HISTOMORFOLOŠKA ANALIZA STRUKTURA PRENATALNOG PANKREASA ČOVEKA

AUTORI

Filipović Tatjana¹, Filipović Milan², Mandić Predrag¹, Matejić Suzana³, Đukić Nataša¹, Vitošević Zdravko¹

¹ Institut za anatomiju, Medicinski fakultet Priština (Kosovska Mitrovica)

² Klinika za hirurgiju, Medicinski fakultet Priština (Kosovska Mitrovica)

³ Institut za sudsku medicinu, Medicinski fakultet Priština (Kosovska Mitrovica)

KORESPONDENT

Tatjana Filipović

Medicinski fakultet u Prištini,
Kosovska Mitrovica, Institut za anatomiju
milan.filipovic@sbb.rs

SAŽETAK

Kao mešovita egzokrino-endokrina žlezda pankreas ima izuzetno važnu ulogu u digestivnom traktu. Njegov egzokrini deo, svojim sokom koji izliva u duodenum, a koji sa sobom nosi više od 20 pankreasnih enzima, omogućava normalan proces varenja. Endokrini deo ove žlezde, koga čine ostrvca-insule, aktivno učestvuje u metabolisanju materija u čovečjem organizmu, lučeći dva važna hormona-insulin i glukagon. Zbog svoje lokalizacije, pankreas predstavlja izuzetno nepristupačan organ za fizički pregled. Veliki je broj savremenih kliničkih metoda za praćenje promena na ovom organu ali i savremeni klinički rad zahteva detaljno poznavanje morfoloških karakteristika ove žlezde.

Materijal je uzet sa kadavera fetusa i novorođenčadi na institutu sa za patologiju Medicinskog fakulteta. Preparate pankreasa smo razvrstali u grupe u odnosu na uzrast (od 3 meseca do neonatusa) i kranio-sakralnu (KS) dužinu. Nakon dehidracije i kalupljenja preparati su u vidu stepenaste serije rezani u debljini između 6 i 10 mikrona. Osim standardnih metoda bojenja, neki preparati su, radi identifikacije insula, bojeni po Grimelijusu.

U ovom istraživanju determinisali smo morfološke promene tkiva prenatalnog pankreasa od trećeg meseca intrauterinog razvoja do kraja fetusnog doba i ustanovili dinamiku promena parenhima i strome. Funkcionalne delove pankreasa mogli smo razlikovati već u 10-11 nedelji fetusnog perioda razvića. Kod pankreasa u prvom trimestru trudnoće, uočili smo porast parenhimskih elemenata na račun redukcije strome, koja je nešto više izražena u području interlobulusnih prostora koji jasno diferencijalno lobulose. Početkom drugog trimestra trudnoće u razvojnom pankreasu se zapažaju značajne promene. Jasno se uočava lobulusna građa pankreasa. Acinusi egzokrinog pankreasa su jasno diferencijalno i nalaze se u veoma bliskom kontaktu, s obzirom da je stroma među njima jako redukovana. U okviru gotovo svih lobulusa jasno su izražena Langerhansova ostrvca, koja su umnožena, različite veličine, odvojena od egzokrinog dela slabio izraženim vezivnim tkivom. U grupi nedonesene dece ustanovili smo da je histološka slika pankreasa veoma slična onoj pri kraju fetalnog perioda.

Ključne reči: Pankreas, građa, razvoj

ENGLISH

MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF A STRUCTURES OF PRENATAL PANCREAS IN HUMAN

Filipović Tatjana¹, Filipović Milan², Mandić Predrag¹, Matejić Suzana³, Đukić Nataša¹, Vitošević Zdravko¹

¹ University of Pristina, School of medicine Kosovska Mitrovica, Department of anatomy

² University of Pristina, School of medicine Kosovska Mitrovica, Surgical clinic KBC Pristina

³ University of Pristina, School of medicine Kosovska Mitrovica, Department of forensic medicine

SUMMARY

As a mixed exocrine and endocrine gland pancreas has a very important role in the digestive tract. The juice of his exocrine part, which is released into the duodenum, carries more than 20 pancreatic enzymes, important for a normal process of digestion. Endocrine part of the gland, which consists of the islets-insula, actively participate in the metabolism of human organism, secreting two important hormones - insulin and glucagon. Because of its location, the pancreas is an extremely inaccessible organ for a physical examination. Despite of a large number of modern clinical methods for monitoring changes in the body, the detail knowledge of morphological characteristics of this gland is still very important.

The material was taken from the cadaver of the fetus and newborn at the Institute of Pathology of the Faculty of Medicine. We classified samples of pancreas into three groups, with respect to age (from 3 months to neonates) and CS length. After

dehydration and the molding compositions are cut at a thickness of between 6 and 10 microns. In addition to standard staining methods, some preparations are for identification of insula, painted by Grimelijus.

In this study, we determined the morphological changes of the prenatal pancreas, from the third month of intrauterine fetal development, until the end of the fetal time and determine the dynamics of changes in the parenchyma and stroma. We could distinguish functional parts of the pancreas, in 10-11th week of development. In the first trimester of pregnancy, we have noticed an increase in parenchymal elements and the reduction of the stroma, which is slightly more pronounced in interlobular area, that clearly differentiating lobules. At the beginning of the second trimester of pregnancy, in the pancreas that are developing, we observed significant changes. The lobular structure of pancreas was clearly visible. Pancreatic acini are clearly differentiated and are in very close contact, since the stroma between them very reduced. Within almost all lobulus there are clearly expressed the islets of Langerhans, which are multiplied, different sizes, separated from the exocrine part by poorly expressed connective tissue. In the group of prematurely born children, we found that the morphology of the pancreas is very similar to the pancreas at the end of the fetal period.

Keywords: Pancreas, structure, development

UVOD

Smatra se da razviće pankreasa započinje u petoj nedelji embrionalnog perioda razvoja nastankom dorzalnog i ventralnog pankreasnog divertikuluma (pupoljka) na distalnom kraju prednjeg creva, budućeg duodenuma (gemma pancreatica dorsalis et ventralis) (11). Po nekim autorima pankreatobilijarne strukture ljudskog embriona se zapravo razvijaju iz pupoljaka endoderma duodenuma u četvrtoj nedelji embrionalnog razvoja, tako da se već 30-35 dana uočavaju dve odvojene mase ćelija koje formiraju dva pupoljka (15). Dorzalni pupoljak razvija se rapidno i širi se dorzokranijalno u mezogastrijum, levo od vitelinske vene. Ventralni pupoljak razvija se nešto kasnije, u uglu ispred hepatičkog rudimenta. Njegova šupljina obično komunicira sa šupljinom hepatičkog divertikuluma, mada se može i odvojeno otvarati u duodenum. Kada se razvije i elongira zajednički žučni kanal, masa ventralnog pupoljka biva uklonjena iz duodenuma. Simultano, duodenum trpi rotaciju za oko 90° tako da njegova prethodno ventralna površina biva okrenuta udesno. Krajem drugog meseca, u sedmoj nedelji embrionalnog razvoja, stapaju se pankreasni pupoljci, gradeći jedinstven organ.

Kao mešovita egzokrino-endokrina žlezda pankreas ima izuzetno važnu ulogu u digestivnom traktu. Njegov egzokrini deo, svojim sokom koji izliva u duodenum, a koji sa sobom nosi više od 20 pankreasnih enzima, omogućava normalan proces varenja. Sekretarna jedinica ovog dela pankreasa je tubulacinus (1). Endokrini deo ove žlezde, koga čine ostrvca-insule, aktivno učestvuje u metabolisanju materija u čovečjem organizmu, lučeći dva važna hormona-insulin i glukagon.

Zbog svoje lokalizacije, pankreas predstavlja izuzetno nepristupačan organ za klinički pregled. Ponekad simptomi oboljenja pankreasa mogu da pobude sumnju da se radi o bolesti nekog drugog, susednog organa (želuca, creva, bilijarnog trakta). Veoma često, znaci oboljenja pankreasa mogu da se jave kasno, u odmakloj fazi bolesti, jer pankreas poseduje veliku kompenzatornu moć, kako egzokrine, tako i endokrine funkcije. Samo ponekad je moguće, putem anamneze i fizičkog pregleda razlikovati tip lezije u pankreasu. Danas, uz primenu mnogih savremenih metoda (ultrasonografija, CT, endoskopska retrogradna holangiopankreatografija, laparoskopija, perkutana transhepatička holangiografija i ciljana biopsija) moguće je ranije otkriti oboljenje i razlikovati tip procesa u pankreasu. Međutim i ovaj savremeni klinički rad zahteva detaljno poznavanje morfoloških karakteristika ove žlezde.

CILJ RADA

Ovim radom smo imali za cilj da u fetusa različite starosti i neonatusa sagledamo razvoj pojedinih struktura pankreasa u svim delovima ovog organa, radi utvrđivanja vremena pojavljivanja određenih tkivnih elemenata kao i dalju dinamiku njihovog razvoja.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je vršeno u nekoliko grupa formiranih u zavisnosti od kranio-sakralne dužine, odnosno fetusne starosti, a imajući u vidu podatke koji govore o važnim morfološkim karakteristikama razvoja pojedinih struktura u odgovarajućim fetusnim mesecima.

Materijal je uzet sa kadavera fetusa i novorođenčadi na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini. Metodom makrodisekcije, a nakon fiksacije, ekstrpirani su delići tkiva iz topografskih delova pankreasa. Za klasičnu metodu bojenja (hematoksilin-eozin), nakon dehidracije (sprovedeni kroz seriju alkoholnih rastvora, hloroforma) parafinski preparati su u vidu stepenaste serije rezani u debljini između 6 i 10 mikrona. Preparate pankreasa smo razvrstali u grupe, po deset slučajeva u svakoj, a u zavisnosti od kranio-sakralne dužine, odnosno perioda fetusnog razvoja, imajući u vidu i podatke koji ukazuju na važne histomorfološke karakteristike razvoja pojedinih struktura u odgovarajućim mesecima. Prvu grupu su činili pankreasi fetusa starih tri meseca, prosečne kranio-sakralne dužine 10cm, drugu fetusi u četvrtom mesecu razvoja, kranio-sakralne dužine 15-16cm. Treću grupu su obuhvatali pankreasi fetusa od petog meseca pa do kraja fetusnog razvoja, a koju smo podelili na fetuse drugog trimestra trudnoće, prosečne kranio-sakralne dužine 20,64cm i poslednjeg trimestra trudnoće, sa kranio-sakralnom dužinom 24,25cm u proseku. U četvrtoj grupi su se nalazili pankreasi nedonesenih, kranio-sakralne dužine u proseku 27cm, a zasebnu, petu grupu su činili pankreasi novorođene donesene dece. Osim standardnih metoda bojenja, neki preparati su, radi identifikacije insula, bojeni po Grimelijusu.

REZULTATI

Utvdili smo period jasne diferencijacije egzokrinog dela pankreasa, pojavom skupina seroznih acinusa, bez jasno formiranih lobulusa, uz prisustvo bogatog veziva, sa grupama svetlih ćelija koje predstavljaju začetke endokrinih

struktura. Ustanovili smo na koji se način smanjuje količina strome i dolazi do povećanja parenhima, sa jasno uočljivim ostrvcima koja u poslednjem trimestru razvijajućeg pankreasa postaju nalik insulama adultnog oblika.

Kod pankreasa fetusa u trećem mesecu razvoja, odnosno u prvoj grupi, uočili smo jasnu diferencijaciju egzokrinog dela pankreasa uz veoma bogatu zastupljenost vezivno-tkivne strome, bogato vaskularizovane (Sl.1)

Slika 1. Pankreas fetusa starog 3 meseca, KS-10cm, HE, 10x

U parenhimskom delu, uočavaju se manje ili veće grupe seroznih acinusa ali i pojedinačni acinusi okruženi vezivnim tkivom. Diferencijacija lobulusa nije izražena ali se njihovo obrazovanje može nazreti analiziranjem mestimično veoma zastupljenog veziva u nivou intralobularnih septi. Endokrine strukture pankreasa mogu se mestimično identifikovati kao grupe svetlih ćelija, okružene izraženim vezivnim tkivom (Sl.2). Ove grupe ćelija predstavljaju najverovatnije začetke insule (Langerhansova ostrvca) koja se pojavljuju, po nekim autorima u 9-10, a neki čak tvrde da se mogu uočiti i u 7-8 nedelji. Ova ostrvca su mala, diskretna i sastoje se tek iz po desetak ćelija, a rano zadobijaju oblik nepravilne lopte.

Slika 2. Pankreas fetusa starog 3 meseca, histološki prikaz pojave svetlih ćelija (začetak endokrinog dela), HE, 20x

U drugoj grupi, kod pankreasa starih četiri meseca, zapaža se porast parenhimskih elemenata na račun redukcije strome, koja je nešto više izražena u području interlobulusnih prostora koji jasno diferenciraju lobuluse. U interlobulusnim prostorima uočavaju se veći izvodni kanali, krvni sudovi i snopovi nervnih vlakana. U okviru pojedinih lobulusa prepoznaju se grupe svetlijih ćelija okružene vezivom koje odgovaraju početnom stadijumu formiranja nezrelih Langerhansovih ostrvaca pankreasa. Ostrvca ovog uzrasta su mala, diskretna, sa ćelijama lokalizovanim periferno (Sl. 3).

Slika 3. Histološki prikaz pankreasa fetusa starog 5 meseci, KS-20cm, HE, 20x

U trećoj grupi kod pankreasa fetusa uzrasta od petog meseca do kraja fetusnog doba, a početkom drugog trimestra trudnoće u razvojnem pankreasu se zapažaju značajne promene. Jasno se uočava lobulusna građa pankreasa kao posledica redukcije vezivne strome intralobulusno ali sa njenim porastom u interlobulusnim prostorima. Acinusi egzokrinog pankreasa su jasno diferencirani i nalaze se u veoma bliskom kontaktu s obzirom da je stroma među njima jako redukovana. U okviru gotovo svih lobulusa jasno su izražena Langerhansova ostrvca, koja su umnožena, različite veličine, odvojena od egzokrinog dela slabije izraženim vezivnim tkivom. Smatra se da povećanje veličine ostrvaca može biti posledica spajanja manjih koja su se našla u bliskom kontaktu, te se za takva ostrvca može reći da imaju multiplo poreklo. Uočava se i izuzetno razvijen snop nervnih vlakana (Sl.4)

Slika 4. Histološki prikaz fetusa starog 5 meseci, KS-20cm, HE, 20x

U poslednjem trimestru, u tkivu razvijajućeg pankreasa ne zapažaju se izraženije morfološke promene u odnosu na prethodni trimestar. Lobulusna građa i dalje je očuvana sa krajnje redukovanom intralobulusnom i veoma izraženim interlobulusnim vezivom. U vezivno tkivnim septama jasno se razlikuju interlobulusni izvodni kanali, krvni sudovi i nervi (Sl. 5)

Izgled preparata pankreasa ovog uzrasta apsolutno odgovara Hardovom opisu (4). On je takođe utvrdio postojanje širokih slojeva veziva koji jasno odeljuju sekretorne delove. U vezivno-tkivnim septama jasno se razlikuju interlobulusni izvodni kanali, krvni sudovi i nervi. Acinusi egzokrinog pankreasa histološki imaju izgled zrelih acinusa. Endokrini pankreas i dalje je sačinjen od Langerhansovih ostrvaca različite veličine ali je broj ostrvaca veći u odnosu na prethodni trimestar, pri čemu se između endokrinih ćelija veoma jasno uočavaju kapilari (Sl.6)

Slika 5. Mikrofotogram pankreasa starog 9 meseci, KS-33cm, HE, 10x

Slika 6. Histološki prikaz zrelih acinusa pankreasa starog 9 meseci, KS-33cm, 40x

U četvrtoj grupi nedonesene dece, histološki izgled pankreasa veoma je sličan pankreasu krajem fetusnog perioda. Elementi egzokrinog pankreasa jasno su izraženi i njihov izgled se ne razlikuje mnogo, odnosno sličan je izgledu pankreasa odraslih osoba. U ovom periodu se dobro uočava reznjevita građa pankreasa, Langerhansova ostrvca su takođe slična ostrvcima adultnog pankreasa. Sačinjena su od iregularno postavljenih nizova endokrinih ćelija, između kojih se nalazi bogato razvijena mreža kapilara. Periinsularni prostor jasno odvaja Langerhansova ostrvca od egzokrinog dela pankreasa i u njemu se nalaze nežna vezivno-tkivna vlakna (Sl.7 i sl.8)

Slika 7. Mikroskopski izgled Langerhansovih ostrvaca nedonesenog deteta, KS-41cm, 20x

Slika 8. Pankreas nedonesenog deteta, KS-41cm, HE, 10x

Ćelije A tipa pankreasnih insula, najkrupnije su i nepravilnog oblika. Produkuju glukagon i identifikovane su indirektno bojenjem metodom po Grimelijusu (Sl.9)

Slika 9. Identifikacija ćelija A tipa, bojenje po Grimelius-u, 20x

U grupi novorođene donesene dece, tkivo pankreasa poseduje adultne karakteristike. Tkivo egzokrinog pankreasa je sastavljeno od tipičnih seroznih acinusa između kojih se jedva uočava interacinusno vezivno tkivo. Na mestima nešto prisutnijeg veziva i u njemu se razlikuju, pored vezivno-tkivnih ćelija (ćelije sa izduženim jedrima koje odgovaraju fibroblastima) i krvni sudovi različitog tipa. Langerhansova ostrvca endokrino pankreasa su od egzokrinog dela odvojena izuzetno redukovanim periinsularnim vezivom u kome se vide kapilari. Unutar insula, između bogatstva ćelijskih elemenata i gustine kapilarne mreže postoji direktna zavisnost. Ukoliko su pojedina ostrvca bogatija ćelijama A tipa vaskularna mreža je razvijenija, te se stiče utisak da su manje grupe ćelija prožete kapilarima rasprostrtim preko čitavih ostrvaca. Izgled ove vaskularne mreže ne zavisi od veličine, oblika i broja ćelularnih elemenata u globalu, već je ova uslovljenost isključivo vezana za ćelije A tipa (Sl.10).

Slika 10. Pankreas novorođenog donesenog deteta, HE, 40x

DISKUSIJA

U našem istraživanju, kod pankreasa fetusa u trećem mesecu razvoja, uočili smo jasnu diferencijaciju egzokrinog dela pankreasa uz veoma bogatu zastupljenost vezivno-tkivne strome, bogato vaskularizovane. Funkcionalne delove pankreasa mogli smo razlikovati već u 10-11. nedelji fetusnog perioda razvića. Razvoj glandularnog tkiva pankreasa uključuje istu vrstu pupljenja i grananja primordijalnih epitelih ćelija, kao kod salivarnih žlezda. Ta primordijalna ćelijska masa čini parenhim žlezde. Nastala ćelijska masa širi se u dole ležeći mezenhim prvo kao solidna epitelijalna traka. Kada distalni kraj ove trake stigne do mesta gde je određeno da se formira sekretorni deo ove žlezde, on se ponovo

deli. Terminalni kraj ove trake nosi proširenja sastavljena od radialno postavljenih ćelija. Razrastanje sistema epitelijskih traka uspostavlja sistem duktusa. U isto vreme terminalna grupa ćelija postaje organizovana u sekretorne jedinice (acinuse). Mreža vezivnog tkiva (stroma) koja čini potporu parenhimu žlezde nastaje iz okolnog mezenhima. Kako se male grane duktusa i sekretorni acinusi razvijaju od istih glavnih stem ćelija, oni prirodno formiraju subgrupe rastućeg glandularnog tkiva. Mezenhim se između ovakvih susednih polja razvija u vezivno tkivo i ima tendenciju da formira septa koja dele žlezdu na lobule (12).

Smatra se da se nevelika populacija ćelija od približno tri stotine, determiniše u pravcu formiranja pankreasa (3).

Ostrvca počinju da se diferenciraju rano, u 9-10. nedelji fetalnog perioda razvoja ili je čak moguće u 7-8. Nedelji embrionalnog razvoja. U većini radova navodi se podatak da Langerhansovo ostrvce vodi poreklo od epitelijskih ćelija duktusa pankreasa (2), odnosno od prekursorskih (centro-acinusnih) ćelija i intraacinusnih delova intrakalatnih kanalića egzokrinog pankreasa (11) U literaturi koja nam je bila dostupna naišli smo na različite podatke o vremenu nastanka i formiranja prvih ostrvaca proučavanih kod eksperimentalnih životinja i na humanom materijalu. Proučavanja na pacovima ukazala su na pojavu solidnog pankreasnog stuba u najranijem fetalnom periodu, a koji se naziva "primitivni pankreasni tubul-Laguesse". To je forma od koje nastaju ostrvca i acinusi.

Kod pankreasa starih četiri meseca, uočili smo porast parenhimskih elemenata na račun redukcije strome, koja je nešto više izražena u području interlobulusnih prostora, koji jasno diferenciraju lobule. U interlobulusnim prostorima zapazili smo veće izvodne kanale, krvne sudove i snopove nervnih vlakana. U našem istraživanju uočili smo, u okviru pojedinih lobulusa, grupe svetlijih ćelija okružene vezivom koje odgovaraju početnom stadijumu formiranja nezrelih Langerhansovih ostrvaca pankreasa. Ostrvca ovog uzrasta su mala, diskretna, sa ćelijama lokalizovanim peri-

fero, a vreme njihovog pojavljivanja poklapa se sa nalazima većine autora koji su istraživali razvoj ovog dela žlezde.

Poznavanje nastanka i diferencijacije pankreasnog tkiva je od izuzetnog značaja zbog niza patoloških stanja koja mogu nastati usled poremećaja razvika ovog organa. Takav je slučaj sa pojavom ektopičnog ili heterotopičnog pankreasa, sa prijavljenom stopom od 0,55%-13,70%, utvrđenom na obdukcionom materijalu (6). Ektopični pankreas je urođena anomalija koja se u više od 90% slučajeva javlja u gornjem delu gastrointestinalnog trakta, a najčešće u želucu, dvanaestopalačnom crevu i proksimalnom jejunumu. Druga ređe prijavljena mesta ektopije su ileum, Mekelov divertikulum, jednjak, debelo crevo, mezenterijum i omentum (10) Ektopični pankreas se takođe može naći i u jetri, žučnoj kesi (5), slezini, retroperitonealno ali i van stomaka u plućima i mediastinumu (7,8,9,10,14).

Tokom procesa rotacije dorzalnog i ventralnog pupoljka oni se nalaze u neposrednoj blizini želuca i dvanaestopalačnog creva. To može dovesti do inkorporacije primordijalnih, germinativnih ćelija pankreasa u zidove ovih organa. Retko, jedan od pankreasnih pupoljaka se može odvojiti i obaviti oko duže osovine creva, čime se može objasniti lokalizacija pankreasnog tkiva koje je udaljeno od normalne anatomske lokalizacije (13).

ZAKLJUČAK

Kod nedonesene dece histološka slika pankreasa je veoma slična pankreasu krajem fetalnog perioda, dok kod novorođenčadi tkivo pankreasa ima sve odlike adultnog, što ukazuje na veliki značaj tog poslednjeg perioda intrauterinog razvoja. Unutar insula se uočava postojanje direktne zavisnosti između bogatstva ćelijskih elemenata i gustine kapilarne mreže. Ukoliko su ostrvca bogatija ćelijama A tipa vaskularna mreža je razvijenija.

LITERATURA

1. Anđelković Z i sar. Histologija, Impresum, Niš 2009; 221
2. Bargman W. Histologie und Mikroskopische anatomie des menschen, 1962; 323-98
3. Carlson B. Patten's Foundation of embryology, Forth edition, PartII, McGraw-Hill book company, 1983;134-39
4. Hard W. The origin and differentiation of the alpha and beta cells in the pancreatic islets of the rat, The Am.Jour.Anat.75, 1944; 369
5. Karahan OI, Kahriman G, Soyuer I, Artış T, Comu NB. MR cholangiopancreatography findings of heterotopic pancreatic tissue in the distal common bile duct. Diagn Interv Radiology. 2006;12:180-2.[PubMed]
6. Lai EC, Tompkins RK. Heterotopic pancreas. Review of a 26 year experience. Am J Surg.1986;151:697-700. [PubMed]
7. Lee WT, Tseng HI, Lin JY, Tsai KB, Lu CC. Ectopic pancreatic tissue presenting as an umbilical mass in a newborn: a case report. Kaohsiung J Med Sci. 2005;21:84-7. [PubMed]
8. Lin LH, Ko SF, Huang CC, et al. Retroperitoneal ectopic pancreas: imaging findings. Br J Radiol.2009;82:253-5. [PMC free article] [PubMed]
9. Marchevsky AM. Lung tumors derived from ectopic tissues. Semin Diagn Pathol. 1995;12:172-84.[PubMed]
10. Mortelė KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. Radiographics. 2006;26:715-31. [PubMed]
11. Nikolić I, Rančić G, Lačković V, Todorović V, Mitić D, Mihailović D. Embriologija čoveka: tekst i atlas, Data Status, Beograd, 2007;182
12. Patten B.M. Human embryology, third edition. The digestive and respiratory systems, McGraw-Hill Book Company, New York, 1968; 387-91
13. Subramanian M., Wee E., Desai V., Peh W. Duodenal ectopic pancreas, Singapore Med J. 2014 Dec; 55(12): 629-634
14. Wang W, Li K, Qin W, Sun H, Zhao C. Ectopic pancreas in mediastinum: report of 2 cases and review of the literature. J Thorac Imaging. 2007;22:256-8. [PubMed]
15. Wind G. Microcomputer Reconstruction of Pancreatobiliary Embryogenesis, Clinical Anatomy 2, 1989; 225-33