

Vraag 14) Welk advies zou u geven aan jonge professionals die leiding willen geven in het complexe veld van pijngeneeskunde?

Jonge professionals moeten zich realiseren dat "less is more". Het heeft geen zin om invasieve behandelingen te starten wanneer er nog mogelijkheden voor conservatieve behandeling zijn. Ze moeten deel uitmaken van een team en deelnemen aan gezamenlijk overleg en het opstellen van behandelplannen. Onderzoek moet worden geïntegreerd in de klinische praktijk. Hun mening geven over managementkwesties is van grote waarde.

Het originele interview is te vinden op:



De chirurgische behandeling van traumatische neuromen

Godard C.W. de Ruiter

Afdeling Neurochirurgie Haaglanden Medisch Centrum

Samenvatting

Traumatische neuromen kunnen ontstaan ten gevolge van zenuwdoorsnijding, bijvoorbeeld van kleinere sensibele zenuwen na orthopedische ingrepen rond de enkel of van grotere gemengde zenuwen na amputaties. Er zijn verscheidene chirurgische behandelingen voor deze neuromen. De keuze is afhankelijk van de beschikbaarheid van de distale stomp en het interval tussen trauma en presentatie. In het verleden werden met name passieve behandelingen toegepast na resectie van het neuroom, waarbij de proximale zenuw in onderliggend spierweefsel werd begraven, maar met soms een recidief als gevolg. Tegenwoordig wordt steeds vaker gekozen voor een actieve behandeling, waarbij de proximale zenuw wordt aangesloten op een andere distale zenuw of een (stuk) gedenerveerde spier, zodat axonen een doel hebben om naartoe te groeien. Er is aangetoond in studies dat deze verschillende behandelingen een significante vermindering kunnen geven van zowel neuroom- als fantoompijn. Bij patiënten met neuromen ontstaan zonder amputatie kan de continuïteit van de zenuw worden hersteld m.b.v. een zenuwallograft, wanneer de afstand tussen de zenuwuiteinden kleiner is dan 3cm en het interval korter is dan een jaar. Het is daarom belangrijk dat patiënten tijdig worden verwezen voor beoordeling. De effectiviteit van preventieve behandelingen, uitgevoerd op het moment van amputatie, worden op dit moment nog onderzocht.

Summary

Traumatic neuroma can develop after nerve transection, as for example of small sensory nerves after orthopedic procedures around the ankle or of larger mixed nerves after amputation. There are several surgical treatments for these neuromas. The choice depends on the availability of the distal stump and the interval between

the trauma and presentation. In the past primarily passive treatments have been applied after resection of the neuroma, such as burying of the proximal end of the nerve into underlying muscle tissue, but this technique sometimes leads to recurrence of the neuroma. Nowadays more and more active treatments are applied, in which the proximal end is connected to a different nerve or denervated muscle (segment), so the axons have somewhere to regenerate to. Studies have shown that these different treatments can give a significant reduction of both neuroma and phantom pain. In patients with neuromas without amputation, the continuity of the nerve can be restored with an allograft, when the distance between the nerve ends is less than 3cms or the interval shorter than one year. It is important to refer patients in a timely manner for surgical evaluation. The efficacy of preventive treatments, performed at the moment of amputation, are currently being investigated.

Inleiding

Een traumatisch neuroom is een pijnlijke verdikking aan het proximale uiteinde van een zenuw, dat kan ontstaan wanneer een zenuw is doorsneden, ofwel t.g.v. een trauma of iatrogeen. Meestal ontstaat een neuroom in het geval dat de zenuwuiteinden niet bij elkaar in de buurt liggen (c.q. de afstand tussen de zenuwuiteinden te groot is), waardoor de uitgroeiende zenuwvezels vanuit de proximale zenuw, het distale deel niet bereiken. Dit is een natuurlijk herstelproces dat in de Engelse literatuur "sprouting" wordt genoemd. Uiteindelijk stoppen de zenuwvezels met groeien, maar door organiseerde uitgroei kan er een kluwen van zenuwvezels zijn ontstaan, een neuroom wat zeer pijnlijk kan zijn. Traumatische neuromen kunnen ontstaan na ongevallen of operaties, waarbij veelal kleine sensibele zenu-

wen worden doorsneden. Een andere belangrijke oorzaak voor het optreden van traumatische neuromen zijn amputaties. Het doel van dit artikel is om een overzicht te geven van (1) de prevalentie, (2) aandachtspunten bij anamnese, lichamelijk en aanvullend onderzoek en (3) de verschillende chirurgische behandelingen voor pijnlijke neuromen.

Prevalentie van traumatische neuromen

Traumatische neuromen kunnen optreden na verschillende typen letsel, zowel na scherpe, penetrerende, als na stompe letsels. Bij letsels van grotere motorische of gemengde zenuwen treedt neuroomvorming relatief weinig op, vooral omdat deze letsels meestal direct chirurgisch worden behandeld. Bij letsels van kleinere, sensibele zenuwen is er vaak een delay in de diagnostiek, omdat patiënten zich pas na enige tijd presenteren wanneer de klachten al zijn ontstaan. Ook iatrogene letsels van kleinere zenuwen, zoals bijvoorbeeld zenuwen rond de enkel, beschadigd tijdens bijvoorbeeld orthopedische ingrepen, presenteren zich relatief laat. De exacte prevalentie van neuromen van kleinere sensibele zenuwen is onbekend, maar een recente review laat zien van welke zenuwen in de literatuur de meeste neuromen zijn gerapporteerd, in afnemende aantallen: nervus (n) digitalis palmaris, n. radialis superficialis, n. saphenus, n. peroneus superficialis en n. suralis ¹. Het gegeven dat vaak kleinere, subcutaan gelegen zenuwen zijn aangedaan kan voortkomen uit het feit dat deze zenuwen gemakkelijker kunnen worden beschadigd, maar ook doordat de subcutane ligging gemakkelijker symptomen geeft bij druk van buitenaf.

De frequentie van neuroomvorming na amputatie is aanzienlijk hoger dan na het optreden van zenuwletsels in zogenaamde *non-amputees*, zoals hierboven beschreven. Alleen al in de Verenigde Staten zijn er 1,6 miljoen mensen met een geamputeerd ledemaat ², zogenaamde *amputees*, waarvan 60% chronische pijnklachten heeft ³, 15% ten gevolge van neuroomvorming ⁴. Met name door een toename van de incidentie van diabetes, met als gevolg in de Verenigde Staten een verwacht aantal *amputees* van 3,6

miljoen in 2050, is dit een groeiend probleem voor de gezondheidszorg ². In een recente systematische review komt naar voren dat 69% (CI 53-86%) van de patiënten met een amputatie van de onderste extremiteit fantoompijn heeft ⁵. In een retrospectieve studie werd een incidentie voor een symptomatisch neuroom van 4,17% gevonden na amputaties van de onderste extremiteit ⁶.

Anamnese, lichamelijk en aanvullend onderzoek

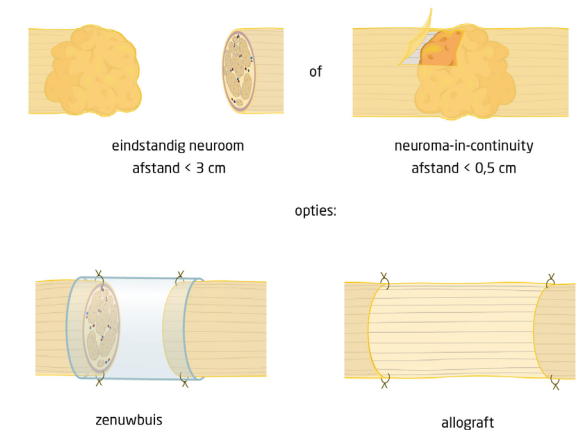
Bij de beoordeling van patiënten met een pijnklachten na zenuwdoorsnijding, bijvoorbeeld na amputatie, is het allereerst belangrijk om onderscheid te maken tussen verschillende typen pijn; nociceptieve- (stomp), neuroom- en fantoompijn. Bij fantoompijn kan de patiënt pijnklachten ervaren op de plek waar het geamputeerde ledemaat zich bevond, in het oorspronkelijke innervatiegebied van de doorsneden zenuw(en). Ook zonder amputatie kunnen deze pijnklachten optreden en wordt deze pijn deafferentiatiepijn genoemd. Fantoom ofwel deafferentiatiepijn treedt vaak direct op na zenuwdoorsnijding. Neuroompijn is een ander soort pijn, waarbij de patiënt lokale pijn ervaart ter plaatse van de stomp, of in *non-amputees* waar de zenuw doorsneden is. Neuroompijn kan m.n. in *amputees* invaliderend werken, doordat de prothese niet verdragen wordt op de stomp bij lokale drukverhoging na belasting. In *non-amputees* kan bijvoorbeeld het dragen van schoenen soms niet worden verdragen door lokale druk op het neuroom bij zenuwletsels rond de enkel. Omdat het vaak enige tijd (maanden tot jaren) kan duren, voordat een traumatisch neuroom ontstaat, treden pijnklachten t.g.v. van een neuroom later op dan fantoompijn. Door dit interval tussen het trauma en het ontstaan van het neuroom worden de pijnklachten vaak niet direct gediagnosticeerd en kan er een aanzienlijke vertraging in de verwijzing ontstaan. Bij het lichamelijk onderzoek van een patiënt met een verdenking op een neuroom dient te worden gelet op een positief teken van Tinel ⁷, waarbij de pijnklachten kunnen worden uitgelokt door uitwendige lokale druk t.h.v. het neuroom, hetgeen uitstraling geeft naar het oorspronkelijke innervatie gebied van de aan-

gedane zenuw. Bij *amputees* is dit vaak lastiger, vanwege de diepere ligging van de neuromen, vergeleken met de vaak oppervlakkig gelegen neuromen in *non-amputees*. Deze oppervlakkig gelegen neuromen van sensibele zenuwen kunnen ook gemakkelijker worden aangetoond m.b.v. echografie, terwijl dieper gelegen neuromen, zoals van de nervus tibialis en nervus peroneus na boven- en onderbeen amputaties, het best kunnen worden afgebeeld met een MRI-scan. Extra voordelen van echografisch onderzoek zijn dat tegelijkertijd echogeleid een injectie kan worden gegeven met een lokaal anestheticum, dat lokale druk met de echokop ook de kenmerkende klachten kan uitlokken (genaamd *sonopalpatie*) en dat direct de afmetingen van de zenuw kunnen worden opgemeten voor eventuele reconstructie (zie chirurgische behandelingen hieronder). Tenslotte is infiltratie met een lokaal anestheticum en de daaropvolgende verlichting van pijn, een belangrijk diagnosticum voor traumatische neuromen. Hoewel er discussie is in de literatuur over de voorspellende waarde van een lokale blokkade, onder andere vanwege een mogelijk placebo-effect, wordt het nog frequent toegepast ⁷. Meerwaarde bij patiënten met reeds lang bestaande klachten (> 1 jaar) kan zijn dat bij er een positieve blokkade iets meer ondersteuning is voor de keuze voor een perifere benadering van het probleem, terwijl er bij een negatieve blokkade een grotere kans is dat de pijnklachten in tussentijd ook een centrale oorzaak hebben gekregen (chronisch of nociplastisch zijn geworden) en operatie dus mogelijk geen verlichting zal geven van de pijnklachten. Dit is belangrijk voor de preoperatieve voorlichting van de patiënt over te verwachte kans van effect na chirurgische behandeling, maar zal veelal niet leiden tot het afzien van operatie, gezien de belastende aard van de klachten.

Chirurgische behandelingen

Bij het bepalen van de keuze voor een chirurgische behandeling is het allereerst belangrijk om te weten of het distale uiteinde beschikbaar is voor reconstructie of niet (figuur 1). Dit is uiteraard alleen het geval bij neuromen in zogenaamde *non-amputees*. Ook dit kan worden onderzocht m.b.v. echografie. Bij dit onderzoek

is het ook van belang om de afstand tussen de zenuwuiteinden te bepalen en de diameter van de aangedane zenuw. Deze gegevens zijn nodig om een zenuwallograaf met de juiste afmetingen te bestellen.



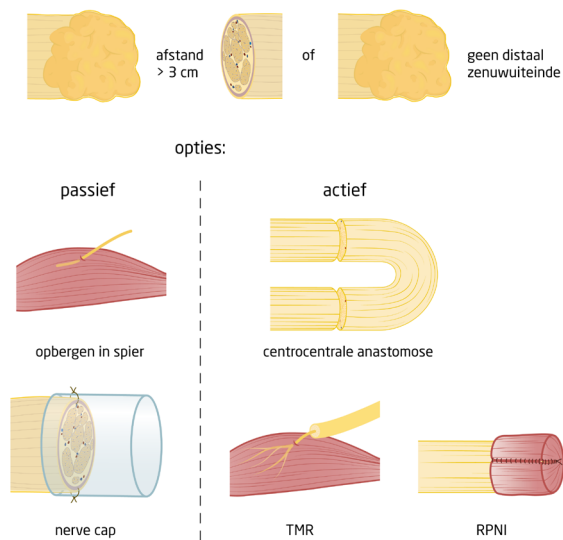
Figuur 1: In het geval van een eindstandig neuroom in *non-amputees*, waarbij het distale uiteinde beschikbaar (en de afstand van het defect kleiner is dan 3cm) is of er sprake is van een zogenaamd neuroma-in-continuity, kan na resectie van het neuroom, de continuïteit worden hersteld ofwel met een zenuwbuis ofwel m.b.v. een allograaf.

Een dergelijk transplantaat is vooraf behandeld, waarbij cellen en debris uit de graft zijn verwijderd, zodat alleen de extracellulaire matrix overblijft. Deze graft wordt op droogijs vanaf de plek van opslag naar het ziekenhuis waar de patiënt behandeld wordt getransporteerd. In een recente studie in het Haaglanden Medisch Centrum is aangetoond dat reconstructie met een allograaf als interponaat niet alleen leidt tot afname van de neuroompijn, maar ook tot volledig herstel van sensibiliteit kan leiden, mits de afstand tussen de uiteinden niet te groot is (<3cm) en het interval tussen optreden van het letsel en reconstructie niet te lang (<1 jaar) ⁸. Deze techniek kan ook worden toegepast bij patiënten met een neuroma-in-continuity (NIC) ⁹. Eventueel kan bij kleinere defecten (<0,5cm) ook een reconstructie worden verricht m.b.v. een biodegradeerbare zenuwbuis. Deze zenuwbuisen zijn iets gemakkelijker in gebruik, doordat deze *off-the-shelf* beschikbaar zijn ¹⁰ en dus niet vooraf besteld dienen te worden, zoals in het geval van gebruik van een allograaf. In de praktijk is het defect echter

vaak groter dan 0,5cm.

Als het distale uiteinde bij echografisch onderzoek niet beschikbaar blijkt te zijn voor reconstructie, maar ook dus na amputatie, zijn er meerdere chirurgische behandelingsmogelijkheden. In figuur 2 zijn de verschillende technieken weergegeven. Tot het begin van de 21^e eeuw was de meest gangbare methode om de proximale zenuw, na verwijdering van het neuroom, te begraven in onderliggend spierweefsel. Hoewel voor deze procedure goede resultaten zijn beschreven¹¹, leidde het in een groot aantal gevallen (ongeveer 25%) toch tot recidief neuroomvorming.

Ook opbergen in andere weefsels (zoals bot en vetweefsel) of *capping* van het uiteinde met een bio-afbreekbare buis¹², werkt in sommige gevallen, maar leidt helaas toch in een aantal gevallen tot recidief neuroomvorming¹³. Deze technieken worden zogenaamde passieve technieken genoemd. Als mogelijke verklaring voor het opnieuw vormen van een traumatisch neuroom is dat axonen geen doel hebben om naar toe te groeien en zo dus opnieuw een neuroom kunnen vormen.



Figuur 2: In het geval de afstand tussen de zenuwuiteinden groter is dan 3cm of het distale uiteinde niet beschikbaar is voor reconstructie, zoals in het geval van amputatie, kunnen verschillende chirurgische behandelingen worden toegepast na resectie van het neuroom. Deze technieken kunnen worden onderverdeeld in 'passieve' en 'actieve' behandelingen. Bij passieve behandelingen, waaronder 'het opbergen van het proximale zenuwuiteinde in de spier' en 'het plaatsen van het zenuwuiteinde in een blind eindigende zenuwbuis', wordt het proximale uiteinde van de zenuw bedekt. Bij actieve behandelingen wordt het proximale uiteinde verbonden met een andere zenuw of een (stuk) spier. Bij de centrocentrale anastomose wordt een zenuwloop gemaakt m.b.v. een autograft, een extra stuk zenuw dat wordt afgesneden van één van de twee proximale delen. Andere voorbeelden van actieve behandelingen zijn 'targeted muscle reinnervation (TMR)' en 'regenerative peripheral nerve interface (RPNI)'. De verschillende opties worden in

meer detail beschreven in de tekst.

Naast bovengenoemde passieve methoden zijn er daarom zogenaamde actieve methoden ontwikkeld, waarbij de proximale zenuw, na resectie van het neuroom, wordt verbonden met een andere zenuw of een (stuk) gedenerveerde spier, waarin de axonen kunnen uitgroeien. Een voorbeeld van een actieve methode is de centrocentrale anastomose (CCA)¹⁴. Bij deze techniek worden twee zenuwen met elkaar verbonden, bij voorkeur m.b.v. een interponaat, een extra stuk zenuw afkomstig van een van de twee zenuwen, een *autograft*. Op deze manier worden uitgroeïende axonen vanuit beide zenuwen de tussenliggende graft ingelokt, een zogenaamde *axonal trap*¹⁵. Idealiter zijn voor de toepassing van deze techniek twee zenuwen nodig (alhoewel het ook mogelijk is om bij een neuroom van een enkele zenuw, na resectie van het neuroom, de zenuw in de lengterichting te splitsen). Van daar dat de CCA techniek voornamelijk is toegepast na amputatie van vingers voor de connectie van twee digitale zenuwen (aan weerszijde van de vinger) en de connectie van de nervus tibialis en nervus peroneus na boven- en onderbeenamputaties. Alhoewel goede resultaten voor CCA zijn gerapporteerd^{16,17}, zijn er in deze studies helaas geen autografts gebruikt, maar zijn de zenuwen direct met elkaar verbonden, waarschijnlijk omdat dit een eenvoudigere procedure is. Experimenteel onderzoek heeft echter aangetoond dat axonen vanuit weerszijden de graft ingroeien, de graft niet verlaten en niet opnieuw een neuroom vormen¹⁸⁻²⁰, terwijl directe coaptatie op lange termijn toch weer kan leiden tot neuroomvorming¹⁷. Vanwege deze discrepantie in gebruik van een graft in experimentele en klinische studies wordt in het HMC een prospectief onderzoek opgestart naar het effect van CCA met graft na boven- en onderbeenamputatie.

Andere voorbeelden van actieve methoden zijn *targeted muscle reinnervation* (TMR) en *regenerative peripheral nerve interface* (RPNI). Deze technieken worden steeds vaker toegepast bij de behandeling van neuroomvorming na amputatie en zullen hieronder apart worden behandeld.

TMR en RPNI

Beide methoden, TMR en RPNI, zijn oorspronkelijk ontwikkeld voor verbeterde aansturing van myoelektrische prothesen^{21,22}; axonen, vanuit de proximale stomp, groeien uit naar een (stuk) net gedenerveerde spier en bij reinnervatie van deze spier, kunnen de signalen door electrodes worden opgevangen, die vervolgens kunnen worden gebruikt voor de aansturing van de prothese. Deze technieken bleken echter ook een reductie te geven van neuroompijn, wat leidde tot de toepassing voor de indicatie van neuroombehandeling.

Bij TMR worden met name de grotere zenuwen (de nervus *tibialis* en *peroneus*) aangesloten op kleinere motorische takken die nog wel connectie maken met een spier, maar die door de amputatie a-functieel zijn geworden²³. De kleinere motorische zenuwtak wordt dichtbij de spier doorgenomen en de grotere zenuw wordt, na resectie van het neuroom, hierop aangesloten, waardoor axonen uitgroeien naar de net gedenerveerde spier. Ofwel, zoals simpel uitgedrukt door Souza et al.; *TMR gives nerves somewhere to go and something to do*²⁴. Het is echter wel de vraag hoeveel axonen hierbij de mogelijkheid hebben om de spier te reinnervieren, aangezien er een aanzienlijk kaliberverschil tussen de zenuwen*. Recent is een gerandomiseerde studie uitgevoerd, waarin de resultaten van TMR zijn vergeleken met begraven van de zenuwen in onderliggend spierweefsel²⁶. Alhoewel de re-

sultaten een trend toonden naar een grotere afname van pijnscore 1 jaar na TMR, was deze reductie alleen significant voor fantoompijn in een longitudinale mixed-model analyse, terwijl het werkingsmechanisme voor fantoompijn onbekend is. Naast de toepassing voor behandeling van neuromen na amputaties kan TMR ook worden toegepast bij de behandeling van neuromen van kleine sensibele zenuwen in *non-amputees*. Voordeel van TMR voor deze indicaties, is dat het kaliber vaak beter overeenkomt**, vergeleken met de grote verschillen in amputees. Nadeel is echter belangrijk dat normale spierfunctie wordt opgeofferd voor de behandeling van het neuroom, hetgeen zou kunnen leiden tot functieverlies¹³. Patiënten met invaliderende pijnklachten accepteren dit, maar andere technieken dienen dus ook te worden overwogen en besproken.

Bij RPNI worden de zenuwuiteinden, na resectie van het neuroom, gewikkeld in een stuk spier. Net als bij TMR is het idee dat axonen de mogelijkheid wordt geboden om het gedenerveerde spier te innervieren³⁰. Vanwege het bovenbeschreven kaliberverschil van TMR in *amputees* wordt soms RPNI aanvullend toegepast als wikkeld rond de coaptatie³¹, met het idee dat axonen, waar geen plek meer voor is in de distale stomp, kunnen uitgroeien naar dit stuk gedenerveerde spier.

Preventie neuroomvorming

Op dit moment is in Nederland de standaardbehandeling tijdens boven- en onderbeenamputaties om de takken van de nervus ischiadicus scherp door te nemen³². Bovenbeschreven technieken, zoals begraven in de spier, CCA, TMR en RPNI, worden nog niet preventief toegepast. Recent zijn echter enkele studies gepubliceerd uit de Verenigde Staten die veelbelovende resultaten laten zien voor TMR toegepast op het

* Na onderbeenamputaties (*transtibiaal*) wordt de relatief grote n. *tibialis* meestal aangesloten op de zenuwtak naar de m. *soleus* en de n. *peroneus* op de tak naar het *caput laterale* van de m. *gastrocnemius*²³. Na bovenbeenamputaties (*transfemoraal*) kunnen de n. *tibialis* en n. *peroneus* worden aangesloten op takjes naar het *caput longus* van de m. *biceps femoris* en de m. *semimembranosus*²⁵. Daarnaast worden soms ook de n. *suralis* en n. *saphenus* tijdens dezelfde procedure aangesloten op kleine takken naar een spier. ** Voorbeelden hiervan zijn de n. *radialis superficialis* op tak(ken) naar de m. *supinator*²⁷, n. *saphenus* naar tak(ken) naar de m. *vastus medialis* of m. *biceps femoris*, n. *peroneus superficialis* naar de m. *peroneus longus*²⁸ en n. *suralis* naar tak *caput lateralis* m. *gastrocnemius*²⁹.

moment van amputatie, alhoewel de resultaten niet zijn vergeleken met andere procedures^{33, 34}. In Nederland gaat daarom binnenkort de PreventPAP trial van start (uitgevoerd in het LUMC, AMC, EMC, UMCU, Isala en HMC, www.preventpaptrial.org), waarin TMR wordt vergeleken met de huidige standaard van scherpe doorsnijding. Alhoewel het aantrekkelijk lijkt om deze relatief nieuwe techniek direct toe te passen, is het belangrijk te realiseren dat de patiënt tijdens de ingreep gedraaid dient te worden van rugligging naar buikligging, er een extra incisie nodig is op het achterbeen, de operatie langer duurt (ongeveer een uur) met hierdoor mogelijk ook meer kans op complicaties, zoals trombose, wondinfecties en persisterende operatiewond/slechte wondgenezing, met name in de vasculaire patiënt. Dit alles dient zorgvuldig afgewogen te worden tegen de meerwaarde van preventie van neuromen in een relatief kleine groep patiënten.

Conclusies

Dit artikel geeft een overzicht van de mogelijkheden voor behandeling van traumatische neuromen op dit moment. Vergeleken met een aantal decennia geleden is het aantal opties fors toegenomen. Met name de mogelijkheid van reconstructie van kleinere sensibele zenuwen na (iatroge)ne doorsnijding m.b.v. een allograft laat zien dat vroege detectie en verwijzing van deze patiënten van groot belang is. Ook de mogelijkheden voor de behandeling van neuromen in patiënten na amputatie zijn fors toegenomen, maar meer onderzoek is nodig om de waarde van deze technieken, met name ook in de preventieve behandeling op het moment van amputatie zelf, goed te kunnen beoordelen.

Dankwoord

De auteur van dit stuk bedankt Maartje Kunen voor de medische illustraties.

Correspondentie:

G.C.W. de Ruiter
g.de.ruiter@haaglandenmc.nl
088-9797900

Afdeling Neurochirurgie
Haaglanden Medisch Centrum
Lijnbaan 32, 2501CK Den Haag

Referenties

1. Remy K, Raasveld FV, Saqr H, et al. The neuroma map: A systematic review of the anatomic distribution, etiologies, and surgical treatment of painful traumatic neuromas. *Surgery*. Oct 2024;176(4):1239-1246. doi:10.1016/j.surg.2024.05.037
2. Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, Trivison TG, Brookmeyer R. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil*. Mar 2008;89(3):422-9. doi:10.1016/j.apmr.2007.11.005
3. Ephraim PL, Wegener ST, MacKenzie EJ, Dillingham TR, Pezzin LE. Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: results of a national survey. *Arch Phys Med Rehabil*. Oct 2005;86(10):1910-9. doi:10.1016/j.apmr.2005.03.031
4. List EB, Krijgh DD, Martin E, Coert JH. Prevalence of residual limb pain and symptomatic neuromas after lower extremity amputation: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. Jul 1 2021;162(7):1906-1913. doi:10.1097/j.pain.0000000000002202
5. Langeveld M, Bosman R, Hundepool CA, et al. Phantom Limb Pain and Painful Neuroma After Dysvascular Lower-Extremity Amputation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vasc Endovascular Surg*. Feb 2024;58(2):142-150. doi:10.1177/15385744231197097
6. Penna A, Konstantatos AH, Cranwell W, Paul E, Bruscino-Raiola FR. Incidence and associations of painful neuroma in a contemporary cohort of lower-limb amputees. *ANZ J Surg*. May 2018;88(5):491-496. doi:10.1111/ans.14293
7. Arnold DMJ, Wilkens SC, Coert JH, Chen NC, Ducic I, Eberlin KR. Diagnostic Criteria for Symptomatic Neuroma. *Ann Plast Surg*. Apr 2019;82(4):420-427. doi:10.1097/SAP.0000000000001796
8. Bolleboom A, Boer K, de Ruiter GCW. Clinical Outcome for Surgical Treatment of Traumatic Neuroma With a Processed Nerve Allograft: Results of a Small Prospective Case Series. *J Foot Ankle Surg*. Mar-Apr 2021;60(2):386-390. doi:10.1053/j.jfas.2020.08.016
9. Souza JM, Purnell CA, Cheesborough JE, Kelikian AS, Dumanian GA. Treatment of Foot and Ankle Neuroma Pain With Processed Nerve Allografts. *Foot Ankle Int*. Oct 2016;37(10):1098-1105. doi:10.1177/1071100716655348
10. de Ruiter GC, Spinner RJ, Yaszemski MJ, Windebank AJ, Malessy MJ. Nerve tubes for peripheral nerve repair. *Neurosurg Clin N Am*. Jan 2009;20(1):91-105, vii. doi:10.1016/j.nec.2008.08.001
11. Dellon AL, Mackinnon SE. Treatment of the painful neuroma by neuroma resection and muscle implantation. *Plast Reconstr Surg*. Mar 1986;77(3):427-38. doi:10.1097/00006534-198603000-00016

12. Power D, Curtin C, Bellemere P, et al. Surgical Treatment of Symptomatic End-Neuroma With a New Bioresorbable Copolyester Nerve Capping Device: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Plast Surg*. Jul 1 2023;91(1):109-116. doi:10.1097/SAP.0000000000003596
13. van Opijnen MP, Hazelbag HM, de Ruiter GCW. Targeted muscle reinnervation for a recurrent traumatic neuroma of the sural nerve: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*. Apr 11 2022;3(15)doi:10.3171/CASE2264
14. Samii M. Centrocenral anastomosis of peripheral nerves: a neurosurgical treatment of amputation neuromas. In: Siegfried JaZ, M., ed. Phantom and stump pain. Springer-Verlag; 1981:123-125.
15. Lagarrigue J, Chavoin, J.P., Belahouari, L., Scavazza, R. Traitement des névromes douloureux par anastomose nerveuse en anse 'piège a neurone'. *Neurochirurgie*. 1982;28:91-92.
16. Belcher HJ, Pandya AN. Centro-central union for the prevention of neuroma formation after finger amputation. *J Hand Surg Br*. Apr 2000;25(2):154-9. doi:10.1054/jhsb.2000.0372
17. Boroumand MR, Schulz D, Uhl E, Krishnan KG. Tibioperoneal Short Circuiting for Stump Neuroma Pain in Amputees: Revival of an Old Technique. *World Neurosurg*. Sep 2015;84(3):681-7. doi:10.1016/j.wneu.2015.04.038
18. Gil-Salu JL, Gonzalez-Darder JM. Study of nerve regeneration in centrocenral anastomosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 1990;105(1-2):39-43. doi:10.1007/BF01664856
19. Barbera J, Gonzalez J, Gil JL, Sanjuan MA, Garcia F, Lopez A. The quality and extension of nerve fibre regeneration in the centrocenral anastomosis of the peripheral nerve. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1988;43:205-9. doi:10.1007/978-3-7091-8978-8_44
20. Bolleboom A, de Ruiter GCW, Coert JH, Tuk B, Holstege JC, van Neck JW. Novel experimental surgical strategy to prevent traumatic neuroma formation by combining a 3D-printed Y-tube with an autograft. *J Neurosurg*. Feb 9 2018;130(1):184-196. doi:10.3171/2017.8.JNS17276
21. Kuiken TA, Dumanian GA, Lipschutz RD, Miller LA, Stubblefield KA. The use of targeted muscle reinnervation for improved myoelectric prosthesis control in a bilateral shoulder disarticulation amputee. *Prosthet Orthot Int*. Dec 2004;28(3):245-53. doi:10.3109/03093640409167756
22. Frost CM, Ursu DC, Flattery SM, et al. Regenerative peripheral nerve interfaces for real-time, proportional control of a Neuroprosthetic hand. *J Neuroeng Rehabil*. Nov 20 2018;15(1):108. doi:10.1186/s12984-018-0452-1
23. Fracol ME, Janes LE, Ko JH, Dumanian GA. Targeted Muscle Reinnervation in the Lower Leg: An Anatomical Study. *Plast Reconstr Surg*. Oct 2018;142(4):541e-550e. doi:10.1097/PRS.0000000000004773

24. Souza JM, Cheesborough JE, Ko JH, Cho MS, Kuiken TA, Dumanian GA. Targeted muscle reinnervation: a novel approach to postamputation neuroma pain. *Clin Orthop Relat Res*. Oct 2014;472(10):2984-90. doi:10.1007/s11999-014-3528-7
25. Agnew SP, Schultz AE, Dumanian GA, Kuiken TA. Targeted reinnervation in the transfemoral amputee: a preliminary study of surgical technique. *Plast Reconstr Surg*. Jan 2012;129(1):187-194. doi:10.1097/PRS.0b013e3182268d0d
26. Dumanian GA, Potter BK, Mioton LM, et al. Targeted Muscle Reinnervation Treats Neuroma and Phantom Pain in Major Limb Amputees: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. Aug 2019;270(2):238-246. doi:10.1097/SLA.0000000000003088
27. Ferrin PC, Hathaway B, Russo SA, Peters BR. Use of Supinator Motor Branches in Targeted Muscle Reinnervation of the Superficial Radial Nerve. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. Jan 2024;12(1):e5512. doi:10.1097/GOX.0000000000005512
28. Moradian S, Taritsa IC, Sharma S, Mioton L, Dumanian GA, Ko JH. Management of Superficial and Deep Peroneal Nerve Neuromas with Targeted Muscle Reinnervation in Nonamputees: Operative Technique and Early Outcomes. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. Apr 2024;12(4):e5742. doi:10.1097/GOX.0000000000005742
29. Fracol ME, Dumanian GA, Janes LE, Bai J, Ko JH. Management of Sural Nerve Neuromas with Targeted Muscle Reinnervation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. Jan 2020;8(1):e2545. doi:10.1097/GOX.0000000000002545
30. Woo SL, Kung TA, Brown DL, Leonard JA, Kelly BM, Cederna PS. Regenerative Peripheral Nerve Interfaces for the Treatment of Postamputation Neuroma Pain: A Pilot Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. Dec 2016;4(12):e1038. doi:10.1097/GOX.0000000000001038
31. Kurlander DE, Wee C, Chepla KJ, et al. TMRpni: Combining Two Peripheral Nerve Management Techniques. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. Oct 2020;8(10):e3132. doi:10.1097/GOX.0000000000003132
32. de Bruijn ME, Arts CH, van de Meent H, Frolke JP. Management of the sciatic nerve during transfemoral amputation: a survey of Dutch surgeons. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. Aug 2020;61(4):467-470. doi:10.23736/S0021-9509.19.10733-1
33. Chang BL, Harbour P, Mondshine J, Kleiber GM. Targeted Muscle Reinnervation to Expendable Motor Nerves for the Treatment of Refractory Symptomatic Neuromas in Nonamputees. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. Feb 2021;9(2):e3436. doi:10.1097/GOX.0000000000003436
34. Frantz TL, Everhart JS, West JM, Ly TV, Phieffer LS, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Major Limb Amputation in Traumatic Amputees: Early Experience of an Effective Treatment Strategy to Improve Pain. *JB JS Open Access*. Apr-Jun 2020;5(2):e0067. doi:10.2106/JBJS.OA.19.00067