

外部联合枕神经和三叉神经刺激设备(eCOT-NS)治疗偏头痛的疗效与安全性：一项系统评价与荟萃分析

唐丽燕, 祁震宇*

苏州大学附属第一医院神经外科, 江苏 苏州

收稿日期: 2025年1月11日; 录用日期: 2025年2月4日; 发布日期: 2025年2月11日

摘要

背景: 全球有超过10亿人患有偏头痛。外部联合枕神经和三叉神经神经刺激设备(eCOT-NS)正在开发作为偏头痛治疗手段。因此, 我们进行了这项荟萃分析, 以明确eCOT-NS设备的疗效和安全性。方法: 两名研究者系统地检索了MEDLINE、ClinicalTrials.gov、EMBASE和Cochrane临床试验中央注册(CENTRAL), 寻找截至2024年10月25日已发表的相关文献。根据纳入标准筛选了符合条件的文章。采用风险比(RR)和95%置信区间(CI)评估结果。结果: 共筛选出来自MEDLINE (n = 27)、EMBASE (n = 150)、Cochrane临床试验中央注册(CENTRAL) (n = 4)和ClinicalTrials.gov (n = 0)共181篇文章。eCOT-NS治疗组有16例(20.8%)患者报告发生不良事件(AEs), 而安慰剂组有12例(13.8%)患者报告发生不良事件。eCOT-NS治疗组与安慰剂组在1小时、2小时和24小时无痛患者比例上, 与基线相比, 均显示出显著差异(1小时: RR = 2.94, P = 0.015; 2小时: RR = 3.10, P < 0.001; 24小时: RR = 1.82, P = 0.001); 对于基线时有中度至重度偏头痛的患者, 在1小时、2小时和24小时的无痛比例也有显著差异(1小时: RR = 3.45, P = 0.021; 2小时: RR = 4.51, P < 0.001; 24小时: RR = 1.72, P = 0.011)。结论: 我们的荟萃分析表明, eCOT-NS设备对偏头痛患者具有良好的疗效和安全性。对于中度至重度偏头痛患者, 治疗效果优于总体人群。

关键词

偏头痛, 神经调节, 外周神经刺激, 枕神经, 三叉神经, 荟萃分析

Efficacy and Safety of an External Combined Occipital and Trigeminal Neurostimulation Device (eCOT-NS) for Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis

Liyan Tang, Zhenyu Qi*

*通讯作者。

文章引用: 唐丽燕, 祁震宇. 外部联合枕神经和三叉神经刺激设备(eCOT-NS)治疗偏头痛的疗效与安全性: 一项系统评价与荟萃分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 171-180. DOI: 10.12677/acm.2025.152330

Abstract

Background: Globally, more than 1 billion people are suffering from migraines. An external combined occipital and trigeminal neurostimulation (eCOT-NS) device is being developed as a treatment for migraine. Therefore, we conducted this meta-analysis to clarify the effectiveness and safety of the eCOT-NS device. **Methods:** Two investigators systematically searched the MEDLINE, Clinical Trials.gov, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) for relevant articles published up to October 25, 2024. Articles were included following the inclusion criteria. Risk ratios (RR) and 95% confidence intervals (CI) were used to evaluate the results. **Results:** A total of 181 articles from MEDLINE (n = 27), EMBASE (n = 150), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (n = 4), and Clinical Trials.gov (n = 0) were identified. 16 (20.8%) patients at the eCOT-NS treatment group and 12 (13.8%) patients at the sham group were reported to have AEs. A significant difference was found separately in the 1 h, 2 h, and 24 h pain-free subjects versus baseline between the eCOT-NS treatment group and the sham group (RR = 2.94, P = 0.015; RR = 3.10, P < 0.001; RR = 1.82, P = 0.001) and 1 h, 2 h, and 24 h in those with moderate to severe migraine at baseline (RR = 3.45, P = 0.021; RR = 4.51, P < 0.001; RR = 1.72, P = 0.011). **Conclusion:** Our meta-analysis demonstrated that eCOT-NS device is of great effectiveness and safety for patients with migraine. And the treatment is better for patients with moderate to severe migraine than the overall population.

Keywords

Migraine, Neuromodulation, Peripheral Nerve Stimulation, Occipital Nerve, Trigeminal Nerve, Meta-Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

偏头痛是一种常见的神经系统疾病, 伴随神经兴奋性增加[1]。它具有高度的致残性, 且具有遗传性, 位居全球致残原因的第二位[2][3], 女性为第一位[4]。同时, 偏头痛常常导致其他多种系统性疾病, 如恶心、呕吐、多尿、视力障碍等[5], 对人们的生活和工作造成巨大影响[6]。研究表明, 偏头痛与血管疾病有关[7], 这些血管疾病导致大脑细胞不稳定, 触发周围的电活动, 释放炎症因子, 刺激胶质细胞和三叉神经, 最终引发偏头痛[8]。最近的研究还提出, 偏头痛与遗传控制有关。偏头痛可能由于外部环境或自身内环境的变化而突然发生[9]。常见的诱因包括: 压力、月经前期、饮酒[10]、饮食[11]、失眠[12]等。研究表明, 酮饮食可以预防急性和慢性偏头痛[5]。因此, 保持健康的生活方式, 避免触发偏头痛的不良因素, 也是预防措施之一[13]。

治疗偏头痛的常见方法可以分为药物治疗和非药物治疗。最常见的治疗方法是药物治疗, 包括特定的维甲酸和麦角胺, 非特异性的阿司匹林[14]以及血管扩张剂, 如 5-HT_{1D} 激动剂[15]和新型药物如 CGRP 受体拮抗剂和 CGRP 抗体[16]。然而, 由于偏头痛可能导致恶心和呕吐[17], 患者在服用口服药

物时的依从性较差[18]。也有用于缓解偏头痛的鼻喷雾剂, 但对于病程较长的患者, 偏头痛更容易复发[16]。

此外, 非药物治疗方法也被广泛应用, 包括针灸、偏头痛手术和神经刺激。针灸治疗现已作为偏头痛的辅助治疗方法[19]。有研究表明, 针灸治疗偏头痛的效果优于口服药物, 但相关研究较少, 仍需进一步研究[20]。尽管手术治疗的疗效可达 90%, 但由于其有害性质和副作用, 大多数患者不选择此类治疗[21]。研究表明, 偏头痛是由大脑皮层的兴奋性功能失调引起的, 因此采用可调节和可逆的大脑刺激设备来控制头痛[22], 包括非侵入性刺激和侵入性刺激, 均取得了令人鼓舞的结果[23]。神经刺激理论是通过门控理论向去神经或无传入神经的痛觉区域施加刺激, 帮助重新编程大脑对疼痛的反应[24]。尽管过去的研究已经证明 FDA 批准上市的神经刺激植入设备, 如迷走神经刺激(VNS)、枕神经刺激(ONS)和蝶腭神经节(SPG)刺激, 在治疗难治性头痛方面具有有效性[25], 但侵入性刺激存在一些限制, 如安全性低和不便[26]。外部联合枕神经和三叉神经神经刺激(eCOT-NS)是一种非侵入性神经刺激方法, 优于侵入性神经刺激[27]和单独的枕神经刺激[28]。研究表明, 在测量刺激时, 枕神经和三叉神经的感觉异常区域较大。因此, 通过刺激三叉神经和枕神经, 我们的设备激活了通向蓝斑和缝核的传入纤维, 释放去痛物质, 如去甲肾上腺素和血清素, 这对于有效地阻断疼痛的产生具有显著效果[28]。

然而, eCOT-NS 刚刚出现, 目前相关研究仍较为匮乏, 因此我们开展了这项系统评价与荟萃分析, 评估 eCOT-NS 在偏头痛患者中的疗效和安全性。我们认为, 本文的分析有助于加强对 eCOT-NS 技术的理解。

2. 方法

2.1. 研究方案

本研究方案已在 INPLASY 网站注册, 注册号为 2022110074。我们遵循了《系统评价与荟萃分析指南》(PRISMA)进行研究。

2.2. 检索策略

两名研究者(LYT 和 ZYQ)系统地检索了 MEDLINE、ClinicalTrials.gov、EMBASE 和 Cochrane 临床试验中央注册(CENTRAL), 查找截至 2024 年 10 月 25 日发表的相关文献, 使用以下检索策略:“(“occipital” OR “occipitally” OR “occipitals”) AND (“trigeminal” OR “trigeminally”) AND (“neurostimulation” OR “neurostimulations” OR “neurostimulator” OR “neurostimulators”) AND (“migraine” OR “migraine disorders” OR “disorders” OR “migraines” OR “migraineurs” OR “migrainous”)”。使用 Endnote X9 (Clarivate Analytics, 美国宾夕法尼亚州费城)软件对筛选出的文章进行重复项和无关文章的剔除。两名研究者独立检查每篇文章, 确保符合以下纳入标准。

2.3. 纳入标准

符合以下纳入标准的研究将被包括在内: (1) 患者: 年龄大于 18 岁, 患有偏头痛的患者。(2) 干预: 接受 eCOT-NS 治疗。(3) 比较: 接受安慰剂(伪刺激)治疗。(4) 结局: 主要疗效结局为治疗开始后 1 小时、2 小时和 24 小时, 基线无痛患者与无痛治疗组之间的对比; 对于基线时有中度或重度疼痛的患者, 治疗后 1 小时、2 小时和 24 小时的无痛状态。次要疗效结局为基于视觉模拟量表(VAS)或 Likert 量表的偏头痛强度变化。安全性结局包括不良事件(AEs)。(5) 研究类型: 随机对照试验(RCT)。

2.4. 排除标准

符合以下标准的研究将被排除在外: (1) 患者: 研究前 4 个月内接受过神经毒素或眶上神经或枕神经

阻滞治疗; 因药物滥用引起的头痛; 有脑出血或脑梗塞病史; 曾接受神经外科治疗; 筛查前 1 个月内使用过镇静药物如阿片类药物; 头部有异物植入物(除牙科植入物外); 有癫痫病史; 刺激电极区域有皮肤损伤或炎症; 有个性障碍或躯体化障碍; 筛查前 3 个月内有脑部或面部外伤; 在过去 3 个月内参加过临床研究。(2) 研究类型: 综述、病例报告、评论、信件或非随机化试验。

2.5. 数据收集

从纳入的研究中收集数据。在确定并提取合格文献后, 两名研究者独立评估并提取相关数据。相关数据包括第一作者、出版年份、研究设计、随访时间、纳入参与者的总人数、人口年龄、性别比例、治疗开始后 1 小时、2 小时和 24 小时基线无痛患者的比例, 基线时有中度或重度疼痛的患者在治疗后 1 小时、2 小时和 24 小时的无痛状态, 视觉模拟量表(VAS)、Likert 量表。无痛定义为从基线时的中度或重度疼痛改善至无痛。标准疼痛类别基于 VAS 评分(7~10 为重度疼痛; 4~6 为中度疼痛; 2~3 为轻度疼痛; 0~1 为无痛)和 Likert 量表(3 为重度疼痛, 2 为中度疼痛, 1 为轻度疼痛, 0 为无痛)。

2.6. 偏倚风险评估

两位作者(LYT 和 ZYQ)使用 Review Manager 5.4 软件(The Nordic Cochrane Center, 丹麦哥本哈根)和 STATA 12.0 软件评估偏倚风险。按照 Cochrane 协作网络统一标准进行评估。随机对照试验中的偏倚风险包括选择偏倚、执行偏倚、检测偏倚、流失偏倚、报告偏倚和其他潜在偏倚。偏倚风险被分为“低”、“不明确”或“高”。还进行了敏感性测试, 以进一步评估发表偏倚的风险。

2.7. 统计分析

首先, 我们使用 I^2 值和 p 值来估计异质性。当 I^2 小于 30% 时, 表示低异质性; 当 I^2 介于 30% 和 50% 之间时, 表示中度异质性; 当 I^2 大于 50% 时, 表示高异质性。当 p 值小于 0.05 时, 数据被认为存在显著异质性。然后, 我们使用 STATA 12.0 软件对两项随机对照研究的数据进行评估, 并计算 95% 置信区间(CI)和风险比(RR)。根据基线特征和异质性检验的比较, 选择固定效应模型进行分析。

3. 结果

3.1. 检索结果与研究特征

共从 MEDLINE (27 篇)、EMBASE (150 篇)、Cochrane 临床试验中央注册(CENTRAL) (4 篇)和 ClinicalTrials.gov (0 篇)中筛选出 181 篇文章。随后, 删除了 20 篇重复记录。经过筛选, 排除了 143 篇文章, 剩下 18 篇报告待检索。其中 1 篇报告未能检索到。最终, 17 篇报告被评估为符合条件, 其中包括 14 篇综述、1 篇评论和 2 篇随机对照试验(RCT)。我们对 2 篇 RCT 进行了荟萃分析, 共纳入了 164 名患者, 其中 eCOT-NS 治疗组 77 名, 安慰剂治疗组 87 名。选择过程的详细信息见图 1。每项研究的基线特征列在表 1 中。

3.2. 结局分析

我们评估了治疗后 1 小时、2 小时和 24 小时, 治疗组无痛患者与基线相比的比例, 以及基线时有重度或中度疼痛的患者在治疗后 1 小时、2 小时和 24 小时的无痛率。在我们的研究中, 在 1 小时($RR = 2.94$, 95% CI: 1.23~6.98, $I^2 = 25.4\%$, $p = 0.015$, 图 2(A))、2 小时($RR = 3.10$, 95% CI: 1.74~5.54, $I^2 = 5.5\%$, $p < 0.001$, 图 2(A))和 24 小时($RR = 1.82$, 95% CI: 1.27~2.62, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.001$, 图 2(A))治疗后无痛患者与基线的比例, eCOT-NS 治疗组与安慰剂组之间存在显著差异。对于基线时有重度或中度疼痛的患者,

eCOT-NS 治疗组与安慰剂组在 1 小时($RR = 3.45$, 95% CI: 1.21~9.87, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.021$, 图 2(B))、2 小时($RR = 4.51$, 95% CI: 2.13~9.57, $I^2 = 0.0\%$, $p < 0.001$, 图 2(B))和 24 小时($RR = 1.72$, 95% CI: 1.13-2.61, $I^2 = 68.0\%$, $p = 0.011$, 图 2(B))时的无痛率存在显著差异。

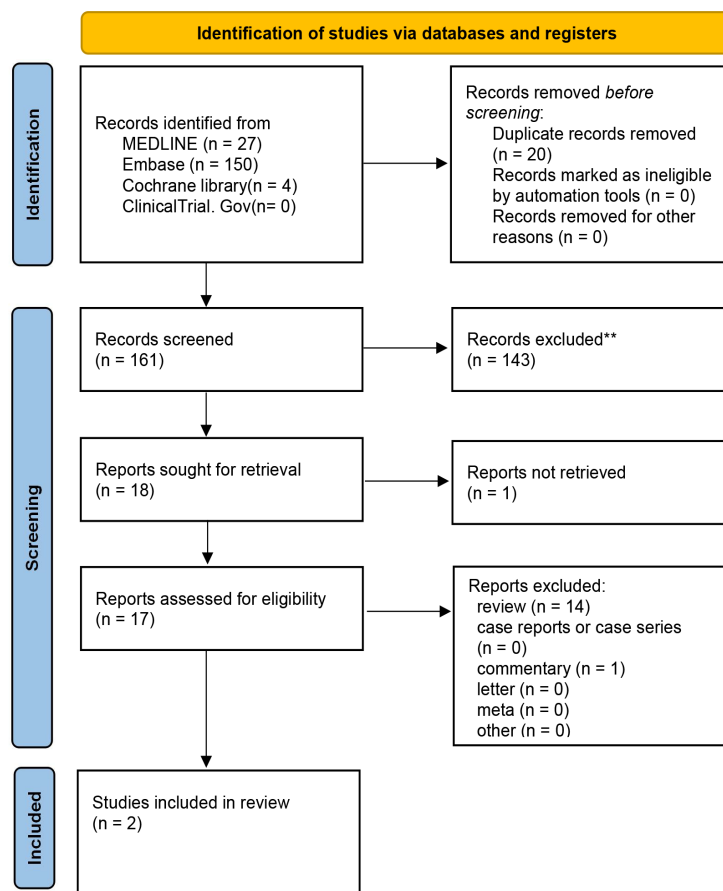


Figure 1. Literature screening process diagram

图 1. 文献筛选流程图

Table 1. Characteristics of the included studies

表 1. 纳入数据的特征

作者 (年份)	杂志	研究设计	人数		男性		年龄(岁)		基线头围(cm)	
			实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组
Daniel (2022)	Pain Ther	前瞻性随机、 双盲、平行 组、安慰剂对 照试验	27	28	5 (18.5%)	5 (17.9%)	29.2 ± 8.6	30.8 ± 8.2	55.4 ± 2.1	54.6 ± 2.5
Tepper (2022)	Head- ache	前瞻性随机、 安慰剂对照、 双盲临床试验	50	59	8 (16%)	11 (19%)	39.9 ± 11.92	40.7 ± 13.05	55.4 ± 1.75	55.5 ± 1.94

实验组为使用 eCOT-NS 设备进行外部联合枕神经和三叉神经神经刺激治疗组。

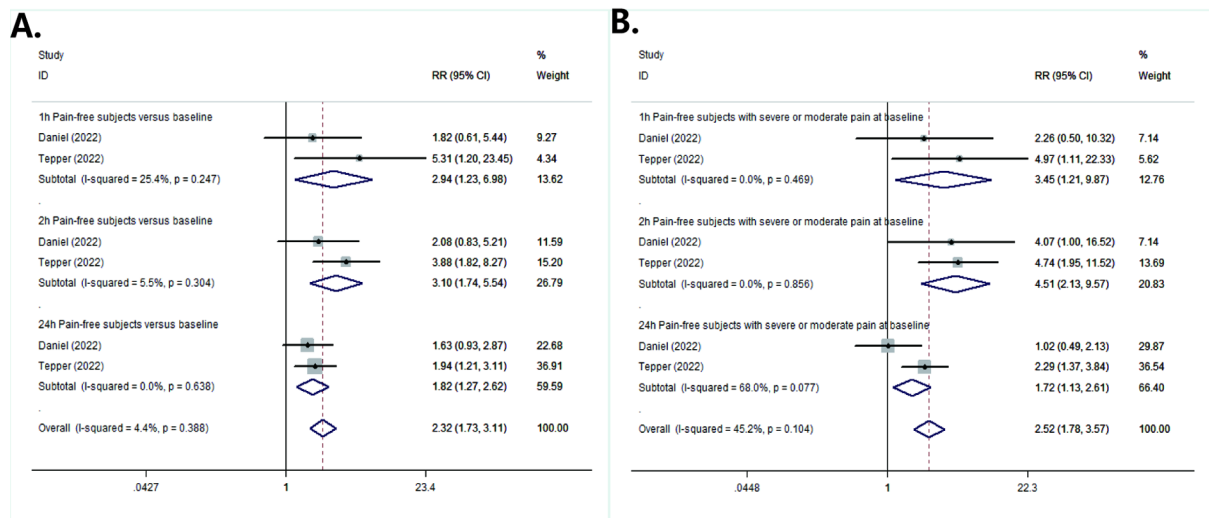


Figure 2. Meta-analysis of eCOT-NS treatment at 1 hour, 2 hours, and 24 hours post-treatment

图 2. eCOT-NS 治疗后 1 小时、2 小时和 24 小时的 Meta 分析

3.3. 安全性结局

不良事件(AEs)见表 2。eCOT-NS 治疗组有 16 例(20.8%)患者报告出现 AEs, 安慰剂组有 12 例(13.8%)患者报告出现 AEs。然而, 这些 AEs 并非严重或危及生命的。

Table 2. Adverse events reported in included study

表 2. 纳入研究中的不良事件

Events	Daniel <i>et al.</i> , 2022 (n = 55)	Tepper <i>et al.</i> , 2022 (n = 109)
Migraine/headache	2	1
Unpleasant sensation during treatment	-	1
Scalp numbness sensation	2	1
Pain	-	1
Tingling	-	1
Twitching	-	1
Skin irritation	1	-
Nausea	1	-
Itching scalp	1	-
Other	-	3
Sham		
Unpleasant sensation during treatment	-	1
Skin redness	-	1
Photophobia	-	-
Nausea	3	-

Continued

Vomiting	2	-
Tiredness	1	-
Palpitation	1	-
Pressure in the head	1	-
Photophobia	1	
Other	-	1

3.4. 偏倚风险

偏倚风险见图 3。两项 RCT 均为低选择偏倚、执行偏倚、检测偏倚、流失偏倚、报告偏倚及其他潜在偏倚，表明我们的 RCT 质量较高。我们还进行了敏感性分析，以评估本荟萃分析中纳入的 RCT 的潜在偏倚，结果表明这两项研究均为低发表偏倚风险。

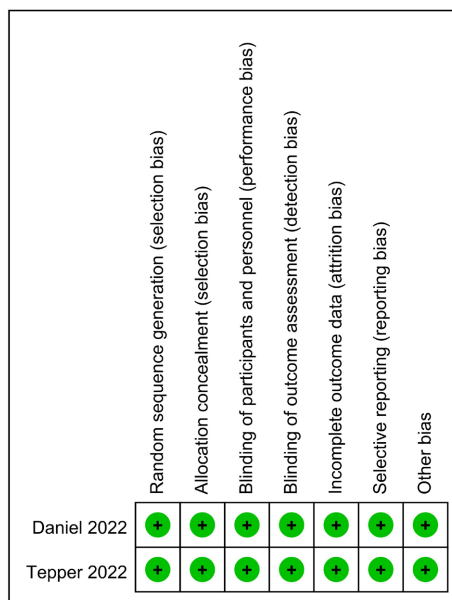


Figure 3. Risk of bias chart

图 3. 偏倚风险图

4. 讨论

本研究旨在评估使用 eCOT-NS 设备的自我管理刺激方案是否能够安全、有效、快速地减轻偏头痛的疼痛。使用 eCOT-NS 的治疗方法为偏头痛患者提供了显著的疗效，同时具有可接受的安全性。在我们的研究中，治疗后 2 小时和 24 小时，eCOT-NS 治疗组与安慰剂组相比，治疗组无痛患者的比例有显著差异。尽管在 1 小时后有明显的趋势，但未达到显著差异。对于基线时有重度或中度疼痛的患者，eCOT-NS 治疗组与安慰剂组在治疗后 1 小时和 2 小时的无痛率之间存在显著差异。然而，可能由于样本量过少，衡量标准不一致等多种原因，导致其高异质性，因此我们不能认为基线时有重度或中度疼痛的患者在治疗后 24 小时的无痛率存在显著差异。最后，在整体疗效和基线时有中度至重度偏头痛的患者中，eCOT-NS 治疗组与安慰剂组之间均存在显著差异。此外，eCOT-NS 设备安全性良好，eCOT-NS 治疗组

有 20.8% (16/77) 患者报告出现不良事件(AEs), 安慰剂组有 13.8% (12/87) 患者报告出现不良事件。尽管 eCOT-NS 治疗组的患者报告的不良事件发生率略高于安慰剂组, 但这些不良事件的性质大多是轻度的, 包括头痛、恶心呕吐、疲劳、头皮麻木、瘙痒和过敏反应等。更重要的是, 所有不良事件均未达到严重程度或危及生命的水平。

这些结果表明, eCOT-NS 设备在疗效和安全性方面表现优异, 与以往研究一致。使用 eCOT-NS 设备取得的效果与口服曲普坦相当, 治疗后 2 小时头痛解决率为 76%, 而口服曲普坦的疗效报告头痛解决率为 42% 至 76% [29], 并且没有曲普坦所引起的血管收缩。侵入性刺激方法则相对不那么吸引人, 因为以往报告中高并发症较为常见, 这突显了该技术的局限性, 以及 eCOT-NS 设备作为非侵入性类似治疗方法的优势 [30]。与非侵入性单通道 60 分钟三叉神经刺激治疗相比, eCOT-NS 设备在缓解偏头痛方面的临床效果明显更好 [31] [32]。Relivion in Migraine (RIME) 试验的结果提出, 在许多重要的临床终点上, 如疼痛缓解和无偏头痛自由等, eCOT-NS 设备可能比其他神经调节设备(如 nVNS、e-TNS 和 REN)效果更佳 [33]。

其潜在机制涉及三叉神经和枕神经的感觉(传入)神经之间的连接以及皮层丘脑网络中的神经连接变化 [34]。另一个机制是释放抗痛觉神经递质, 如血清素(来自拉斐核)和去甲肾上腺素(来自蓝斑核), 这些大脑区域与疼痛、焦虑和情绪的调节回路相关 [35]。

该设备具有多个优点。首先, 它是非侵入性的, 并且使用便捷。此外, 该设备内置的远程监控系统可以评估自我管理治疗的依从性和成功率。基于云技术的数字平台能够持续监测治疗参数并支持个性化治疗。

尽管该设备表现出很好的疗效, 神经的非侵入性刺激仍然具有挑战性, 这主要是因为电极与神经之间的距离较远、毛发的存在增加了阻抗, 以及电流可能引起邻近颈部肌肉的收缩, 这可能导致患者的不适 [36]。此外, 由于神经兴奋阈值的波动, 左右神经分支可能不会被均等地刺激 [37]。另外, 有少数患者抱怨佩戴非侵入性外周神经刺激(PNS)设备不舒适或疼痛。这些不良反应在三叉神经刺激中更为常见。阈值差异和患者不适是 eCOT-NS 设备的主要局限性。

本研究的局限性也存在。由于 eCOT-NS 设备是最近才发明的, 并且由于疫情的影响, 研究人员未能招募到足够的受试者, 样本量相对较小。此外, 两项 RCT 研究中用于量化头痛的量表不同, 因此我们无法衡量头痛程度的变化。另一个不足之处是本研究主要评估了 eCOT-NS 设备在治疗偏头痛方面的短期疗效, 包括治疗后 1 小时、2 小时和 24 小时的效果。然而, 确实存在一个局限性, 即缺乏对 eCOT-NS 设备长期疗效和安全性的评估。由于本研究的设计限制, 我们未能进行长期随访来观察患者在较长时间(如数周或数月)的治疗效果和设备的安全性。这是未来研究中需要重点关注的方向, 因为短期疗效虽然能够反映治疗的初步效果, 但长期疗效和安全性对于设备的实际应用至关重要。

在未来的研究中, 评估 eCOT-NS 设备的长期疗效将有助于更全面地了解其在慢性偏头痛患者中的潜在益处。此外, 长期的安全性监测也是必要的, 特别是在设备使用过程中可能出现的低频不良事件或长期效果可能未在短期研究中充分体现。进一步的研究应考虑更长的随访期, 例如 3 个月、6 个月或更长时间, 以便评估 eCOT-NS 设备对患者的持续影响, 并确定其在长期治疗中的适用性。

参考文献

- [1] Silberstein, S.D. (2004) Migraine. *The Lancet*, **363**, 381-391. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)15440-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)15440-8)
- [2] Goadsby, P.J. and Sprenger, T. (2010) Current Practice and Future Directions in the Prevention and Acute Management of Migraine. *The Lancet Neurology*, **9**, 285-298. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70005-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70005-3)
- [3] Burstein, R., Nosedá, R. and Borsook, D. (2015) Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *The Journal of Neuroscience*, **35**, 6619-6629. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0373-15.2015>
- [4] Steiner, T.J., Stovner, L.J., Jensen, R., Uluduz, D. and Katsarava, Z. (2020) Migraine Remains Second among the

- World's Causes of Disability, and First among Young Women: Findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain*, **21**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- [5] Charles, A. (2009) Advances in the Basic and Clinical Science of Migraine. *Annals of Neurology*, **65**, 491-498. <https://doi.org/10.1002/ana.21691>
 - [6] Laine, C. (2007) Migraine. *Annals of Internal Medicine*, **147**, ITC11. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-9-200711060-01011>
 - [7] Stam, A., Haan, J., van den Maagdenberg, A., Ferrari, M. and Terwindt, G. (2009) Migraine and Genetic and Acquired Vasculopathies. *Cephalalgia*, **29**, 1006-1017. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01940.x>
 - [8] Dodick, D.W. (2018) Migraine. *The Lancet*, **391**, 1315-1330. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30478-1)
 - [9] Marmura, M.J. (2018) Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*, **22**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0734-0>
 - [10] Holmes, G. (2013) Migraine and Its Treatment. 1913, Practitioner 257(1764) (2013) 33.
 - [11] Gazerani, P. (2020) Migraine and Diet. *Nutrients*, **12**, Article 1658. <https://doi.org/10.3390/nu12061658>
 - [12] Vgontzas, A. and Pavlović, J.M. (2018) Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **58**, 1030-1039. <https://doi.org/10.1111/head.13358>
 - [13] Barber, M. and Pace, A. (2020) Exercise and Migraine Prevention: A Review of the Literature. *Current Pain and Headache Reports*, **24**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00868-6>
 - [14] Lundberg, P.O. (1994) Migraine Therapy. *Journal of Internal Medicine*, **236**, 237-239. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb00790.x>
 - [15] Peters, G.L. (2019) Migraine Overview and Summary of Current and Emerging Treatment Options. *The American Journal of Managed Care*, **25**, S23-S34.
 - [16] Johnson, B. and Freitag, F.G. (2022) New Approaches to Shifting the Migraine Treatment Paradigm. *Frontiers in Pain Research*, **3**, Article 873179. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.873179>
 - [17] Pescador Ruschel, M.A. and De Jesus, O. (2024) Migraine Headache. StatPearls.
 - [18] Goadsby, P.J. and Hoskin, K.L. (1997) The Distribution of Trigemino-vascular Afferents in the Nonhuman Primate Brain *Macaca nemestrina*: A C-fos Immunocytochemical Study. *Journal of Anatomy*, **190**, 367-375. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1997.19030367.x>
 - [19] Ma, P., Dong, X., Qu, Y., He, Z., Yin, T., Cheng, S., et al. (2021) A Narrative Review of Neuroimaging Studies in Acupuncture for Migraine. *Pain Research and Management*, **2021**, Article ID: 9460695. <https://doi.org/10.1155/2021/9460695>
 - [20] Li, Y., Xiao, X., Zhong, D., Luo, L., Yang, H., Zhou, J., et al. (2020) Effectiveness and Safety of Acupuncture for Migraine: An Overview of Systematic Reviews. *Pain Research and Management*, **2020**, Article ID: 3825617. <https://doi.org/10.1155/2020/3825617>
 - [21] Raposio, G. and Raposio, E. (2022) Principles and Techniques of Migraine Surgery. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **26**, 6110-6113.
 - [22] Papuc, E. and Rejdak, K. (2013) The Role of Neurostimulation in the Treatment of Neuropathic Pain. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, **1**, 14-17.
 - [23] Miller, S. and Matharu, M. (2017) Non-invasive Neuromodulation in Primary Headaches. *Current Pain and Headache Reports*, **21**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0608-x>
 - [24] Urits, I., Schwartz, R., Smoots, D., Koop, L., Veeravelli, S., Orhurhu, V., et al. (2020) Peripheral Neuromodulation for the Management of Headache. *Anesthesiology and Pain Medicine*, **10**, e110515. <https://doi.org/10.5812/aapm.110515>
 - [25] Bermejo, P.E., Torres, C.V. and Sola, R.G. (2015) [Occipital Nerve Stimulation for Refractory Chronic Migraine]. *Revue Neurologique*, **60**, 509-516.
 - [26] Jürgens, T.P. and Leone, M. (2013) Pearls and Pitfalls: Neurostimulation in Headache. *Cephalalgia*, **33**, 512-525. <https://doi.org/10.1177/0333102413483933>
 - [27] Daniel, O., Tepper, S.J., Deutsch, L. and Sharon, R. (2022) External Concurrent Occipital and Trigeminal Neurostimulation Relieves Migraine Headache: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Pain and Therapy*, **11**, 907-922. <https://doi.org/10.1007/s40122-022-00394-w>
 - [28] Daniel, O., Sharon, R. and Tepper, S.J. (2021) A Device Review of Relivion®: An External Combined Occipital and Trigeminal Neurostimulation (eCOT-NS) System for Self-Administered Treatment of Migraine and Major Depressive Disorder. *Expert Review of Medical Devices*, **18**, 333-342. <https://doi.org/10.1080/17434440.2021.1908122>
 - [29] Cameron, C., Kelly, S., Hsieh, S., Murphy, M., Chen, L., Kotb, A., et al. (2015) Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **55**, 221-

235. <https://doi.org/10.1111/head.12601>
- [30] Jiang, J.F., Diaz, A.N., Campbell, M., Boulis, N.M. and Keifer, O.P. (2019) Supraorbital Occipital Circumferential Stimulation for the Treatment of Refractory Chronic Primary Headache: A Case Series. *World Neurosurgery*, **124**, e417-e423. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.108>
- [31] Reed, K., Black, S., Banta, C. and Will, K. (2009) Combined Occipital and Supraorbital Neurostimulation for the Treatment of Chronic Migraine Headaches: Initial Experience. *Cephalalgia*, **30**, 260-271. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01996.x>
- [32] Chou, D.E., Shnayderman Yugrakh, M., Winegarner, D., Rowe, V., Kuruvilla, D. and Schoenen, J. (2018) Acute Migraine Therapy with External Trigeminal Neurostimulation (ACME): A Randomized Controlled Trial. *Cephalalgia*, **39**, 3-14. <https://doi.org/10.1177/0333102418811573>
- [33] Tepper, S.J., Grosberg, B., Daniel, O., Kuruvilla, D.E., Vainstein, G., Deutsch, L., *et al.* (2022) Migraine Treatment with External Concurrent Occipital and Trigeminal Neurostimulation—A Randomized Controlled Trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **62**, 989-1001. <https://doi.org/10.1111/head.14350>
- [34] Zhang, J., Su, J., Wang, M., Zhao, Y., Zhang, Q., Yao, Q., *et al.* (2017) The Sensorimotor Network Dysfunction in Migraineurs without Aura: A Resting-State fMRI Study. *Journal of Neurology*, **264**, 654-663. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8404-4>
- [35] Reed, K.L. (2012) Peripheral Neuromodulation and Headaches: History, Clinical Approach, and Considerations on Underlying Mechanisms. *Current Pain and Headache Reports*, **17**, Article No. 305. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0305-8>
- [36] Magis, D., Sava, S., d'Elia, T.S., Baschi, R. and Schoenen, J. (2013) Safety and Patients' Satisfaction of Transcutaneous Supraorbital Neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® Device in Headache Treatment: A Survey of 2313 Headache Sufferers in the General Population. *The Journal of Headache and Pain*, **14**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-95>
- [37] Peng, K. and May, A. (2019) Migraine Understood as a Sensory Threshold Disease. *Pain*, **160**, 1494-1501. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001531>