg. De er alle holdbare, men har forskellige fordele (39-41). ▶

## Fyldningsterapi



**Fig. 3. A.** MIH med posteruptiv hårdtvævsdestruktion og caries. **B.** Al porøs emalje skal fjernes for at opnå tilfredsstillende bonding af komposit fyldning.  
**Fig. 3. A.** MIH with post-eruptive disintegration and caries. **B.** All porous enamel is removed for bonding of composites to work.

## Stålkrone



**Fig. 4. A.** Mislykket fyldning i FPM med svær MIH. **B.** Restaureret med en stålkrone.  
**Fig. 4. A.** Failed restoration of FPM with severe MIH. **B.** Stainless steel crown restoration.

### Ekstraktion

I alvorlige tilfælde med omfattende destruktions og pulpanære cariesangreb bør man, ikke mindst af hensyn til patientens velbefindende, overveje ekstraktion (42). Ekstraktion er det bedste alternativ i disse situationer (39); men fuldstændig spontan lukning af mellemrummet kan ikke garanteres, heller ikke hvis indgrebet foretages i det optimale tidsrum, som er 8-10-årsalderen (43). God lukning opnås oftest ved ekstraktion af FPM i overkæben, mens man i underkæben kan se huller i tandrækken og kippede nabotænder efter ekstraktionen,

især hvis patienten er 12 år eller ældre. Det gavner også resultatet, hvis man foretager ekstraktionen, inden frembrud af anden permanent molar, og hvis der er anlæg til en tredje molar.

### Incisiver

Pletter facials på overkæbens incisiver opleves som skæmmende, især når de ses hos unge mennesker. Udover MIH kan tilstanden skyldes en hypomineralisation som følge af fx forhøjet fluoridindtag eller traume mod mælkætænderne under de permanente tænders mineralisering. Caries og forskellige

genetiske afvigelser kan også medføre misfarvning af emaljen. Misfarvningerne kan have en stor negativ indvirkning på børn og unge (44), og en behandling kan forbedre unge patienters livskvalitet (OHQoL) (32).

Der er meget få studier, som fokuserer på behandling af incisiver med MIH, og resultaterne er varierende. Mikroabrasion, blegning og resininfiltration er eksempler på noninvasive, alternative metoder til behandling af områder med misfarvet hypomineraliseret emalje; men der mangler videnskabelig dokumentation for disse metoder ved behandling af MIH, eftersom overfladen er normalt mineraliseret, og den porøse emalje, som er årsag til misfarvningen, ligger dybere, tæt på emaljedentingrænsen.

Ekstern blegning med brintoverilte kan anvendes på unge for at camouflere hvide opaciteter ved at gøre alle tænder hvidere. EU-Kommissionen har imidlertid indført restriktioner for tandblegning på unge personer (45). Et andet alternativ kan være at dække misfarvningen med komposit eller en porcelænsfacade.

## SAMMENFATNING

Der er publiceret et stort antal studier om MIH's prævalens og mulige ætologi. MIH er beskrevet i mange af verdens lande. Der er færre og mindre omfattende studier om behandling og konsekvenser for de ramte børn, så vores viden er stadig mangelfuld.

Den globale prævalens er beregnet til 14 %. Det er især første permanente molare og incisiver, der rammes, men der er beskrevet lignende defekter på anden primære molare og på spidsen af hjørnetænderne.

Ætologien er ikke afklaret trods et stort antal studier. En hypotese er, at flere systemiske og genetiske og/eller epigenetiske faktorer, som agerer synergistisk eller additivt, er knyttet til MIH.

Svære tilfælde af MIH medfører store konsekvenser for de ramte børn i form af smerte, caries, hyppige omlavninger af fyldninger samt æstetiske problemer. Der mangler longitudinelle studier af de forskellige behandlinger, og de ramte børns erfaringer er ligeledes dårligt belyst. ♦

## ABSTRACT (ENGLISH)

### MOLAR-INCISOR-HYPOMINERALIZATION (MIH) -AN UPDATE

**PURPOSE** - To update the state of knowledge about MIH affecting the first permanent first molars (FPM) mainly.

**METHOD** - Review of the current research describing different aspects of MIH. Studies regarding diagnostic and prevalence, structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralisation-affected enamel, similar disorders in second primary molars and their relation to mineralization defects in the permanent teeth, etiology, consequences as pain, caries, behavior management problems, dental fear and anxiety (DFA) and impaired Oral Health Quality of Life (OHQoL) as a consequence have been reviewed.

**RESULTS** The global prevalence of MIH has been estimated to 14.2 %. Similar defects in the tip of permanent canines and second primary molars have been reported.

The microstructure, mechanical properties chemical composition in enamel from first permanent molars and second primary molars extracted as a consequence of severe enamel hypomineralization and disintegration are similar.

The etiology is still obscure. Some systemic and genetic and/or epigenetic factors acting synergistically or additively are associated to MIH indicate a multifactorial model.

First permanent molars with MIH are problematic for the affected children. From eruption, the teeth cause shooting pain. Brushing teeth is painful and caries risk is raised. Also eating and drinking is uncomfortable and influence the well-being and quality of life.

**CONCLUSION** - MIH leads to pain, caries, repeated treatments and aesthetic problems. Long term follow ups of various treatments are missing. Studies of the experience of the affected children are few and insufficient.

## LITTERATUR

1. Forsman B. Mineraliseringsstörningar av speciell typ. Tandläkartidningen 1979;71:1482-3.
2. Koch G, Hallonsten AL, Ludvigsson N et al. Epidemiologic study of idiopathic enamel hypomineralization in permanent teeth of Swedish children. Community Dent Oral Epidemiol 1987;15:279-85.
3. Jälevik B. Enamel hypomineralization in permanent first molars. A clinical, histo-morphological and biochemical study. Swed Dent J Supp 2001;149:1-86.
4. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. Caries Res 2001;35:390-1.
5. Bussaneli DG, Vieira AR, Santos-Pinto L et al. Molar-incisor hypomineralisation: an updated view for aetiology 20 years later. Eur Arch Paediatr Dent 2022;23:193-8.
6. Weerheijm KL, Duggal M, Mejare I et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. Eur J Paediatr Dent 2003;4:110-3.

7. FDI COMMISSION ON ORAL HEALTH, RESEARCH AND EPIDEMIOLOGY. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). *Int Dent J* 1992;42:411-26.
8. Elfrink ME, Schuller AA, Weerheijm KL et al. Hypomineralized second primary molars: prevalence data in Dutch 5-year-olds. *Caries Res* 2008;42:282-5.
9. Ghanim A, Elfrink M, Weerheijm K et al. A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent* 2015;16:235-46.
10. Ghanim A, Silva MJ, Elfrink MEC et al. Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *Eur Arch Paediatr Dent* 2017;18:225-42.
11. Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F et al. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Arch Oral Biol* 2017;83:272-81.
12. Alifakioti E, Arhakis A, Oikonomidis S et al. Structural and chemical enamel characteristics of hypomineralised second primary molars. *Eur Arch Paediatr Dent* 2021;22:361-6.
13. Zhao D, Dong B, Yu D et al. The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. *Int J Paediatr Dent* 2018;28:170-9.
14. Jälevik B. Prevalence and diagnosis of molar-incisor-hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010;11:59-64.
15. da Silva Figueiredo Sé MJ, Ribeiro APD, Dos Santos-Pinto LAM et al. Are hypomineralized primary molars and canines associated with molar-incisor hypomineralization? *Pediatr Dent* 2017;39:445-9.
16. Schmalfluss A, Stenhagen KR, Tveit AB et al. Canines are affected in 16-year-olds with molar-incisor hypomineralisation (MIH): an epidemiological study based on the Tromsø study: "Fit Futures". *Eur Arch Paediatr Dent* 2016;17:107-13.
17. Garot E, Denis A, Delbos Y et al. Are hypomineralised lesions on second primary molars (HSPM) a predictive sign of molar incisor hypomineralisation (MIH)? A systematic review and a meta-analysis. *J Dent* 2018;72:8-13.
18. Schour I, Massler M. The development of human dentition. *J Am Dent Assoc* 1941;28:1153-60.
19. Jälevik B, Szogyarto-Matei A, Robertson A. Difficulties in identifying developmental defects of the enamel: a BITA study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2019;20:481-8.
20. de Farias AL, Rojas-Gualdrón DF, Giroto Bussaneli D et al. Does molar-incisor hypomineralization (MIH) affect only permanent first molars and incisors? New observations on permanent second molars. *Int J Paediatr Dent* 2022;32:1-10.
21. Kevrekidou A, Kosma I, Kotsanos I et al. Enamel opacities in all other than molar incisor hypomineralisation index teeth of adolescents. *Int J Paediatr Dent* 2021;3:270-7.
22. Almualllem Z, Busuttill-Naudi A. Molar incisor hypomineralisation (MIH) – an overview. *Br Dent J* 2018. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.814 [Online ahead of print].
23. Garot E, Rouas P, Somani C et al. An update of the aetiological factors involved in molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent* 2022;23:23-38.
24. Jälevik B, Sabel N, Robertson A. Can molar incisor hypomineralization cause dental fear and anxiety or influence the oral health-related quality of life in children and adolescents? – a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2022;23:65-78.
25. Jeremias F, de Souza JF, Silva CM et al. Dental caries experience and molar-incisor hypomineralization. *Acta Odontol Scand* 2013;71:870-6.
26. Americano GC, Jacobsen PE, Soviero VM et al. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *Int J Paediatr Dent* 2017;27:11-21.
27. Rodd HD, Boissonade FM, Day PF. Pulpal status of hypomineralized permanent molars. *Pediatr Dent* 2007;29:514-20.
28. Raposo F, de Carvalho Rodrigues AC, Lia EN et al. Prevalence of hypersensitivity in teeth affected by molar-incisor hypomineralization (MIH). *Caries Res* 2019;53:424-30.
29. Krämer N, Bui Khac NN, Lücker S et al. Bonding strategies for MIH-affected enamel and dentin. *Dent Mater* 2018;34:331-40.
30. Jälevik B, Klingberg GA. Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars. *Int J Paediatr Dent* 2002;12:24-32.
31. Dantas-Neta NB, Moura LF, Cruz PF et al. Impact of molar-incisor hypomineralization on oral health-related quality of life in schoolchildren. *Braz Oral Res* 2016;30:e117.
32. Hasmun N, Lawson J, Vettore MV et al. Change in oral health-related quality of life following minimally invasive aesthetic treatment for children with molar incisor hypomineralisation: a prospective study. *Dent J (Basel)* 2018;6:61.
33. Leal SC, Oliveira TRM, Ribeiro APD. Do parents and children perceive molar-incisor hypomineralization as an oral health problem? *Int J Paediatr Dent* 2017;27:372-9.
34. Kumar A, Goyal A, Gauba K et al. An evaluation of remineralised MIH using CPP-ACP and fluoride varnish: An in-situ and in-vitro study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2022;23:79-87.
35. Bekes K, Heinzelmann K, Lettner S et al. Efficacy of desensitizing products containing 8% arginine and calcium carbonate for hypersensitivity relief in MIH-affected molars: an 8-week clinical study. *Clin Oral Investig* 2017;21:2311-7.
36. Bekes K, Amend S, Priller J et al. Hypersensitivity relief of MIH-affected molars using two sealing techniques: a 12-week follow-up. *Clin Oral Investig* 2022;26:1879-88.
37. de Farias AL, Rojas-Gualdrón DF, Mejía JD et al. Survival of stainless-steel crowns and composite resin restorations in molars affected by molar-incisor hypomineralization (MIH). *Int J Paediatr Dent* 2022;32:240-50.
38. Kotsanos N, Kaklamanos EG, Arapostathis K. Treatment management of first permanent molars in children with molar-incisor hypomineralisation. *Eur J Paediatr Dent* 2005;6:179-84.
39. Lygidakis NA, Garot E, Somani E et al. Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-incisor-hypomineralisation (MIH): an updated European Academy of Paediatric Dentistry policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2022;23:3-21.
40. 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;14:35-9.
41. Dhareula A, Goyal A, Gauba K et al. A clinical and radiographic investigation comparing the efficacy of cast metal and indirect resin onlays in rehabilitation of permanent first molars affected with severe molar incisor hypomineralisation (MIH): a 36-month randomised controlled clinical trial. *Eur Arch Paediatr Dent* 2019;20:489-500.
42. 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.
43. Thilander B, Skagius S. Othodontic sequelae of extraction of permanent first molars. A longitudinal study. *Rep Congr Eur Orthod Soc* 1970;429-42.
44. Rodd HD, Graham A, Tajmeir N et al. Molar incisor hypomineralisation: current knowledge and practice. *Int Dent J* 2021;71:285-91.
45. Griffiths F, Parekh S. Is it time to reconsider the use of vital teeth bleaching in children and adolescents in Europe? *Eur Arch Paediatr Dent* 2021;22:759-63.