

# Aggenesis of second premolars and delayed dental maturation

## Nicht angelegte zweite Prämolaren und verzögerte dentale Entwicklung

Bianca Gelbrich<sup>1</sup> · Alexander Hirsch<sup>2</sup> · Karl-Heinz Dannhauer<sup>1</sup> · Götz Gelbrich<sup>3,4</sup>

### Abstract

**Aim.** The purpose of this work was to examine the relationship between second-premolar agenesis and development of permanent dentition.

**Methods.** Panoramic radiographs of 678 girls and boys aged 6–14 years were evaluated. Subjects with syndromes or history of tooth extraction were excluded. The permanent dentition's stages of mineralization (scale 1–10) and eruption (1–7), and the resorption (1–5) of deciduous teeth were assessed.

**Results.** Adjusted for age and sex, subjects with one or more missing second premolars revealed earlier developmental stages (mineralization: average  $-0.37$  stages per tooth, 95% CI  $-0.23$  to  $-0.50$ ; eruption:  $-0.42$ , 95% CI  $-0.60$  to  $-0.24$ ; resorption:  $-0.36$ , 95% CI  $-0.49$  to  $-0.24$ ; all  $p < 0.001$ ). Canines, premolars, and second molars were particularly affected, regardless of their location in the same or opposing jaw, and independent of the number of missing teeth. Overall dental development was delayed by 8.6 months (95% CI 5.4–11.8) in subjects with missing second premolars.

**Conclusion.** These results have implications for several areas of medicine. Joint biological etiology for the agenesis and late maturation of permanent teeth should be considered in developmental research. Orthodontists should be aware of the delay associated with missing second premolars when timing interventions. Forensic age assessment based on tooth development should adjust for missing teeth to avoid underestimating the subject's age.

### Zusammenfassung

**Studienziel.** Untersuchung des Zusammenhangs zwischen nicht angelegten zweiten Prämolaren (PM2) und dem Entwicklungsstand der permanenten Dentition.

**Methode.** Auf Panoramaschichtaufnahmen von 678 Mädchen und Jungen im Alter von 6–14 Jahren wurde das Mineralisations- und Eruptionsstadium der bleibenden Zähne (Skala 1–10 bzw. 1–7) sowie das Resorptionsstadium (1–5) der Milchzähne beurteilt. Kinder mit Syndromen oder früheren Zahnextraktionen wurden ausgeschlossen.

**Resultate.** Patienten mit PM2-Aplasie wiesen in der übrigen Dentition frühere Entwicklungsstadien auf als Patienten ohne Nichtanlagen gleichen Alters und Geschlechts. Die Mindereinstufungen der einzelnen Zähne betrug im Mittel  $-0,37$  ( $-0,23$ ;  $-0,50$ ) Mineralisationsstadien,  $-0,42$  ( $-0,60$ ;  $-0,24$ ) Eruptionsstadien und  $-0,36$  ( $-0,49$ ;  $-0,24$ ) Resorptionsstadien (jeweils mit 95%-Konfidenzintervall; alle  $p < 0,001$ ). Insbesondere waren Eckzähne, Prämolaren und zweite Molaren betroffen, und zwar unabhängig von ihrer relativen Lokalisation zur PM2-Nichtanlage (gleicher Kiefer, Gegenkiefer, ipsi-/kontralateral) sowie von der Anzahl der Prämolarenaplasien. Insgesamt war die Zahnentwicklung bei den Kindern mit PM2-Nichtanlagen um 8,6 Monate (95%-KI: 5,4–11,8 Monate) retardiert.

**Schlussfolgerung.** Die Implikationen aus diesen Befunden reichen in diverse Bereiche der Medizin. Gemeinsame biologische Ursachen für die Nichtanlage und Spätreifung bleibender Zähne sollten in Erwägung gezogen werden. Bei der kieferorthopädischen Behandlungsplanung sollte berücksichtigt werden, dass bei einer Prämolarenaplasie von einer generellen dentalen Entwicklungsverzögerung auszugehen ist. Forensische Altersbestimmungen anhand des Entwicklungsstandes der Zähne sollten Nichtanlagen berücksichtigen, da in diesen Fällen andernfalls mit einer Unterschätzung des Alters zu rechnen ist.

<sup>1</sup> Department of Orthodontics, University Hospital Leipzig, Leipzig

<sup>2</sup> Private Practice Dr. Hirsch, Leukersdorf

<sup>3</sup> Institute of Clinical Epidemiology and Biometrics, University of Würzburg, Würzburg

<sup>4</sup> Clinical Trial Center, University Hospital Würzburg, Würzburg

Received: 2 May 2014; accepted: 6 June 2015;  
published online: 5 July 2015

J Orofac Orthop 2015; 76:338–350  
DOI 10.1007/s00056-015-0295-3

**Keywords**

Dental development · Tooth mineralization · Tooth eruption · Agenesis · Dental age

**Schlüsselwörter**

Zahnentwicklung · Zahnmineralisation · Zahneruption · Nichtanlage · Dentales Alter

**Introduction**

Knowledge of dental development is a fundamental factor when planning orthodontic treatment. The timing of maturation and eruption of the permanent teeth determines the schedule for specific interventions. Reasons for variability such as different eruption sequences and circumstances associated with accelerated or delayed development of the dentition must be taken into account to individually adapt and optimize the timing of all treatment phases [10]. Various staging schemes have been proposed for the mineralization [5, 6, 7, 12, 15] and eruption of teeth [20], and for the resorption of deciduous teeth [7]. Such classifications form the basis for reference tables of dental development.

Dental maturation is also assessed as a means of forensic age estimation. This is necessary, for example, to help identify corpses. In living individuals without identification documents, such information may be crucial for legal proceedings to determine whether the subject has reached the age of criminal responsibility [19].

In case of missing teeth, age-assessment methods usually rely on the remaining dentition. This approach could be biased if there is an association between agenesis and the development of the existing teeth. The agenesis of mandibular second premolars is known to be associated with delayed dental age in case-control studies [4, 13]. Agenesis and the failure of teeth to erupt have also been reported to be associated with several tooth anomalies [1, 16]. In one study, the persistence of lower second primary molars in case of missing corresponding permanent premolars was investigated [3]. Except for the third molars, most of the cases of agenesis in our cohort concerned the second premolars (39 of 46 subjects). We therefore examined the relationship between dental maturation and missing second premolars.

**Methods**

Our study cohort consisted of 678 Caucasian children: 368 girls and 310 boys aged 6–14 years. Children who presented a routine indication for a panoramic radiograph at the Department of Pediatric Dentistry or the Department of Orthodontics of the Leipzig University Hospital were included consecutively according to the radiograph's date. Subjects with a history of tooth extraction or syndromes known to be associated with delayed general and/or dental maturation (e.g., Apert syndrome [17]) or other dentofacial anomalies (e.g., cleft lip and/or palate) were excluded. All panoramic images were assessed by the same observer (AH) after training and under the guidance of an experienced orthodontist (KHD) [8].

**Einleitung**

Die Kenntnis des Zahnentwicklungsstandes eines Patienten ist von grundlegender Bedeutung bei der kieferorthopädischen Behandlungsplanung. Die zeitliche Planung für gewisse Interventionen wird vom Verlauf der Reifung und des Durchbruchs der bleibenden Zähne vorgegeben. Um über die richtigen Zeitpunkte für die einzelnen Behandlungsphasen optimal entscheiden zu können, sind Ursachen für diesbezügliche Schwankungen wie etwa unterschiedliche Abläufe des Durchbruchs oder entwicklungsbeschleunigende beziehungsweise verzögernde Umstände zu berücksichtigen [10]. Zur Einstufung der Mineralisation [5, 6, 7, 12, 15] und Eruption von bleibenden Zähnen [20] sowie der Resorption von Milchzähnen [7] wurden diverse Klassifikationssysteme vorgeschlagen. Solche Einteilungen bilden die Grundlage für Referenztabellen der Zahnentwicklung.

Auch forensische Altersschätzungen richten sich nach dem Entwicklungsstand der Zähne. Solche Schätzungen können etwa zur Identifizierung von Leichen erforderlich werden oder zur Beurteilung von lebenden Personen ohne Ausweispapiere im Hinblick auf ihre Strafmündigkeit bei anstehenden Gerichtsverfahren [19]. Bei unvollständiger Dentition greifen diese Methoden der Altersschätzung gewöhnlich auf die vorhandenen Zähne zurück. Diese Herangehensweise könnte jedoch mit systematischen Verzerrungen verbunden sein, sollte ein Zusammenhang zwischen Nichtanlagen und dem Entwicklungsstand der angelegten Zähne bestehen.

Aus Fallkontrollstudien ist bekannt, dass im Unterkiefer nicht angelegte zweite Prämolaren mit einem verspäteten Zahnalter einhergehen [4, 13]. In der Literatur werden diverse dentale Anomalien im Zusammenhang mit Zahnaplasien beschrieben [1, 16]. Eine Studie widmete sich persistierenden zweiten unteren Milchmolaren bei Nichtanlage der entsprechenden bleibenden Prämolaren [3]. Da auch in unserer vorliegenden Kohorte die meisten (39 von 46) Fälle, von dritten Molaren abgesehen, Nichtanlagen zweiter Prämolaren (PM2) betrafen, werteten wir gezielt den Zusammenhang von PM2-Aplasien mit der dentalen Reifung aus.

**Methode**

Unsere Studienkohorte umfasste 678 kaukasische Kinder im Alter von 6–14 Jahren, davon 368 Mädchen und 310 Jungen. Patienten, von denen aufgrund einer Routineindikation eine Panoramaschichtaufnahme an den Polikliniken für Kinderzahnheilkunde und Kieferorthopädie des Universitätsklinikums Leipzig vorlag, wurden konsekutiv (Datum der Rönt-

<b>Tab. 1</b> Stages of tooth development.	
<b>Tab. 1</b> Stadien der Zahnentwicklung	
<i>Mineralization of permanent teeth</i>	
Nolla's mineralization stages [15]	
1	Crypt present
2	Initial calcification, no connected calcified surface
3	One-third of crown completed
4	Two-thirds of crown completed
5	Crown almost completed
6	Crown complete, initial root calcification
7	One-third of root completed
8	Two-thirds completed
9	Root almost completed, apex open
10	Apex closed
<i>Eruption of permanent teeth</i>	
Usually expressed as distance from occlusal surface to alveolar ridge in terms of relative crown height. We used thirds of crown height to ensure consistency with Nolla's mineralization scheme.	
1	Thickness of covering bone lamella $\geq$ height of crown
2	Thickness of covering bone lamella $\approx$ two-thirds of crown height
3	Thickness of covering bone lamella $\approx$ one-third crown height
4	Breakthrough of tooth into oral cavity
5	One-third of crown erupted
6	Two-thirds of crown erupted
7	Tooth completely erupted, occlusion attained
<i>Resorption of deciduous teeth</i>	
Usually expressed as relative root length already resorbed. Again, we used thirds of crown height for consistency	
1	No resorption
2	One-third of root resorbed
3	Two-thirds of root resorbed
4	Root almost completely resorbed
5	Deciduous tooth lost

Our primary endpoint was the permanent dentition's mineralization stage according to Nolla [15]. All teeth were assessed (including third molars). Secondary endpoints were the eruption stages of permanent teeth (excluding the third molars) and resorption stages of deciduous teeth. Eruption was defined by the distance between the erupting tooth's occlusal surface and the alveolar ridge, expressed in thirds of the crown height. Resorption stage was defined by the fraction of the root length which had been resorbed. We adopted these definitions according to the stages proposed by Schmeling et al. [20] and Haavikko [7] with the modification that we defined the steps between neighboring stages by thirds of the crown height and root size, respectively, to ensure consistency with Nolla's mineralization stages. An overview of these staging definitions is provided in **Tab. 1**, and an illustration of the mineralization stages in **Fig. 1**. As missing teeth were neither developed nor staged, they obviously did not contribute to the primary and secondary endpoints.

To test whether stage determinations were reproducible when carried out by different examiners, two authors (BG, GG) car-

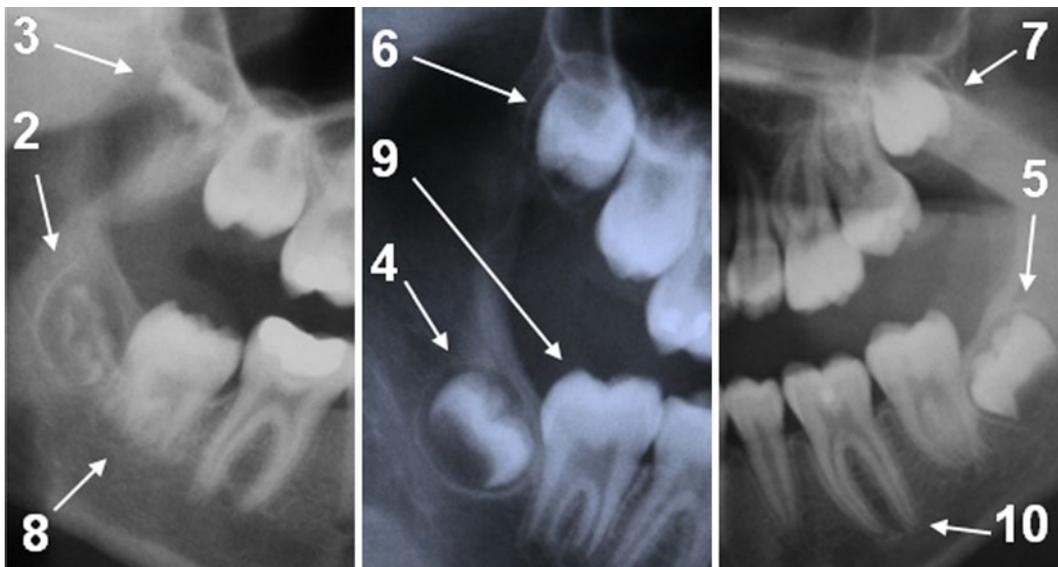
genaufnahme) in die Auswertung eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Kinder mit bereits erfolgten Zahnextraktionen, mit die Allgemein- oder Zahnreifung beeinträchtigenden Syndromen (z. B. Apert-Syndrom [17]) oder mit dentofazialen Anomalien anderer Art (z. B. Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten). Alle Röntgenbilder wurden nach entsprechender Schulung und unter Aufsicht eines erfahrenen Kieferorthopäden (K.-H.D.) durch denselben Gutachter (A.H.) beurteilt [8].

Primärer Endpunkt war das Mineralisationsstadium nach Nolla [15] für alle bleibenden Zähne einschließlich der dritten Molaren. Sekundäre Endpunkte waren das Eruptionsstadium der bleibenden Zähne (ohne dritte Molaren) und das Resorptionsstadium der Milchzähne. Die Eruptionsstadien waren definiert durch den Abstand zwischen der Okklusalfäche des durchbrechenden Zahnes und dem Alveolarkamm (in Dritteln der Kronenhöhe). Die Resorption wurde als Anteil der resorbierten Wurzellänge angegeben. Wir übernahmen hierzu prinzipiell die Definitionen aus den von Schmeling et al. [20] sowie Haavikko [7] vorgeschlagenen Klassifikationen, passten die Einstufungen jedoch insofern an die Mineralisationsstadien nach Nolla an, dass wir benachbarte Stadien in Drittel der Kronenhöhe bzw. Wurzellänge unterteilten. Ein Überblick über die Einstufungen findet sich in **Tab. 1** und **Abb. 1**. Fehlende Zähne wurden nicht bewertet und flossen somit in den primären und sekundären Endpunkt nicht ein.

Zur Beurteilung, wie reproduzierbar die Einstufungen verschiedener Untersucher ausfallen würden, erfolgte durch 2 der Autoren (B.G., G.G.) eine wechselseitig verblindete Doppelbeurteilung an einer Zufallsstichprobe von 128 bleibenden und 80 Milchzähnen. Die  $\kappa$ -Koeffizienten nach Cohen (95%-Konfidenzintervalle) betrugen 0,69 (0,59–0,79) für Mineralisations-, 0,83 (0,75–0,91) für Eruptions- und 0,81 (0,70–0,92) für Resorptionsstadien. Abweichungen um mehr als ein Stadium traten nicht auf.

Als Nichtanlage eines zweiten Prämolaren (PM2) wurde gewertet, wenn die Aufnahme an dieser Stelle weder eine Mineralisation noch eine Krypte zeigte. In ersten Auswertungen der demographischen Daten und Nichtanlagequoten verglichen wir per t-Test die mittleren Alterswerte und per Fisher-Exact und Binomialtest die Häufigkeiten. Die Untersuchung der Beziehung zwischen Mineralisationsstadien und PM2-Nichtanlagen erfolgte mit verallgemeinerten Schätzgleichungen ("generalized estimating equations", GEE). Dabei handelt es sich um eine Verallgemeinerung der bekannten multiplen Regression, die in unserem Kontext das Modellieren von Effekten auf der Basis von Zähnen (statt Individuen) als statistischen Einheiten gestattet und gleichzeitig intraindividuelle Abhängigkeiten der Zähne untereinander berücksichtigt.

Die mittleren und seitlichen Schneidezähne, Eckzähne, ersten und zweiten Prämolaren sowie ersten bis dritten Molaren wurden jeweils getrennt analysiert. Die Ergebnisse werden als mittlere Differenzen der Mineralisationsstadien der Kinder mit und ohne PM2-Aplasien dargestellt, jeweils mit 95%-Konfidenzintervall und adjustiert für Alter, Geschlecht und Lokalisation (Ober-/Unterkiefer). In einem zweiten GEE-Modell wurde



**Fig. 1** ▲ Examples of mineralization stages 2–10 according to Nolla. Note that this figure provides a rough illustration of mineralization stages, and that the particular stages' criteria may vary between tooth positions due to anatomical differences. For details, refer to Nolla's [15] and others' [5, 6, 7, 12] classification systems of tooth mineralization.

**Abb. 1** ▲ Beispiele für die Mineralisationsstadien 2–10 nach Nolla. Diese Bilder sollen die Mineralisationsstadien nur illustrieren; die Kriterien für die Stadien können für die einzelnen Zähne aufgrund anatomischer Unterschiede variieren. Details finden sich bei Nolla [15]; auch andere Klassifikationssysteme der Zahnmineralisation wurden beschrieben [5, 6, 7, 12]

ried out a mutually blinded double assessment of a random sample of 128 permanent and 80 deciduous teeth. Cohen's  $\kappa$  coefficients (95% confidence intervals) were 0.69 (0.59–0.79) for mineralization, 0.83 (0.75–0.91) for eruption, and 0.81 (0.70–0.92) for resorption stages. No disagreement by more than one stage occurred in any of the assessments.

Second premolars were considered missing (agenesis) if neither mineralization nor a crypt could be detected on the radiograph. In preliminary analyses of demography and missing rates of teeth, we applied the t-test to compare mean ages; Fisher's exact test and the binomial test were used to examine frequencies. The relationship between the mineralization stage of teeth and the agenesis of second premolars was examined by generalized estimating equations (GEE). GEEs are generalizations of well-known multiple regression techniques. In our setting, they allow modeling effects based on teeth (rather than subjects) as statistical units while taking dependencies between teeth within subjects into account.

Separate analyses were carried out for the first and second incisors, canines, first and second premolars, and the first through third molars. The results are presented as the mean difference in mineralization stages of subjects with at least one missing second premolar, compared to subjects with all second premolars present, adjusted for age, sex, and jaw (maxilla or mandible), and the 95% confidence interval (CI) for this difference. In a second GEE model we examined whether teeth in the same jaw as the missing premolar are affected more or less strongly than teeth in the opposing jaw. A third GEE model was used to assess whether a possible delay of mineralization depends on the number of missing second premolars (single vs. multiple).

untersucht, ob die Zähne im Kiefer der PM2-Nichtanlage stärker oder schwächer beeinflusst waren als die Zähne im Gegenkiefer. Ein drittes Modell diente der Beurteilung, ob die Retardierung der Zahnmineralisation von der Anzahl der PM2-Nichtanlagen (eine vs. mehrere) abhängt. Zur Berücksichtigung des multiplen Testens wurden dieselben Analysen für das durchschnittliche Mineralisationsstadium sämtlicher Zähne durchgeführt. Diese Analyse sollte als globaler Test verstanden werden: bei insignifikantem Ergebnis sollten Signifikanzen für einzelne Zähne mit Vorsicht interpretiert werden.

Die gleichen GEE-Auswertungen wie für die Mineralisationsstadien wurden für die Eruptions- und Resorptionsstadien durchgeführt.

Da eine 2010 erschienene Publikation [4] eine verzögerte Mineralisation der zweiten Molaren bei Mädchen, nicht aber bei Jungen mit PM2-Nichtanlagen berichtete, wurde zu diesem Zusammenhang eine konfirmatorische Analyse anhand eines weiteren GEE-Modells durchgeführt.

In einem letzten GEE-Modell wurde das dentale Alter anhand aller verfügbaren Entwicklungsstadien geschätzt, wobei für Geschlecht und Kiefer adjustiert wurde. Die Unterschiede zwischen chronologischem und dentalem Alter bei Patienten mit und ohne Prämolarenaplasien wurden miteinander verglichen.

## Ergebnisse

Insgesamt 39 Kinder (5,8%) zeigten PM2-Nichtanlagen. Ihr mittleres Alter betrug  $10,8 \pm 2,0$  Jahre gegenüber  $10,3 \pm 2,0$  Jahren für die Kinder ohne PM2-Nichtanlagen ( $p=0,190$ ). Die

**Tab. 2** Differences in dental mineralization stages related to second premolar (PM2) agenesis.**Tab. 2** Unterschiede in den Mineralisationsstadien in Abhängigkeit von einer PM2-Aplasie

→ Differences (Δ) ↓ Teeth	PM2 agenesis vs. normal cases		Agenesis jaw vs. opposing jaw		Multiple vs. single PM2 agenesis	
	Δ (95% CI)	p <sup>a</sup>	Δ (95% CI)	p <sup>b</sup>	Δ (95% CI)	p <sup>c</sup>
First incisors	-0.07 (-0.20   +0.07)	0.333	a: -0.14 (-0.28   +0.01) o: +0.02 (-0.18   +0.21)	0.154	m: -0.05 (-0.28   +0.19) s: -0.08 (-0.19   +0.02)	0.757
Second incisors	-0.03 (-0.24   +0.18)	0.771	a: -0.15 (-0.35   +0.05) o: +0.10 (-0.17   +0.38)	0.026	m: +0.02 (-0.30   +0.34) s: -0.08 (-0.28   +0.13)	0.560
Canines	-0.30 (-0.48   -0.12)	0.001	a: -0.25 (-0.46   -0.04) o: -0.36 (-0.53   -0.18)	0.171	m: -0.27 (-0.50   -0.03) s: -0.33 (-0.59   -0.07)	0.746
First premolars	-0.43 (-0.60   -0.25)	<0.001	a: -0.30 (-0.51   -0.09) o: -0.57 (-0.80   -0.33)	0.048	m: -0.43 (-0.72   -0.14) s: -0.42 (-0.63   -0.21)	0.953
Second premolars	-1.05 (-1.35   -0.75)	<0.001	a: -1.33 (-1.77   -0.90) o: -0.89 (-1.18   -0.60)	0.020	m: -1.13 (-1.60   -0.67) s: -1.00 (-1.38   -0.62)	0.667
First molars	-0.15 (-0.30   +0.01)	0.061	a: -0.16 (-0.30   -0.02) o: -0.13 (-0.33   +0.06)	0.700	m: -0.23 (-0.53   +0.06) s: -0.07 (-0.18   +0.04)	0.294
Second molars	-0.50 (-0.74   -0.25)	<0.001	a: -0.50 (-0.80   -0.21) o: -0.49 (-0.73   -0.25)	0.889	m: -0.73 (-1.14   -0.33) s: -0.30 (-0.57   -0.02)	0.074
Average of above (global test)	-0.37 (-0.50   -0.23)	<0.001	a: -0.43 (-0.60   -0.26) o: -0.34 (-0.47   -0.20)	0.170	m: -0.41 (-0.63   -0.20) s: -0.34 (-0.51   -0.17)	0.605
Third molars	-0.77 (-1.22   -0.33)	0.001	a: -0.78 (-1.26   -0.30) o: -0.77 (-1.27   -0.27)	0.965	m: -1.13 (-1.62   -0.65) s: -0.51 (-1.41   +0.13)	0.112

<sup>a</sup>Null hypothesis: mean stages (adjusted for age, sex and jaw) are the same in subjects with or without PM2 agenesis <sup>b</sup>Null hypothesis: delays associated with PM2 agenesis are the same for teeth in the agenesis (a) jaw or in the opposing (o) jaw <sup>c</sup>Null hypothesis: delays associated with PM2 agenesis are the same in subjects with single (s) or multiple (m) agenesis.

To account for multiple testing, we carried out the same analyses using the average of the mineralization stages across all teeth as the target variable (instead of the stages of particular teeth). This analysis can be considered a global test, i.e., in case of a nonsignificant global result, significances regarding particular teeth should be interpreted cautiously.

The GEE analyses for the stages of eruption and resorption were carried out in the same manner as done for mineralization.

Since a recent publication [4] reported that missing second premolars are associated with delayed mineralization of second molars in girls but not boys, we applied another GEE model to carry out a confirmatory analysis of that phenomenon.

In a final GEE model, dental age was estimated from all available developmental stages, adjusting for sex and jaw, and the mean discrepancies between chronological and dental ages were compared in subjects with and without missing second premolars.

## Results

A total of 39 children (5.8%) presented with second-premolar agenesis. Their age was 10.8±2.0 years (mean ± SD), compared to 10.3±2.0 years in the others (p=0.190 in the comparison of mean ages). The subgroup with second-premolar agenesis consisted of 20 (51%) girls and 19 (49%) boys, compared to 348 (54%) girls and 291 (46%) boys with all four second premolars present (p=0.742 in the comparison of percentages of sexes). Teeth other than second premolars and third molars were missing in only 13 subjects (1.9%), including subjects

Gruppe mit PM2-Nichtanlagen bestand aus 20 Mädchen (51%) und 19 Jungen (49%), die Gruppe ohne Nichtanlagen aus 348 Mädchen (54%) und 291 Jungen (46%) (p=0,742 für den Vergleich der Geschlechteranteile). Nur 13 Kinder (1,9%) zeigten Nichtanlagen anderer Zähne als zweiter Prämolaren oder dritter Molaren, darunter seitliche Schneidezähne (n=8), zweite Molaren (n=3), mittlere Schneidezähne (n=2) und erste Prämolaren (n=2). Alle Eckzähne und ersten Molaren waren angelegt. 6 der 39 Kinder (15%) mit PM2-Nichtanlagen hatten eine anderweitige Nichtanlage (dritte Molaren ausgenommen); bei den anderen 639 Kindern waren es nur 7 (1%; p<0,001).

Eine einzelne PM2-Nichtanlage zeigten 21 Kinder, in 17 Fällen waren es 2, und in 1 Fall waren alle 4 zweiten Prämolaren nicht angelegt. Wenn zweite Prämolaren voneinander unabhängig nicht angelegt wären, müsste die Anzahl der Nichtanlagen je Individuum einer Binomialverteilung folgen. Da in 5,8% der Fälle mindestens ein zweiter Prämolare fehlte, ergäben sich Wahrscheinlichkeiten für einzelne bzw. mehrere PM2-Nichtanlagen von 1,5 bzw. 0,13%. Die tatsächliche Quote mehrerer PM2-Nichtanlagen lag aber mit 2,7% (18 Kinder) signifikant höher (p<0,001), woraus eine Abhängigkeit zwischen mehreren Nichtanlagen innerhalb eines Individuums folgt. Die Beziehungen zwischen den Mineralisationsstadien der diversen Zähne und den PM2-Nichtanlagen zeigt **Tab. 2**. Bei den Kindern mit PM2-Nichtanlagen war die Mineralisation verzögert. Am stärksten war diese Verzögerung bei den angelegten zweiten Prämolaren (1,05 Stadien), gefolgt von den zweiten Molaren (0,50 Stadien), den ersten Prämolaren (0,43 Stadien) und den

**Tab. 3** Differences in dental eruption stages related to second premolar (PM2) agenesis.**Tab. 3** Unterschiede in den Eruptionsstadien in Abhängigkeit von einer PM2-Aplasia

→ Differences ( $\Delta$ ) ↓ Teeth	PM2 agenesis vs. normal cases		Agenesis jaw vs. opposing jaw		Multiple vs. single PM2 agenesis	
	$\Delta$ (95% CI)	$p^a$	$\Delta$ (95% CI)	$p^b$	$\Delta$ (95% CI)	$p^c$
First incisors	-0.14 (-0.40   +0.12)	0.281	a: -0.22 (-0.59   +0.15) o: -0.04 (-0.24   +0.16)	0.268	m: -0.29 (-0.81   +0.23) s: 0.00 (-0.08   +0.07)	0.275
Second incisors	-0.07 (-0.42   +0.27)	0.679	a: -0.24 (-0.63   +0.15) o: +0.11 (-0.29   +0.52)	0.073	m: -0.20 (-0.82   +0.43) s: +0.04 (-0.25   +0.33)	0.481
Canines	-0.51 (-0.91   -0.11)	0.013	a: -0.45 (-0.95   +0.04) o: -0.57 (-1.00   -0.14)	0.620	m: -0.52 (-1.21   +0.16) s: -0.50 (-0.95   -0.05)	0.944
First premolars	-0.48 (-0.80   -0.16)	0.003	a: -0.42 (-0.81   -0.04) o: -0.54 (-0.89   -0.19)	0.539	m: -0.65 (-1.16   -0.14) s: -0.33 (-0.70   +0.03)	0.318
Second premolars	-1.14 (-1.54   -0.67)	<0.001	a: -1.30 (-1.85   -0.75) o: -1.06 (-1.45   -0.67)	0.311	m: -1.35 (-1.95   -0.75) s: -1.03 (-1.54   -0.52)	0.420
First molars	-0.20 (-0.45   +0.05)	0.123	a: -0.24 (-0.57   +0.10) o: -0.16 (-0.41   +0.09)	0.635	m: -0.37 (-0.87   +0.13) s: -0.04 (-0.17   +0.09)	0.214
Second molars	-0.44 (-0.76   -0.12)	0.008	a: -0.47 (-0.80   -0.15) o: -0.39 (-0.81   +0.02)	0.680	m: -0.72 (-1.14   -0.30) s: -0.20 (-0.65   +0.26)	0.089
Average of above (global test)	-0.42 (-0.60   -0.24)	<0.001	a: -0.44 (-0.62   -0.27) o: -0.40 (-0.61   -0.20)	0.574	m: -0.60 (-0.93   -0.28) s: -0.31 (-0.50   -0.11)	0.120

<sup>a</sup>Null hypothesis: mean stages (adjusted for age, sex and jaw) are the same in subjects with or without PM2 agenesis <sup>b</sup>Null hypothesis: delays associated with PM2 agenesis are the same for teeth in the agenesis (a) jaw or in the opposing (o) jaw <sup>c</sup>Null hypothesis: delays associated with PM2 agenesis are the same in subjects with single (s) or multiple (m) agenesis.

with a missing second incisor (n=8), second molar (n=3), first incisor (n=2) or first premolar (n=2); all canines and first molars were present. Of the 39 subjects with second-premolar agenesis, 6 (15%) had another missing tooth (excluding third molars), compared to 7 (1%) of the other 639 subjects (p<0.001).

A single second premolar was missing in 21 subjects, 17 had two and one subject had all four second premolars missing. If second premolars were missing independently from each other, the number of missing second premolars per subject would assume a binomial distribution. Given that 5.8% of our subjects had at least one missing second premolar, the probability of a single second premolar's agenesis would then be 1.5%, and the probability of multiple second-premolar agenesis would equal 0.13%. However, our actual rate (18 subjects, 2.7%) was significantly higher (p<0.001); thus, the second premolars were missing interdependently. Relationships between mineralization stages and missing second premolars are shown in **Tab. 2**. Mineralization was delayed in subjects with missing second premolars. The mean delay was most pronounced in the second premolars present (1.05 stages), followed by second molars (0.50 stages), first premolars (0.43 stages), and canines (0.30 stages). We observed nonsignificant trends in the incisors and first molars. The global test for the average across all teeth yielded an overall delay of 0.37 stages (p<0.001).

Interestingly, a missing second premolar was associated with significantly delayed mineralization of the canines, premolars, and second molars in the same and opposing jaw (all the respective confidence intervals exclude zero, **Tab. 2**). While canines and second molars in both jaws were affected to a similar extent (p=0.171 and 0.889, respectively), the delay of second premolars

Eckzähnen (0,30 Stadien). Die Mineralisation der Schneidezähne und ersten Molaren war tendenziell, aber nicht signifikant verzögert. Der globale Test für den Mittelwert aller Zähne erbrachte eine durchschnittliche Retardierung von 0,37 Stadien (p<0,001).

Interessanterweise war die Mineralisation der Eckzähne, Prämolaren und zweiten Molaren bei den Kindern mit PM2-Nichtanlagen im gleichen Kiefer wie auch im Gegenkiefer signifikant verzögert (die Null liegt außerhalb der jeweiligen Konfidenzintervalle, **Tab. 2**). Waren Eckzähne und zweite Molaren in beiden Kiefern ähnlich betroffen (p=0,171 bzw. 0,889), so erfolgte die Mineralisation der zweiten Prämolaren offenbar im gleichen Kiefer langsamer als im Gegenkiefer (p=0,020). Dieser Befund sollte jedoch nicht überbewertet werden, zumal die ersten Prämolaren eine grenzwertig signifikante (p=0,048) Tendenz in der umgekehrten Richtung zeigen, also im Gegenkiefer stärker verzögert waren. Der auf dem Durchschnittswert aller Zähne beruhende globale Test erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kiefern (p=0,170). Auch war die Mineralisation der Eckzähne, Prämolaren und zweiten Molaren bei einzelnen PM2-Nichtanlagen ebenso signifikant verzögert wie bei mehreren Nichtanlagen (p-Werte >0,05 in der letzten Spalte von **Tab. 2**).

Für die Eruptionsstadien ergaben sich ähnliche Zusammenhänge mit PM2-Nichtanlagen wie für die Mineralisationsstadien (**Tab. 3**). Signifikante Verzögerungen des Zahndurchbruchs traten bei den Eckzähnen, Prämolaren und zweiten Molaren auf. Weder die Lokalisation relativ zur PM2-Nichtanlage (gleicher oder Gegenkiefer) noch die Anzahl der PM2-Nichtanlagen war mit dem Ausmaß der Retardierung signifikant assoziiert.

**Tab. 4** Differences in resorption stages of deciduous teeth related to second premolar (PM2) agenesis.  
**Tab. 4** Unterschiede in den Resorptionsstadien der Milchzähne in Abhängigkeit von einer PM2-Aplasie

→ Differences (Δ) ↓ Teeth	PM2 agenesis vs. normal cases		Agenesis jaw vs. opposing jaw		Multiple vs. single agenesis cases	
	Δ (95% CI)	p <sup>a</sup>	Δ (95% CI)	p <sup>b</sup>	Δ (95% CI)	p <sup>c</sup>
First incisors	-0.03 (-0.12   +0.06)	0.458	a: -0.04 (-0.12   +0.05) o: -0.03 (-0.12   +0.07)	0.562	m: -0.08 (-0.25   +0.10) s: +0.01 (-0.02   +0.03)	0.373
Second incisors	-0.06 (-0.27   +0.16)	0.614	a: -0.13 (-0.30   +0.03) o: +0.03 (-0.36   +0.42)	0.422	m: -0.09 (-0.42   +0.24) s: -0.02 (-0.26   +0.22)	0.738
Canines	-0.41 (-0.66   -0.16)	0.001	a: -0.26 (-0.53   +0.01) o: -0.57 (-0.89   -0.26)	0.051	m: -0.36 (-0.73   +0.01) s: -0.46 (-0.78   -0.14)	0.688
Deciduous first molars	-0.25 (-0.45   -0.05)	0.013	a: -0.27 (-0.53   0.00) o: -0.24 (-0.45   -0.03)	0.824	m: -0.35 (-0.70   -0.01) s: -0.17 (-0.38   +0.05)	0.359
Deciduous second molars	-1.01 (-1.29   -0.73)	<0.001	a: -1.39 (-1.76   -1.02) o: -0.58 (-0.85   -0.31)	<0.001	m: -1.10 (-1.55   -0.64) s: -0.93 (-1.27   -0.60)	0.572
Average of above (global test)	-0.36 (-0.49   -0.24)	<0.001	a: -0.41 (-0.55   -0.27) o: -0.31 (-0.45   -0.18)	0.070	m: -0.41 (-0.64   -0.18) s: -0.33 (-0.46   -0.19)	0.519

<sup>a</sup>Null hypothesis: mean stages (adjusted for age, sex and jaw) are the same in subjects with or without PM2 agenesis <sup>b</sup>Null hypothesis: delays associated with PM2 agenesis are the same for teeth in the agenesis (a) jaw or in the opposing (o) jaw <sup>c</sup>Null hypothesis: delays associated with PM2 agenesis are the same in subjects with single (s) or multiple (m) agenesis

in the same jaw was apparently greater than that in the opposing jaw ( $p=0.020$ ). However, this finding should be considered with caution: we noted an opposite trend revealing borderline significance ( $p=0.048$ ) in the first premolars, namely that the teeth in the opposing jaw tended to be more strongly affected. The result from the global comparison between jaws for the average of all teeth was not significant ( $p=0.170$ ). Moreover, the delay in the mineralization stages of canines, premolars, and second molars was significant in subjects with a single and multiple missing second premolars (again, the respective confidence intervals exclude zero, **Tab. 2**), and the extent of the delay was similar in both subgroups ( $p$ -values  $>0.05$  in the last column of **Tab. 2**).

The relationships between eruption stages and missing second premolars were similar to those associated with the mineralization stages (**Tab. 3**). Agenesis correlated with delayed eruption, and this effect was significant for canines, premolars, and second molars. The extent of delay was similar in teeth in the same and in the opposing jaw (relative to the location of the missing second premolars) and did not significantly differ between subjects with single or multiple missing second premolars.

We noted a similar pattern regarding the resorption stages of deciduous teeth (**Tab. 4**). Resorption was delayed in subjects with missing permanent second premolars, and the canines and all primary molars attained significance in that regard, and in the global test for the average of all teeth. Delayed resorption was more pronounced in the deciduous second molars in the same jaw in which permanent premolars were missing, than in those of the opposing jaw ( $p<0.001$ ). We detected no significant difference in how delayed resorption was when comparing subjects with single and multiple missing permanent second premolars.

Most of all these observations were found in both girls and boys. An exception was that the agenesis of at least one second premolar appeared associated with a substantial delay in the mineralization of permanent second molars in girls (0.8 stages), whereas the cor-

Ähnlich verhielten sich die Resorptionsstadien der Milchzähne (**Tab. 4**). Die Resorption war bei den Fällen mit PM2-Nichtanlagen verzögert, wobei diesbezüglich die Signifikanz für die Milchzähne und die Milchmolaren sowie im globalen Test für den Mittelwert aller Milchzähne erreicht wurde. Die Resorption der zweiten Milchmolaren vollzog sich in den von Prämolarenaplasie betroffenen Kiefern signifikant langsamer als im Gegenkiefer ( $p<0,001$ ). Zwischen Fällen mit einzelnen und mehrfachen PM2-Nichtanlagen fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Resorption.

Die meisten dieser Aussagen trafen auf beide Geschlechter zu. Eine Ausnahme fand sich bei der Mineralisation der bleibenden zweiten Molaren: Bei den Mädchen waren PM2-Nichtanlagen mit einer Verzögerung um 0,8 Stadien verbunden, bei den Jungen dagegen waren es nur 0,2 Stadien ( $p=0,014$  für den Geschlechterunterschied). Ein solcher Unterschied zwischen Mädchen und Jungen hinsichtlich der Stärke des Zusammenhangs zwischen Prämolarenaplasie und retardierter Zahnentwicklung wurde nur für die zweiten Molaren beobachtet; er fand sich auch im sekundären Endpunkt des Eruptionsstadiums (**Abb. 2**).

Für die Altersschätzung auf Basis der dentalen Entwicklungsstadien nahmen wir zunächst explorative Analysen vor, um einerseits die maximale Information aus den Daten auszuschöpfen, gleichzeitig aber das Modell möglichst einfach zu halten. Dritte Molaren wurden nicht berücksichtigt, da deren Entwicklung bei vielen der Kinder zum Zeitpunkt der Röntgenaufnahmen noch nicht begonnen hatte. Die explorativen Analysen ergaben keine Unterschiede zwischen den Entwicklungsstadien der links- und rechtsseitigen Zähne. Die Mineralisationsstadien aller Zähne (dritte Molaren ausgeschlossen) und die Eruptionsstadien der seitlichen Schneidezähne, Eckzähne, ersten Prämolaren und zweiten Molaren waren unabhängige Prädiktoren des Alters. Keine zusätzlichen Informationen lieferten die Eruptionsstadien der mittleren Schneidezähne, zweiten Prämolaren

responding delay was modest in boys (0.2 stages;  $p=0.014$ ). We noted such a significant differential relationship in girls and boys only regarding the second molars, not the mineralization of other teeth. This result was consistent in the secondary endpoint (eruption stages of permanent second molars; **Fig. 2**).

To estimate age from the developmental stages of teeth, we first performed exploratory analyses to incorporate all data providing useful information while keeping the model as simple as possible. Third molars were not included since their development had not started in many of our subjects when the radiograph was taken. The exploratory analyses revealed no differences in the relationships between the age-related stages of left- and right-sided teeth. Only the mineralization stages of all teeth (except third molars) and the eruption stages of second incisors, canines, first premolars, and second molars emerged as independent predictors. The eruption stages of first incisors, second premolars and first molars, and resorption stages of all deciduous teeth yielded no additional information. Our final model computed estimated age considering the maxillary and mandibular teeth separately via this formula:

$$\begin{aligned} \text{Estimated age [yrs]} = & -0.034 - 0.451 \cdot \text{female} \\ & + 0.253 \cdot \text{maxillary teeth} \\ & + 0.072 \cdot m(\text{I1}) \\ & + 0.097 \cdot m(\text{I2}) \\ & + 0.302 \cdot m(\text{C}) \\ & + 0.167 \cdot m(\text{PM1}) \\ & + 0.175 \cdot m(\text{PM2}) \\ & + 0.072 \cdot m(\text{M1}) \\ & + 0.240 \cdot m(\text{M2}) \\ & + 0.046 \cdot e(\text{I2}) \\ & + 0.060 \cdot e(\text{C}) \\ & + 0.065 \cdot e(\text{PM1}) \\ & + 0.123 \cdot e(\text{M2}) \end{aligned}$$

where  $m(\cdot)$  and  $e(\cdot)$  are the average mineralization and eruption stages, respectively, of corresponding left- and right-sided teeth. If one of the teeth is missing,  $m(\cdot)$  and  $e(\cdot)$  are the corresponding stages of the existing tooth. A subject's estimated age is the average of his or her ages estimated from the maxillary and mandibular teeth (or the single valid estimate if either of the two cannot be computed).

Among subjects of the same sex and having the same estimated dental age, those with one or more missing second premolars were on average 8.6 months older (95% CI 5.4–11.8 months) than those presenting all their permanent second premolars. In other words, missing second premolars were associated with an average delay of 8.6 months in the development of the existing teeth, which is illustrated in **Fig. 3**. The diagram shows also that this delay remains nearly constant over the range of ages we consider here, reflected by the two regression lines being almost parallel. The delay associated with missing second premolars was similar in both sexes (girls: 9.7 months, 95% CI 5.0–14.3; boys: 7.4 months, 95% CI 3.0–11.7;  $p=0.482$ ).

und ersten Molaren sowie die Resorptionsstadien aller Milchzähne. Im finalen Modell wird das Alter der Kinder separat jeweils auf Basis der Oberkiefer- und Unterkieferzähne geschätzt. Die Formel lautet:

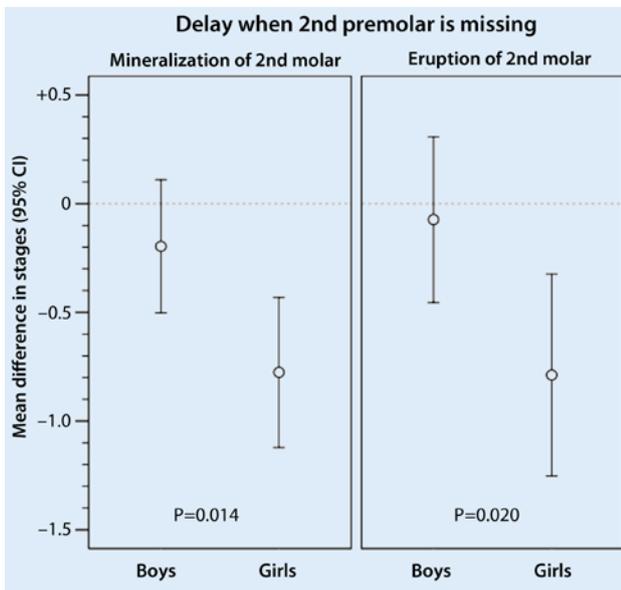
$$\begin{aligned} \text{Geschätztes Alter (Jahre)} = & -0.034 - 0.451 \cdot \text{weiblich} \\ & + 0.253 \cdot \text{Oberkieferzähne} \\ & + 0.072 \cdot m(\text{I1}) \\ & + 0.097 \cdot m(\text{I2}) \\ & + 0.302 \cdot m(\text{C}) \\ & + 0.167 \cdot m(\text{PM1}) (\text{PM1}) \\ & + 0.175 \cdot m(\text{PM2}) \\ & + 0.072 \cdot m(\text{M1}) \\ & + 0.240 \cdot m(\text{M2}) \\ & + 0.046 \cdot e(\text{I2}) \\ & + 0.060 \cdot e(\text{C}) \\ & + 0.065 \cdot e(\text{PM1}) \\ & + 0.123 \cdot e(\text{M2}) \end{aligned}$$

Dabei stehen  $m(\cdot)$  und  $e(\cdot)$  für die mittleren Mineralisations- bzw. Eruptionsstadien der korrespondierenden links- und rechtsseitigen Zähne oder, wenn einer der Zähne fehlt, die entsprechenden Stadien des vorhandenen Zahns. Das geschätzte Alter des Individuums ist Durchschnitt der Schätzwerte aus Ober- und Unterkiefer (oder der einzelne vorhandene Schätzwert, wenn der andere nicht berechnet werden kann).

Unter Kindern desselben Geschlechts mit demselben geschätzten Zahnalter waren diejenigen mit PM2-Nichtanlagen um durchschnittlich 8,6 Monate (95%-KI: 5,4–11,8) älter als jene ohne solche Nichtanlagen. Mit anderen Worten: Prämolarenaplasie ging mit einer durchschnittlichen Entwicklungsverzögerung der vorhandenen Zähne um 8,6 Monate einher. Diesen Sachverhalt veranschaulicht **Abb. 3**. Diese Retardierung besteht gleichmäßig über den gesamten Altersbereich hinweg, was durch die fast parallelen Regressionsgeraden illustriert wird. Die mit PM2-Nichtanlagen assoziierte Retardierung war bei Mädchen und Jungen vergleichbar groß: 9,7 Monate (95%-KI: 5,0–14,3) und 7,4 Monate (95%-KI: 3,0–11,7;  $p=0,482$  für den Geschlechterunterschied).

## Diskussion

Wie unsere Daten zeigen, gehen PM2-Nichtanlagen mit einer retardierten Entwicklung der angelegten Zähne einher. Die hier präsentierten Auswertungen für die bleibenden Zähne (Mineralisations- und Eruptionsstadien) sowie für die Milchzähne (Resorptionsstadien) zeigen diesen Zusammenhang deutlich. Die Entwicklung der Eckzähne und Prämolaren sowie der zweiten und dritten Molaren war in Fällen mit PM2-Nichtanlagen signifikant verzögert. Auch bei den Schneidezähnen und ersten Molaren zeigten sich gleichartige Tendenzen. Dass Letztere nicht signifikant ausfielen, ist wahrscheinlich der weiter fortgeschrittenen Entwicklung dieser Zähne zuzuschreiben, zumal sich die meisten Schneidezähne und ers-



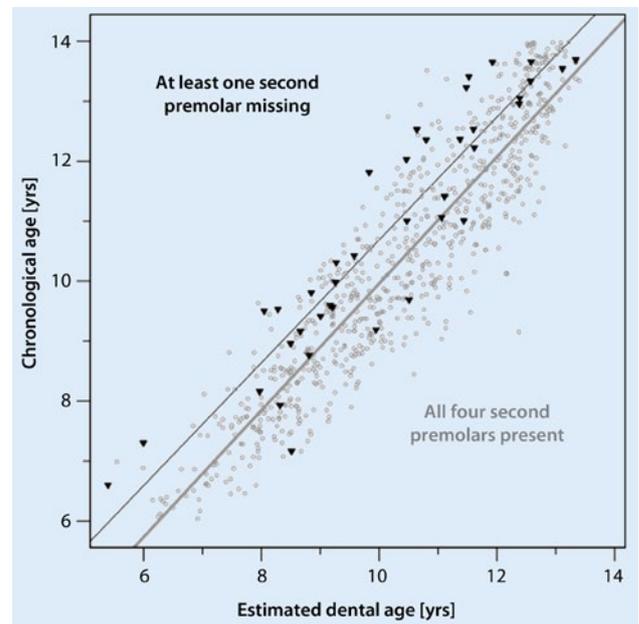
**Fig. 2** ▲ Differential delay of permanent second molars in girls and boys missing at least one second premolar. Although agenesis of second premolars is associated with delayed dental development in both sexes, the particular delay of permanent second molars in girls but not boys was reported in a comparison of Danish individuals with missing second premolars and Finnish controls (with all their second premolars) [4]. Such sexual dimorphism has now been confirmed in an independent sample of German subjects with missing second premolars and controls from the same patient cohort.

**Abb. 2** ▲ Unterschiedliche Verzögerung der zweiten Molaren bei Mädchen und Jungen mit PM2-Nichtanlagen. Obwohl Prämolarenaplasie und verzögerte dentale Reifung bei beiden Geschlechtern assoziiert sind, wurde eine Verzögerung der permanenten zweiten Molaren bei Mädchen, jedoch nicht bei Jungen in einem Vergleich dänischer Kinder mit PM2-Nichtanlagen mit finnischen Kontrollen (vollständige PM2) gefunden [4]. Dieser Geschlechterdimorphismus konnte nun unabhängig anhand eines Datensatzes deutscher Kinder bestätigt werden, wobei die Fälle mit PM2-Nichtanlagen und die Kontrollen aus derselben Patientenkohorte stammen

**Discussion**

Our data demonstrate that missing second premolars are associated with delayed maturation of the existing teeth. This fact is clearly revealed in the analyses of mineralization and eruption stages of permanent, and resorption stages of deciduous teeth. We observed significantly delayed development of the canines, premolars, and second and third molars. We noted coincident but nonsignificant trends regarding the incisors and first molars. This may be due to their more advanced development. The majority of incisors and first molars had already reached the end stages of eruption and mineralization. The variability of developmental stages in those teeth was, therefore, less than in the others in our cohort, as was the opportunity to observe significant differences in the maturation of these teeth.

One might have expected that maturation would be more delayed in the teeth of the jaw in which a second premolar is missing, than in the opposing jaw's teeth. Remarkably, our data sup-



**Fig. 3** ▲ Dental vs. chronological age in subjects with and without missing second premolars. The plot illustrates that patients displaying identical dental development were at a higher chronological age when at least one second premolar was missing. Conversely, subjects of the same chronological age were less advanced in terms of their dental development when some second premolars were missing. Note that subjects with missing second premolars do not present as outliers; they appear as “late normal developers” rather than pathological cases. The almost parallel regression lines suggest that the average delay in dental development associated with missing second premolars was nearly the same across the entire range of ages.

**Abb. 3** ▲ Dentales und chronologisches Alter von Individuen mit und ohne Prämolarenaplasie. Das Diagramm zeigt, dass unter den Patienten mit jeweils gleichem dentalem Entwicklungsstadium diejenigen mit PM2-Nichtanlagen ein höheres chronologisches Alter aufwiesen. Umgekehrt waren unter den Patienten gleichen Alters diejenigen mit Prämolarenaplasie dental verzögert. Dabei erscheinen Kinder mit PM2-Nichtanlagen nicht als Ausreißer; sie sind “späte Normalentwickler”, keine pathologischen Fälle. Die fast parallelen Regressionsgeraden legen nahe, dass die mit Prämolarenaplasie assoziierte mittlere Verzögerung der dentalen Reifung in nahezu konstantem Ausmaß über die gesamte Altersspanne besteht

ten Molaren bereits im Endstadium der Eruption und der Mineralisation befanden. Im Vergleich zu den anderen Zähnen war damit die Varianz der Entwicklungsstadien geringer und somit auch die statistische Power für Nachweisbarkeit diesbezüglicher Unterschiede kleiner.

Entgegen der Erwartung war die Entwicklung der Zähne in den von PM2-Nichtanlagen betroffenen Kiefern nicht stärker verzögert als im Gegenkiefer; vielmehr stützen unsere Daten die These, dass beide Kiefer in gleicher Weise betroffen sind. Zwar beobachteten wir einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mineralisation der Prämolaren, der jedoch nicht überbewertet werden sollte: Die Retardierung der zweiten Prämolaren im gleichen Kiefer, aber die der ersten Prämolaren im Gegenkiefer war stärker mit PM2-Nichtanlage assoziiert, was biolo-

port the hypothesis that both jaws' teeth are affected equally. Although we detected significant differences between both jaws in premolar mineralization, these should not be overemphasized. The effects in the first and second premolars were inconsistent (first premolars in the opposing and second premolars in the same jaw were more affected) which is biologically implausible. Moreover, both revealed weak significance, and the global test for the average of all teeth was not significant. This finding might therefore reflect a statistical type I error (erroneous rejection of a true null hypothesis). The only difference between jaws demonstrating convincing significance that we noted concerned the resorption of second deciduous molars with teeth in the same jaw being more delayed. This is easy to explain, as a missing permanent tooth cannot contribute to the resorption of its deciduous counterpart, and second primary molars can then remain for many years [3].

Furthermore, one could hypothesize that the delay in dental maturation is more pronounced in conjunction with multiple missing second premolars. Contrary to this expectation, our analyses unanimously suggest that the developmental delay was independent of the number of missing second premolars.

A previous paper [4] reported on the delayed mineralization of permanent canines, premolars, and second molars in individuals with missing second premolars. This study group compared a cohort of 83 Danish subjects with missing second premolars to 1162 controls from a Finnish population and limited themselves to examining mandibular teeth. They demonstrated that the unilateral absence of second premolars is associated with a delay of teeth on the same and the contralateral side. They noted a relationship between missing second premolars and delayed second molars in girls but not boys. Our investigation confirms their findings. The latter finding of differential effects in the second molars of girls and boys may be of particular interest concerning gender differences in dental development, and the fact that we confirmed their observation suggests that this is most likely a substantial finding and not merely a consequence of multiple statistical tests. Furthermore, we examined the entire dentition, including third molars. Our results on delayed mineralization were supported by the secondary endpoints eruption and resorption. We also included maxillary teeth and demonstrated that missing second premolars affect both the delay of teeth on the contralateral side of the mouth as well as of the teeth in the opposing jaw. A strength of our investigation is that our study subjects and controls came from the same population and were assessed by the same reviewer. That our cohort was recruited from a clinical population might be considered a limitation, but this is inevitable since according to German law, radiographs can only be taken in conjunction with a clinical indication and not solely for scientific research purposes. However, considering our inclusion criteria, and in light of our trial's comparability with previously reported results [4], this limitation does not substantially detract from the validity of our findings. Moreover, the proportion of individuals in our cohort presenting missing second premolars (5.8%) resembles the rate reported from a large recent prevalence study (5.3%) [11],

gisch implausibel erscheint. Ferner waren beide Befunde nur schwach signifikant, und auch im globalen Test für das mittlere Stadium aller Zähne zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kiefern. Also könnte es sich hier um einen statistischen Typ-I-Fehler (irrtümliche Verwerfung einer richtigen Nullhypothese) handeln. Überzeugend war lediglich die stärker verzögerte Resorption der zweiten Milchmolaren in den Kiefern mit PM2-Nichtanlage, die sich einfach dadurch erklären lässt, dass ein fehlender Zahn nicht zur Resorption des entsprechenden Milchzahns beiträgt und zweite Milchmolaren in dieser Situation somit noch jahrelang persistieren können [3].

Weiterhin könnte vermutet werden, dass die Verzögerung der Zahnentwicklung stärker ist, wenn mehrere zweite Prämolaren nicht angelegt sind. Entgegen dieser Erwartung legen unsere Analysen übereinstimmend nahe, dass das Ausmaß der Retardierung unabhängig von der Zahl der PM2-Nichtanlagen sein könnte.

Die verzögerte Mineralisation von bleibenden Eckzähnen, Prämolaren und zweiten Molaren bei Personen mit PM2-Nichtanlagen wurde bereits in einer früheren Arbeit beschrieben [4]. In dieser auf Unterkieferzähne beschränkten Studie stellten die Autoren 83 dänische Patienten mit PM2-Nichtanlagen einer Kontrollgruppe von 1162 Finnen mit vollständigen zweiten Prämolaren gegenüber. Dabei zeigte sich, dass einseitige PM2-Nichtanlagen mit Entwicklungsverzögerungen der ipsi- und kontralateralen Zähne einhergingen und dass bei den Mädchen, nicht aber bei den Jungen ein Zusammenhang zwischen PM2-Nichtanlagen und Entwicklungsverzögerungen der zweiten Molaren bestand. Unsere Studie bestätigt dies, wobei der unterschiedliche Befund bei den zweiten Molaren im Hinblick auf Geschlechterunterschiede bei der Zahnentwicklung besonders interessant erscheint. Da wir unabhängig zum gleichen Ergebnis gelangten, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um einen tatsächlich bestehenden Geschlechterdimorphismus und nicht um einen statistischen Artefakt infolge multiplen Testens. Darüber hinaus bezog unsere Analyse die gesamte Dentition inklusive dritter Molaren ein. Die Ergebnisse hinsichtlich der Mineralisation wurden durch die sekundären Endpunkte (Eruption und Resorption) bestätigt. Weiterhin konnten wir unter Einbeziehung der Oberkieferzähne zeigen, dass PM2-Nichtanlagen mit den Entwicklungsverzögerungen sowohl auf der kontralateralen Kieferseite als auch im Gegenkiefer assoziiert sind. Eine Stärke unserer Analysen liegt darin, dass die Studien- und Kontrollpersonen aus derselben Population stammten und vom selben Gutachter bewertet wurden. Als Limitation könnte man ansehen, dass die Kohorte einer klinischen Population entstammt, was aber unvermeidlich war, da Röntgenaufnahmen nach deutschem Recht nur bei Vorliegen einer klinischen Indikation und nicht für rein wissenschaftliche Zwecke angefertigt werden dürfen. In Anbetracht der Einschlusskriterien und der Vergleichbarkeit mit publizierten Studien [4] dürfte diese Limitation jedoch die Validität unserer Resultate nicht einschränken. Hinzu kommt, dass der Anteil der Fälle mit PM2-Nichtanlagen in unserer Kohorte (5,8%) der Zahl in einer großen aktuellen Prävalenzstudie entspricht (5,3%) [11]. Auch dies unterstützt

which also supports the epidemiological comparability of our study cohort with those of other working groups.

Our results allow us to conclude that agenesis of second premolars is not a purely local defect. Its association with the delayed maturation of other teeth (possibly of the entire dentition) gives rise to the assumption that there is a shared systemic etiology. This is supported by our finding that missing a particular second premolar is associated with greater probability of other missing teeth (second premolars as well as others). A recent meta-analysis identified seven gene locations associated with hypodontia [18]. The genetics might support systemic relationships. However, it is also obvious that caution is due when generalizing the findings in our Caucasian cohort to other ethnicities.

Independent reports of slow dental maturation being associated with a horizontal growth pattern [9, 14] may provide further explanations of the relationship between missing second premolars and delayed maturation of existing teeth. An overproportional prevalence of horizontal growth pattern was detected in subjects with congenitally missing second premolars [2]. Although the latter finding failed to display statistical significance and must still be confirmed, this potential link between agenesis and delayed development warrants further investigation as to whether it has a genetic or purely mechanistic background.

As a clinical implication for orthodontic practice, missing second premolars should be considered when planning the timing of interventions. Except for early orthodontic therapy, treatment in our clinic usually does not cease until the second dentition is complete (up to third molars). Furthermore, we aim to keep the treatment as brief as possible. These two issues imply that, if late eruption is foreseeable, it would make sense to postpone initiating therapy. We found that missing permanent second premolars is associated with a mean 8.6 month delay in dental maturation compared to the population average. This delay is not pathological—it merely indicates late (but nevertheless normal) development (**Fig. 3**). In patients presenting missing second premolars, we recommend that clinicians take the possibility of a delayed second dentition into thorough consideration. Provided skeletal or functional anomalies do not mandate alternative therapeutic decisions, it might be worth considering postponing orthodontic treatment.

The delayed dentition associated with missing second premolars is also relevant to the science of forensic age estimation. For example, in case a criminal offense is committed by a juvenile immigrant who possesses no valid identification papers, age is assumed to be unknown and must be estimated according to developmental stages, as reaching the ages of 14, 18, and 21 years is crucial in legal proceedings. Teeth play a major role in assessing age. An incompletely developed second dentition (except for the third molars) is usually considered a sign that the individual is probably less than 14 years old, preventing him or her from criminal prosecution. However, when a second premolar is missing, dental maturation is probably delayed, and the case

die epidemiologische Vergleichbarkeit unserer Kohorte mit denen anderer Arbeitsgruppen.

Unsere Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass es sich bei PM2-Nichtanlagen nicht um einen rein lokalen Defekt handelt. Die damit zusammenhängende verzögerte Reifung der übrigen Zähne (möglicherweise der gesamten Dentition) legt die Vermutung einer gemeinsamen systemischen Ursache nahe. Diese Annahme wird bestärkt durch die Tatsache, dass beim Fehlen eines zweiten Prämolaren die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Nichtanlage (und zwar PM2 oder anderer Zähne) erhöht war. In einer aktuellen Metaanalyse wurden sieben Genlokalisierungen identifiziert, die mit Hypodontie assoziiert waren [18]. Diese genetischen Zusammenhänge stützen systemische Erklärungsmodelle, jedoch ist bei Verallgemeinerungen unserer Resultate aus einer kaukasischen Kohorte auf andere Ethnien Vorsicht geboten.

Weitere mögliche Erklärungen zum Zusammenhang zwischen PM2-Nichtanlagen und verspäteter Zahnentwicklung liefern voneinander unabhängige Beschreibungen einer verzögerten dentalen Reifung bei horizontalem Wachstumsmuster [9, 14] und einer überproportionalen Häufung horizontaler Wachstumsmuster bei Personen mit PM2-Nichtanlagen [2]. Auch wenn das letztere Resultat keine formale Signifikanz erreichte und bislang noch unbestätigt ist, lässt die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Nichtanlage und Entwicklungsverzögerung weitere Studien zum (genetischen oder rein mechanistischen) Hintergrund sinnvoll erscheinen.

Als klinische Schlussfolgerung für die kieferorthopädische Praxis ergibt sich, PM2-Nichtanlagen bei der Planung des optimalen Behandlungszeitpunktes zu berücksichtigen. Von kieferorthopädischen Frühbehandlungen abgesehen, enden unsere Therapien in der Regel nach vollständigem Durchbruch aller permanenten Zähne (dritte Molaren ausgenommen). Andererseits versuchen wir, die Behandlung so kurz wie möglich zu halten. Diese beiden Punkte sprechen dafür, bei vorhersehbar später Eruption den Behandlungsbeginn aufzuschieben. Unsere Daten zeigen, dass fehlende zweite Prämolaren mit einer um 8,6 Monate verzögerten dentalen Reifung gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt einhergehen. Die Entwicklung verläuft dabei langsamer, aber normal und nicht pathologisch (**Abb. 3**). Bei Patienten mit PM2-Nichtanlagen sollte der Behandler die Möglichkeit einer Entwicklungsverzögerung der bleibenden Zähne gründlich prüfen. Sofern keine anderweitigen Therapieentscheidungen aufgrund von skelettalen oder funktionellen Anomalien pressieren, könnte in diesen Fällen unter Umständen ein Zurückstellen des kieferorthopädischen Behandlungsbeginns sinnvoll sein.

Auch für das Gebiet der forensischen Altersschätzung ist die Entwicklungsverzögerung der übrigen Dentition bei PM2-Nichtanlagen relevant. Begeht etwa ein jugendlicher Immigrant ohne gültige Ausweispapiere eine Straftat, so muss das Alter, insbesondere das Erreichen der rechtlich relevanten Altersgrenzen von 14, 18 und 21 Jahren, anhand von biologischen Entwicklungskriterien beurteilt werden. Bei solchen Altersschät-

should be reconsidered. Third molars play a more important role than all other teeth in forensic age estimation as their developmental time span covers the legally relevant age limits. If the delay in third molar mineralization (as our cohort demonstrated) were to persist beyond the age of 14 years (which is probably the case, although our data cannot prove this), the detection of missing second premolars could cause forensic investigators to raise the estimated age determined from wisdom teeth alone and thereby support the prosecution of the delinquent.

## Conclusion

Congenital agenesis of at least one second premolar is apparently associated with an average delay of the existing permanent dentition by 8.6 months. We maintain that the postponement of the onset of orthodontic treatment by this length of time should be considered when some second premolars are missing and that this result should be regarded as a consequence of normal, nonpathological late development. In forensic age estimation, the estimate of the individual's most likely age should be increased by this length of time when one or more second premolars are missing in comparison with individuals with a complete, intact dentition.

**Authors' contributions.** AH collected the data primarily for his doctoral thesis under the guidance and supervision of KHD [8]. BG had the idea and developed the plan for the present analysis. GG performed the statistical analyses. BG and GG interpreted the data and drafted the manuscript. AH and KHD critically revised the manuscript. All authors approved the submission and take responsibility for the integrity of the data and analyses.

**Acknowledgment.** We wish to express our gratitude to the anonymous reviewers for their critical comments and useful suggestions which significantly contributed to improving this work.

## Compliance with ethical guidelines

**Conflict of interest.** Bianca Gelbrich, Alexander Hirsch, Karl-Heinz Dannhauer, and Götz Gelbrich state that there are no conflicts of interest.

The accompanying manuscript does not include studies on humans or animals.

## References

1. Baccetti T (2000) Tooth anomalies associated with failure of eruption of first and second permanent molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 118:608–610
2. Bauer N, Heckmann K, Sand A, Lisson JA (2009) Craniofacial growth patterns in patients with congenitally missing permanent teeth. *J Orofac Orthop* 70:139–151
3. Bjerklin K, Al-Najjar M, Kärestedt H, Andrén A (2008) Agenesis of mandibular second premolars with retained primary molars: a longitudinal radiographic study of 99 subjects from 12 years of age to adulthood. *Eur J Orthod* 30:254–261
4. Daugaard S, Christensen IJ, Kjaer I (2010) Delayed dental maturity in dentitions

zungen kommt der dentalen Reifung besondere Bedeutung zu. Eine bis auf die dritten Molaren unvollständig entwickelte zweite Dentition wird normalerweise als ein Indiz für ein Alter unter 14 Jahren angesehen, wonach die Person also strafunmündig wäre. Bei PM2-Nichtanlagen jedoch könnte die gesamte dentale Entwicklung verzögert sein, und der Fall sollte eingehender geprüft werden. Dritte Molaren spielen in der forensischen Altersschätzung eine besondere Rolle, da sich der Zeitraum ihrer Entwicklung über die rechtlich relevanten Altersgrenzen hinweg erstreckt. Sollte die in unserer Kohorte gefundene Verzögerung der Mineralisation der dritten Molaren über das 14. Lebensjahr hinaus fortbestehen (was stark anzunehmen ist, mit unseren Daten allerdings nicht bewiesen werden kann), so könnte der Befund einer PM2-Nichtanlage zu einer Korrektur des auf Basis der Weisheitszähne geschätzten Alters nach oben führen und so die Möglichkeit einer Anklage stützen.

## Schlussfolgerung

Bei Nichtanlage mindestens eines zweiten Prämolaren ist die Entwicklung der übrigen permanenten Dentition um durchschnittlich 8,6 Monate verzögert. Nach unserer Auffassung sollte dies in der zeitlichen Planung des kieferorthopädischen Behandlungsbeginns Berücksichtigung finden und als Konsequenz einer in solchen Fällen normalen, nichtpathologischen Spätentwicklung betrachtet werden. Bei der forensischen Altersschätzung sollte das wahrscheinliche Alter bei Aplasie mindestens eines zweiten Prämolaren gegenüber Personen mit einem vollständigen permanenten Gebiss um diese Zeitspanne korrigiert werden.

**Beiträge der Autoren.** AH stellte den Datensatz primär für seine Dissertation [8] zusammen, die von KHD betreut wurde. BG entwickelte die Idee und Vorgehensweise für die vorliegende Analyse. GG führte die statistischen Analysen durch. BG und GG interpretierten die Ergebnisse und erstellten das Manuskript, das von AH und KHD kritisch geprüft wurde. Alle Autoren stimmten der Endfassung zu und zeichnen für die Integrität der Daten und Analysen verantwortlich.

**Danksagung.** Wir danken den anonymen Gutachtern für ihre kritischen Kommentare und hilfreichen Anregungen, die erheblich zur Verbesserung der Arbeit beigetragen haben.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Bianca Gelbrich, Alexander Hirsch, Karl-Heinz Dannhauer und Götz Gelbrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

- with agenesis of mandibular second premolars. *Orthod Craniofac Res* 13:191–196
5. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM (1973) A new system of dental age assessment. *Hum Biol* 45:211–227
  6. Gleiser I, Hunt EE (1955) The permanent mandibular first molar: its calcification, eruption and decay. *Am J Phys Anthropol* 13:253–284
  7. Haavikko K (1973) The physiological resorption of the roots of deciduous teeth in Helsinki children. *Proc Finn Dent Soc* 69:93–98
  8. Hirsch A (2001) Beurteilung des Durchbruchalters der Eckzähne und Prämolaren des Ober- und Unterkiefers in Abhängigkeit klinisch relevanter Eruptionssequenzen unter Zugrundelegung eines sächsischen Probandengutes. Doctoral Thesis, Faculty of Medicine, University of Leipzig
  9. Janson GRP, Martins DR, Tavano O, Dainesi EA (1998) Dental maturation in subjects with extreme vertical facial types. *Eur J Orthod* 20:73–78
  10. Kahl-Nieke B (2010) Optimaler Zeitpunkt für die Durchführung kieferorthopädischer Maßnahmen (unter besonderer Berücksichtigung der kieferorthopädischen Frühbehandlung). Advisory opinion of the German Orthodontic Society
  11. <http://www.dgkfo-vorstand.de/fileadmin/redaktion/stellungnahmen>. Accessed 30 Dec 2011
  12. Kenrad JB, Christensen IJ, Kjær I (2013) Gender differences in patterns of second premolar agenesis observed in 4,756 individuals. *Eur Arch Paediatr Dent* 14:397–403
  13. Liliequist B, Lundberg M (1971) Skeletal and tooth development. A methodologic investigation. *Acta Radiol* 11:97–112
  14. Navarro J, Cavaller M, Luque E et al (2014) Dental anomaly pattern (DAP): agenesis of mandibular second premolar, distal angulation of its antimere and delayed tooth formation. *Angle Orthod* 84:24–29
  15. Neves LS, Pinzan A, Janson G et al (2005) Comparative study of the maturation of permanent teeth in subjects with vertical and horizontal growth patterns. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 128:619–623
  16. Nolla C (1960) The development of permanent teeth. *J Dent Child* 27:254–266
  17. Peck S, Peck L, Kataja M (1996) Prevalence of tooth agenesis and peg-shaped maxillary lateral incisor associated with palatally displaced canine (PDC) anomaly. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 110:441–443
  18. Reitsma JH, Balk-Leurs IH, Ongkosuwito EM et al (2014) Dental maturation in children with the syndrome of crouzon and apert. *Cleft Palate Craniofac J* 51:639–644
  19. Ruf S, Klimas D, Honemann M, Jabir S (2013) Genetic background of nonsyndromic oligodontia: a systematic review and meta-analysis. *J Orofac Orthop* 74:295–308
  20. Schmeling A, Grundmann C, Fuhrmann A et al (2008) Aktualisierte Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Forensische Altersdiagnostik für Altersschätzungen bei Lebenden im Strafverfahren. *Rechtsmedizin* 18:451–453
  21. Schopf PM (1970) Wurzelmineralisation und Zahndurchbruch im Wechselgebiss. *Fortschr Kieferorthop* 31:39–56

## Correspondence Address

Dr. med. dent. Bianca Gelbrich  
 Department of Orthodontics,  
 University Hospital Leipzig  
 Liebigstr. 10/14, 04103 Leipzig  
 Germany  
[bianca.gelbrich@medizin.uni-leipzig.de](mailto:bianca.gelbrich@medizin.uni-leipzig.de)