

Пятьдесят лет исследований боли и клинических достижений: яркие моменты и ключевые тенденции

Реферативный перевод

Источник: PAIN 164 (2023) S11 — S15

Allan I. Basbaum^a, Troels S. Jensen^b, Francis J. Keefe^c

^a Кафедра анатомии, Университет Калифорнии Сан-Франциско, Сан-Франциско, Калифорния, США,

^b Датский центр исследований боли, кафедра клинической медицины, больница Орхуского Университета, Орхус Н, Дания,

^c Программа исследований профилактики и лечения боли, кафедра психиатрии и наук о поведении, медицинский центр Дьюкского Университета, Дарем, Северная Каролина, США

1. ВВЕДЕНИЕ

Целью Международной ассоциации исследований боли (International Association for the Study of Pain (IASP)) с самого ее основания было поощрение высококачественных исследований боли и методов лечения различными путями, включая научные публикации (Pain и Pain Reports), книги, руководства, научные конференции и образовательную деятельность. В этой статье подчеркиваются исследования и клинические достижения за последние 50 лет со времени основания IASP. Представлены важные результаты и ключевые тенденции в следующих трех областях науки о боли: фундаментальные научные доклинические исследования боли, клинические исследования и психологические исследования [20].

2. КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ ОСНОВНЫХ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛИ

За последние 50 лет в доклинических исследованиях было открыто много механизмов, способствующих острой и хронической боли. Ключевые моменты

включают описание особенностей периферических и центральных процессов сенситизации [3, 19, 53], анализ транскрипции в первичных чувствительных нейронах и нейронах дорсального рога [22, 50] и клетках, не относящихся к нейронам [32], а также разработку ноцицепторов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) [33, 45]. Особенно следует отметить открытие спинопарабрахиального пути в экспериментах на грызунах [8] и определение его связей с областями переднего мозга, участвующими в обработке боли.

Разработка новых животных моделей воспалительной и нейропатической боли также дала важные сведения о механизмах хронической боли [7]. Хотя эти модели не позволяют воспроизвести клинические условия, они очень важны для исследований новых способов лечения. Также следует отметить разработку более надежных методов для оценки боли в доклинических исследованиях, основанных не на рефлексах, а которые включают предпочтение обусловленной локации, исследования отвращения [14] и шкалу оценки grimas [34].

Технологические ключевые моменты включают исследование сетей, участвующих в возникновении и контроле боли, основанные на исключительной активации оптогенных [27] и искусственных рецепторов, избирательно активируемых искусственными препаратами (DREADDS [49]), а также новые возможности открытия новых обезболивающих средств за счет отбора *in silico* миллионов молекул по взаимодействию с мишенями, значимыми для возникновения боли [5, 17]. Благодаря невероятным достижениям компьютерной технологии, вместо записи отдельных единиц начали использоваться электроды, отслеживающие активность сотен нейронов. Вычислительные мощности также очень расширили масштабы генетических анализов и визуализации мозга.

Интересно, что применение габапентиноидов или ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина не было результатом начальных доклинических исследований. Наоборот, их начали оценивать в доклинических исследованиях уже после применения для лечения эпилепсии и депрессии у пациентов, соответственно. Зиконотид является исключением [36], но его клиническое применение ограничено. Однако следует отметить 3 важных аспекта, которые перешли в клиническую практику. Во-первых, демонстрация, сначала на крысах, мощного обезболивающего действия морфина в спинном мозге, с гораздо большим терапевтическим диапазоном, чем при системном введении [55]. Во-вторых, установление параллелей, которые характеризуют доклинический феномен диффузного ноцицептивного тормозного контроля и особенности условной модуляции боли у пациентов. Эти параллели имеют значение для патогенеза фибромиалгии, синдрома раздраженного кишечника, расстройства височно-нижнечелюстного сустава и головных болей напряжения [41]. И в-третьих, что, вероятно, было наиболее успешным примером перехода от доклинических условий к клиническим — открытие пептида, родственного гену кальцитонина (CGRP), его экспрессии в пептидергических ноцицепторах и его сосудорасширяющего действия. Эти открытия дали обоснования для терапии мигрени, направленной на CGRP [39, 42], с применением моноклональных антител к CGRP или блокаторов рецепторов CGRP. Стимуляция головного мозга при хронической боли в настоящее время менее распространена, но проводилась в связи с обнаружением сильных нисходящих систем контроля в доклинических исследованиях.

Нобелевская премия, присужденная за открытия ваниллоидных каналов 1 типа (TRPV1) и пьезо-каналов транзитного рецепторного потенциала — не-

сомненно, один из наиболее запоминающихся моментов в доклинических исследованиях боли [35]. Кроме того, остается множество мишеней, значимых для чувствительных нейронов, участвующих в восприятии боли, включая потенциал-зависимые Na⁺, K⁺ и Ca²⁺ каналы [3]. Лидокаин, несмотря на ограничения терапевтического диапазона, по-прежнему является наиболее эффективным способом блокировать боль. По этой причине разочаровывает неудачный клинический опыт с препаратами, целенаправленно воздействующими и блокирующими NaV1.7, потеря функции которого ведет к нечувствительности к боли [16]. Тем не менее, продолжается поиск препаратов, регулирующих NaV1.7 и другие Na каналы, значимых для боли (например, NaV1.8 и NaV1.9). Открытие многочисленных опиоидных рецепторов [30] и эндорфиновых подтипов [26] также было поворотным моментом, однако мы все еще ожидаем, когда эти результаты действительно помогут усовершенствовать фармакотерапию боли. Пока еще нет надежного лабораторного или клинического биомаркера боли и это важная проблема для нового поколения исследователей, занимающихся фундаментальными и клиническими исследованиями.

3. КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БОЛИ

Способа излечения от хронической боли не найдено, однако за последние 50 лет в клинических исследованиях боли произошел ряд важных событий. Наиболее заметным, возможно, является взаимный обмен знаниями и идеями между учеными, занимающимися фундаментальными и клиническими исследованиями боли. В 1970 и 1980 гг. область исследований боли искрилась оптимизмом. Фундаментальные научные исследования показали, что стимуляция связанных с опиоидами цепей ствола мозга активирует нисходящие системы контроля, воздействующие на дорсальный рог через дорсолатеральный пучок и подавляющие ноцицептивную обработку [1, 4]. Опиоиды при интраспинальном введении обеспечивают мощное обезболивание [55] без седации или влияния на когнитивную функцию. Это наблюдение имеет непосредственное клиническое значение для облегчения острой предоперационной и послеоперационной боли и определенных типов онкологической боли [10]. Однако, энтузиазм по поводу применения опиоидов при хронической боли значительно ослаб по мере выявления все большего числа побочных эффектов, связанных с опиоидами. При послеоперационной боли внедрены другие мультимодальные стратегии. Эти стратегии не только повысили эффективность облегчения боли, но и способствовали восстановлению после операции, так

называемая «хирургия быстрого пути» [29]. В 1990 г. проводилось много клинических исследований боли с такими соединениями, как антидепрессанты и габапентиноиды, разработанными для лечения других состояний, однако показавших значимое клиническое облегчение многих нейропатических типов боли [18, 19].

Систематические обзоры и метаанализы стали важным инструментом для клиницистов, чтобы понять, что действует, а что нет [37]. После ряда клинических исследований боли с отрицательным результатом, когда эффективность лечения основывалась исключительно на заболевании и типе боли, возникла совершенно новая идея, в частности, подход к классификации на основе механизма [54]. Ключевым положением этого подхода было то, что сосредоточение на конкретных малых молекулах, воздействующих на специфический механизм, может обеспечить требуемое и достаточное облегчение боли. Выше упоминается успешное применение блокаторов рецептора CGRP и моноклональных антител для лечения и даже профилактики мигрени [39, 42]. К сожалению, прогресс подхода, основанного на механизме, ограничен.

Визуализация мозга показала, что сложность болевых ощущений опосредуется нейронной сетью, соединяющей области мозга, участвующие в чувствительных, эмоциональных и когнитивных процессах [13]. За последние 2 десятилетия генетическое и геномное секвенирование внесло вклад в понимание нескольких менделевских нарушений, сопровождающихся болью [6].

Генетический анализ, тщательный анализ симптомов и подробное изучение чувствительности пациентов [2] с распространенными болезненными состояниями — области активных исследований.

Разработка более сложных мер оценки исхода при боли, выходящих за рамки одномерных шкал, может приблизить нас к установлению механизмов, лежащих в основе распространенных болезненных нарушений. Эпидемиологические исследования боли имеют огромный потенциал не только для определения особенностей распространенности разных типов боли, но и выяснения их причин и способов их профилактики [11, 51]. Благодаря новой системе классификации хронической боли [46] могут появиться новые эпидемиологические данные, как это произошло с головной болью [23]. Нейромодуляция — интересный способ инвазивной и неинвазивной электротерапии хронической боли [31]. Однако, чтобы тщательно проверить эффективность этой нейромодулирующей терапии, необходимо больше высококачественных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

4. КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ В ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БОЛИ

В начале 1970 г. психологические исследования боли быстро отошли от исследований отдельных случаев, основанных на психодинамических формулировках хронической боли (т. е. упоминаний психогенной боли или «пациента, склонного к боли»). Подстегнутые развитием исследований и теории боли (например, теория воротного контроля (рис. 1) и поведенческие и когнитивные теории) и растущим осознанием важной роли биологических, психологических и социальных факторов в болезни (биопсихосоциальная модель), возникли новые стратегии оценки и лечения. Достижения в психометрии (многочисленные шкалы) позволили разработать анкету МакГилла для оценки боли [38]. Психофизические

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN

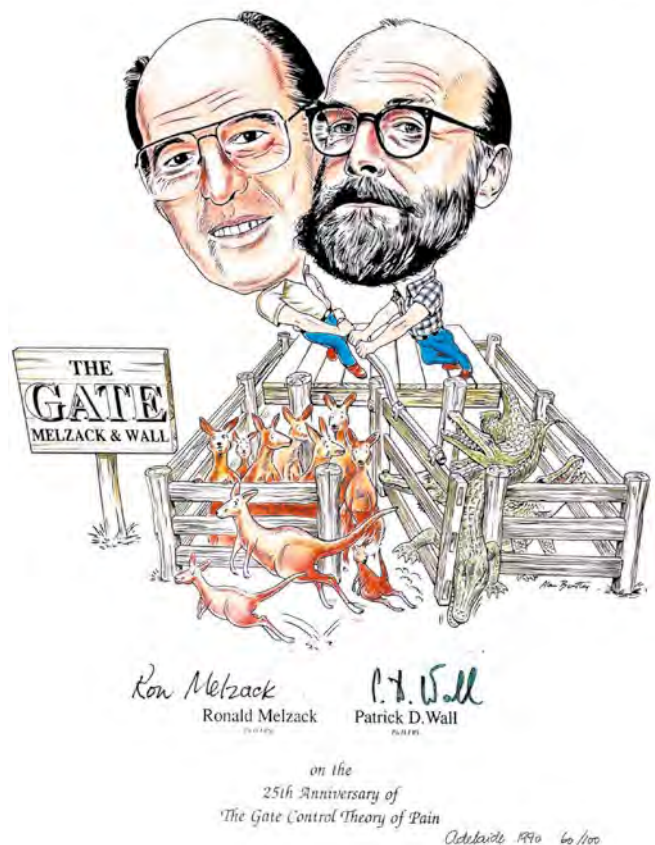


Рис. 1. Этот плакат IASP, изображающий теорию воротного контроля боли, был представлен в Аделаиде на Всемирном конгрессе по боли в 1990 г. и создан в честь 25-й годовщины публикации Ronald Melzack and Patrick D. Wall: Pain mechanisms: A new theory. Science 1965;150:971–9. Эта теория полностью изменила способ подхода к вопросам генерации острой и хронической боли в доклинических и клинических исследованиях и дала новую информацию о новых подходах к фармакологическим, нейромодулирующим и психологическим методам облегчения боли. Предоставлено Troels Jensen.

методы оценки памяти, эмоций и других доменов боли сейчас используются для многих фундаментальных и прикладных исследований. В 1980 гг. отмечался рост использования стандартизированных психологических инструментов, что привело к открытию наиболее последовательных, устойчивых и интересных явлений в этой области, например, насколько индивиды, испытывающие боль, различаются по своему психологическому функционированию. Ранние исследования с использованием Миннесотского теста оценки личности выявили важные индивидуальные различия личности и подгрупп в выборках с хронической болью [9, 43]. Теперь мы знаем, что такие индивидуальные вариации присущи большинству стандартизированных психологических мер, например, для оценки связанных с болью мыслей, убеждений, ожиданий, способности справиться или наблюдаемого поведения, связанного с болью. Недавние исследования показывают, что для достоверной фиксации различий в этих доменах в течение дня и в разные дни можно использовать смартфоны и мобильные устройства [44]. Это исследование может помочь клиницистам лучше понять и объяснить различия в том, как пациенты приспосабливаются к боли, и лучше подобрать психологические методы лечения.

Психологические подходы сейчас охватывают разнообразный набор способов лечения, проверенных эмпирически. Fordyce впервые предложил способ поведенческой терапии, основанный на оперантном обусловливании [21]. Ранее электромиографическая (ЭМГ) биологическая обратная связь (БОС) показала свою эффективность при головных болях напряжения. Важное знаковое исследование [24] обнаружило, что изменения условий (самоэффективность), а не изменения в мышечном напряжении (уровень активности ЭМГ), объясняют пользу БОС при головных болях напряжения. Mitchell и White [40] были среди первых, кто разработал и испытал протокол, заключающийся в обучении пациентов когнитивным и поведенческим навыкам облегчения боли (когнитивно-поведенческую терапию [КПТ]). Turk и соавт. [47] представили всеобъемлющие обоснования и подробное описание КПТ при хронической боли. Основопологающие исследования показали, что протоколы КПТ можно испытать с помощью точных методов РКИ [48, 52], и теперь в ходе многочисленных РКИ исследованы психологические протоколы облегчения боли (например, постепенная экспозиционная терапия, гипноз, техники воображения, медитации, осознанного обучения, терапии принятия и обязательств, а также лечения с помощью партнера). Необходимо больше РКИ эффективности комбинированных психологиче-

ских и медикаментозных методов лечения при боли [25, 28], учитывая частоту применения такой комбинации в клинической практике. Недавний интерес к психологической терапии обусловлен не только растущими доказательствами ее возможной пользы для облегчения острой и длительной боли (например, у детей, пожилых и страдающих от заболеваний, связанных с болью), но также и возможностью сократить длительное применение опиоидов. Сейчас важно уделять внимание новым и распространяемым стратегиям повышения доступности психологических методов лечения. Это могло бы гарантировать более широкую доступность психологических методов облегчения боли большим группам населения, которые могут нуждаться в этом и которым это может принести пользу [12, 15].

5. ВЫВОДЫ

Хотя область исследований боли и клиническая практика значительно продвинулась за 50 лет после основания IASP, очевидно, что наше понимание возможностей облегчения боли, в особенности хронической, по-прежнему ограничено. Мы считаем, что будущие достижения в фундаментальной и прикладной науке о боли помогут найти ключевой путь к нашей общей цели: уменьшение боли и связанных с ней страданий.

Литература

1. Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 1976;191:961–2.
2. Baron R, Forster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol* 2012;11:999–1005.
3. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267–84.
4. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309–38.
5. Bender BJ, Gahbauer S, Luttens A, Lyu J, Webb CM, Stein RM, Fink EA, Balian TE, Carlsson J, Irwin JJ, Shoichet BK. A practical guide to largescale docking. *Nat Protoc* 2021;16:4799–832.
6. Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev* 2019;99: 1079–151.
7. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *PAIN* 1988;33:87–107.
8. Bernard JF, Bester H, Besson JM. Involvement of the spino-parabrachio-amygdaloid and -hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. *Prog Brain Res* 1996;107:243–55.
9. Bradley LA, Prokop CK, Margolis R, Gentry WD. Multivariate analyses of the MMPI profiles of low back pain patients. *J Behav Med* 1978;1:253–72.
10. Cousins M, Mather L. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984;61:276–310.
11. Crombie IK, Davies HTO, Macrae WA. The epidemiology of chronic pain: time for new directions. *PAIN* 1994;57:1–3.
12. Darnall BD. Psychological treatment for chronic pain: improving access and integration. *Psychol Sci Public Int* 2021;22:45–51.

13. Davis KD, Flor H, Greely HT, Iannetti GD, Mackey S, Ploner M, Pustilnik A, Tracey I, Treede RD, Wager TD. Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations. *Nat Rev Neurol* 2017;13:624–38.
14. De Felice M, Eyde N, Dodick D, Dussor GO, Ossipov MH, Fields HL, Porreca F. Capturing the aversive state of cephalic pain preclinically. *Ann Neurol* 2013;74:257–65.
15. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, Fisher EA, Keefe FJ, Lynch ME, Palermo TM, Reid MC, Williams A. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *PAIN* 2020;161:889–93.
16. Emery EC, Luiz AP, Wood JN. Nav1.7 and other voltage-gated sodium channels as drug targets for pain relief. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20:975–83.
17. Fink EA, Xu J, Hu bner H, Braz JM, Seemann P, Avet C, Craik V, Weikert D, Schmidt MF, Webb CM, Tolmachova NA, Moroz YS, Huang XP, Kalyanaraman C, Gahbauer S, Chen G, Liu Z, Jacobson MP, Irwin JJ, Bouvier M, Du Y, Shoichet BK, Basbaum AI, Gmeiner P. Structure-based discovery of nonopioid analgesics acting through the α^2 -adrenergic receptor. *Science* 2022;377: eabn7065.
18. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2015;62:1091–173.
19. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev* 2021;101:259–301.
20. Flor H, Noguchi K, Treede R-D, Turk DC. The role of evolving concepts and new technologies and approaches in advancing pain research, management, and education since the establishment of the International Association for the Study of Pain. *PAIN* 2023;164: S16–S21.
21. Fordyce WE, Fowler RS, Lehmann JF, Delateur BJ, Sand PL, Trieschmann RB. Operant conditioning in the treatment of chronic pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1973;54:399–408.
22. Ha ring m, Zeisel A, Hochgerner H, Rinwa P, Jakobsson JET, Lo nnerberg P, La Manno G, Sharma N, Borgius L, Kiehn O, Lagerstro m MC, Linnarsson S, Ernfors P. Neuronal atlas of the dorsal horn defines its architecture and links sensory input to transcriptional cell types. *Nat Neurosci* 2018;21:869–80.
23. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38:1–211.
24. Holroyd KA, Nash JM, Pingel JD, Cordingley GE, Jerome A. A comparison of pharmacological (Amitriptyline HCL) and nonpharmacological (cognitivebehavioral) therapies for chronic tension headaches. *J ConsultClin Psychol* 1991;59:387–93.
25. Holroyd KA, Penzien DB, Hursley KG, Tobin DL, Rogers L, Holm JE, Marcille PJ, Hall JR, Chila AG. Change mechanisms in EMG biofeedback training: cognitive changes underlying improvements in tension headache. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:1039–53.
26. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975;258:577–9.
27. Iyer SM, Vesuna S, Ramakrishnan C, Huynh K, Young S, Berndt A, Lee SY, Gorini CJ, Deisseroth K, Delp SL. Optogenetic and chemogenetic strategies for sustained inhibition of pain. *Sci Rep* 2016;6:30570.
28. Keefe FJ, Shelby RA, Somers TJ, Varia I, BlazingM, Waters SJ, McKee D, Silva S, She L, Blumenthal JA, OConnor J, Knowles V, Johnson P, Bradley L. Effects of coping skills training and sertraline in patients with non-cardiac chest pain: a randomized-controlled study. *PAIN* 2011;152:730–41.
29. Kehlet H. Postoperative pain, analgesia, and recovery-bedfellows that cannot be ignored. *PAIN* 2018;159: S11–6.
30. Kieffer BL, Evans CJ. Opioid receptors: from binding sites to visible molecules in vivo. *Neuropharmacology* 2009;56 (suppl 1):205–12.
31. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, Le Beuffe MFE, Moon JY, Cohen SP, Huntoon MA. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet* 2021;397:2111–24.
32. Kuhn JA, Vainchtein ID, Braz J, Hamel K, Bernstein M, Craik V, Dahlgren MW, Ortiz-Carpena J, Molofsky AB, Molofsky AV, BasbaumAI. Regulatory T-cells inhibit microglia-induced pain hypersensitivity in female mice. *Elife* 2021;10: e69056.
33. Labau JIR, Andelic M, Faber CG, Waxman SG, Lauria G, Dib-Hajj SD. Recent advances for using human induced-pluripotent stem cells as pain-in-a-dish models of neuropathic pain. *Exp Neurol* 2022;358:114223.
34. Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick S, Ingrao J, Klassen-Ross T, Lacroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge RE, Sotocinal SG, Tabaka JM, Wong D, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods* 2010;7:447–9.
35. Leford H, Callaway E. Medicine Nobel goes to scientists who discovered biology of senses. *Nature* 2021;598:246.
36. Malmberg AB, Yaksh TL. Voltage-sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing: blockade of N- and P-type channels inhibits formalin-induced nociception. *J Neurosci* 1994;14:4882–90.
37. McQuay HJ, Moore RA. An evidence-based resource for pain relief. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 1998.
38. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *PAIN* 1975;1:277–99.
39. Messina R, Goadsby PJ. CGRP — a target for acute therapy in migraine: clinical data. *Cephalalgia* 2019;39:420–27.
40. Mitchell KR, White RG. Behavioral self-management: an application to the problem of migraine headaches. *Behav Ther* 1977;8:213–21.
41. Moont R, Pud D, Sprecher E, Sharvit G, Yarnitsky D. «Pain inhibits pain» mechanisms: is pain modulation simply due to distraction? *PAIN* 2010;150:113–20.
42. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104–10.
43. Sternbach R. Pain patients: traits and treatments. New York: Academic Press, 1974.
44. Stone AA, Obbarius A, Junghaenel DU, Wen CKF, Schneider S. High resolution, field approaches for assessing pain: ecological momentary assessment. *PAIN* 2021;162:4–9.
45. Tavares-Ferreira D, Shiers S, Ray PR, Wangzhou A, Jeevakumar V, Sankaranarayanan I, Cervantes AM, Reese JC, Chamessian A, Copits BA, Dougherty PM, Gereau RW IV, Burton MD, Dussor G, Price TJ. Spatial transcriptomics of dorsal root ganglia identifies molecular signatures of human nociceptors. *Sci Transl Med* 2022;14: eabj8186.
46. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavandhomme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *PAIN* 2019;160:19–27.
47. Turk DC, Meichenbaum D, Genest M. Pain and behavioral medicine: a cognitive-behavioral perspective. New York: Guilford, 1983.
48. Turner JA. Comparison of group progressive-relaxation training and cognitive-behavioral group therapy for chronic low back pain. *J Consult Clin Psychol* 1982;50:757–65.
49. Urban DJ, Roth BL. DREADDs (designer receptors exclusively activated by designer drugs): chemogenetic tools with therapeutic utility. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:399–417.
50. Usoskin D, Furlan A, Islam S, Abdo H, Lo nnerberg P, Lou D, Hjerling-Leffler J, Haegstro m J, Kharchenko O, Kharchenko PV, Linnarsson S, Ernfors P. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci* 2015;18:145–53.
51. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *PAIN* 1988;32:173–83.
52. Williams AC dC, Richardson PH, Nicholas MK, Pither CE, Harding VR, Ridout KL, Ralphs JA, Richardson IH, Justins DM, Chamberlain JH. Inpatient vs. outpatient pain management: results of a randomised controlled trial. *PAIN* 1996;66:13–22.
53. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306:686–8.
54. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, Lipton R, Loeser JD, Payne R, Torebjork E. Towards a mechanism-based classification of pain? *PAIN* 1998;77:227–9.
55. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976;192:1357–8.