

Pekka Louhiala, Juha Pekkanen, Marko Elovainio ja Markku Sainio

Nosebon monet kasvot

Ihmisen havainnot sekä ympäristöstä että omasta itsestään ovat ennakkokäsitysten ohjaamia. Koettujen haittojen ja oireiden määrä liittyy siihen, mitä odotetaan. Ilmiötä kutsutaan nosebo- eli lumehaittavaikutukseksi, ja se on tunnettu lääketieteessä jo hyvin kauan. Nosebovaikutukset voivat ilmetä joko uusina oireina, niiden pahenemisena tai hoidon tehon vähenemisenä. Kaikki ihmiset ovat alttiita nosebovaikutuksille, ja vaikka ihmisten välillä on eroja, mitään yleistä näille vaikutuksille herkkää ihmistyyppiä ei ole olemassa. Nosebovaikutukset eivät rajoitu vain kliiniseen työhön, vaan niillä on osoitettu olevan keskeinen osuus oireiden ja toiminnallisten häiriöiden sekä ympäristöherkkyyden kehittämisessä. On tärkeää, että nosebovaikutukset otetaan vakavasti, jotta tuetaan positiivisia terveysvaikutuksia ja toipumista sekä vältetään tarpeettomia kielteisiä vaikutuksia.

Kuinka kattavasti lääkärin tulisi kertoa määräämänsä lääkkeen mahdollisista haittavaikutuksista potilaalleen? Miltä osin ympäristöaltisteet, kuten sähkömagneettinen säteily tai huono sisäilma, aiheuttavat terveysongelmia suoraan fyysikaalisella mekaniismilla, ja miltä osin vaikutukset syntyvät erilaisten haittatulkintojen seurauksena?

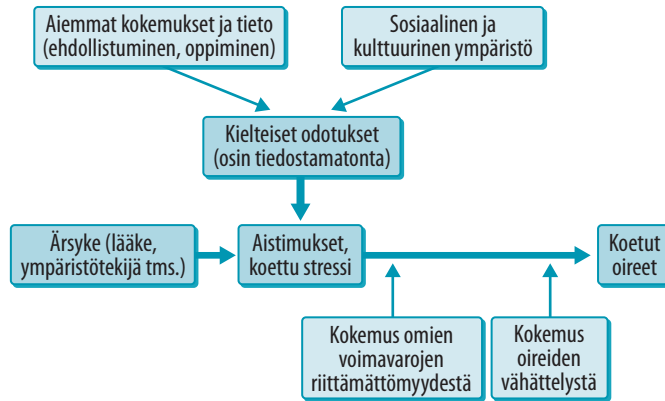
Nosebovaikutusten juuret

Ihmisen kaikki havainnot sekä ympäristöstä että omasta itsestään ovat ennakkokäsitysten ohjaamia. Lajityypillisesti meidät on myös viritetty havaitsemaan uhkia ja kielteisiä asioita ympäristöstämme myönteisiä asioita nopeammin ja helpommin. Evoluution näkökulmasta tämä on ollut lajin säilymisen kannalta hyödyllinen piirre. Seurauksena on se, että kielteiset ja uhkaavat kokemukset herättävät meissä helpommin vahvoja tunnereaktioita ja muistamme kielteiset asiat myönteisiä tai neutraaleja asioita helpommin (1).

Sosiaalisena lajina olemme herkkiä erilaisille sosiaalisille ärsykeille ja ryhmän tarjoamille vihjeille tai tulkinnoille (2). Ennakkokäsitysten ja sosiaalisten vihjeiden merkitys kokemuksellemme lisääntyy erityisesti silloin, kun havainto

on monimerkityksinen, esimerkiksi epämääräinen kipu tai ilman tunkkaisuus, tai kun ilmiö on vaikeasti havaittava, esimerkiksi havaintokynnyksen juuri ja juuri ylittävät äänet. Nämä ilmiöt on tunnettu kauan, ja niitä koskevat manipulaatiotutkimukset ovat havainto- ja sosiaalipsykologian klassikoita (3). Niihin on kiinnitetty yhä enemmän huomiota myös lääketieteessä eikä niiden merkitys ole vähäinen, koska koettujen haittojen määrä on joskus voimakkaastikin yhteydessä siihen, mitä odotetaan.

Ilmiötä kutsutaan nosebovaikutukseksi. Se on tunnettu lääketieteessä jo hyvin kauan, vaikka nimi nosebo esiintyykin lääketieteellisessä kirjallisuudessa ensimmäisen kerran vasta vuonna 1961 Walter Kennedyn artikkelissa *The Nocebo Reaction* (4). Hän huomautti, että tähän plasebo- eli lumevaikutuksen kääntöpuoleen ei ole juuri lainkaan kiinnitetty huomiota, vaikka se on yhtä todellinen ja merkittävä kuin plasebovaikutus. Nosebo-sanana etymologia viittaa haitan aiheuttamiseen (latinan placebo = minä miellytän ja nocebo = minä aiheutan haittaa). Sekä plasebo- että nosebovaikutuksesta puhutaan useimmiten yksikössä, vaikka molempien osalta olisi täsmällisempää käyttää monikkomuotoa, koska taustalla olevia mekanismeja on useita.



KUVA. Noseboivaikutuksen syntyyn vaikuttavia keskeisiä tekijöitä, jotka muokkaavat ärsykkeen tulkintaa sekä lisäävät stressiä ja oireilua.

Kliinisessä työssä noseboivaikutuksilla tarkoitetaan potilaan kohtaamisen yhteydessä ilmeneviä kielteisiä vaikutuksia, jotka syntyvät siten, että pääosin tiedostamattomasti syntyneet kielteiset odotukset tai aikaisempiin kokemuksiin perustuva ehdollistuminen synnyttävät reaktioita ja fysiologisia vasteita (KUVA). Aikaisemmat huonot kokemukset ja käsitykset luovat oletuksen, että uudessa tilanteessa voi käydä samalla tavalla, ja elimistö reagoi sen mukaisesti. Jos potilas kokee, että hänen oireitaan vähätellään eikä hän saa selitystä niille, kielteiset tunteet voivat vahvistaa oireita entisestään (KUVA). Nykyisin nopea uutisointi ja sosiaalisen median kanavat voivat luoda tai vahvistaa erilaisten tekijöiden kielteisiä merkityksiä, jotka johtavat esimerkiksi uusiin oireisiin, sairauden oireiden pahenemiseen tai hoidon tehon vähenemiseen (5).

Tutkimuksia noseboivaikutuksista

Noseboivaikutuksia on tutkittu 1960-luvulta alkaen. Eräs varhaisimpia ja myös laajimmin siteerattuja tutkimuksia on koe, jossa koulu- ja koulupojilta kysyttiin ensin heidän mahdollista allergiaansa lakkapuuta tai vahapuuta kohtaan (6). Ryhmä jaettiin neljään osaan ilmoitetun allergian voimakkuuden mukaisesti, ja kaikki pojat altistettiin näistä puista tehdylle uuttelelle tai verrokkiaineena käytetylle pähkinäpuulle siten, että heidän ihoaan kosketeltiin joko puiden lehdyillä tai puusta saadulla uuttelella. Alaryhmät

olivat pieniä, mutta löydös oli johdonmukainen: mitä voimakkaampi kyselyssä ilmoitettu allergia oli, sen voimakkaampi oli nosebooreaktio lumeaineeseen. Erityisen mielenkiintoista oli, että patologis-anatomisissa näytteissä nosebooreaktio näytti samankaltaisena kuin allerginen reaktio lakka- tai vahapuuhun.

Samantyyppisiä tuloksia on saatu hengitystiealtisteista. Eräessä kokeessa astmaatikkoja altistettiin samalle, ärsyttämättömälle hajusteelle. Osalle heistä kerrottiin hajusteen olevan astmaa pahentava ja osalle astmaa helpottava (7). Odotuksen mukaisesti ryhmä, joka kuvitteli altistuneensa jollekin haitalliselle, koki selvästi enemmän hengenahdistusta, hyperventilaation tunnetta sekä paniikkioireita altistuksen aikana, mutta ei enää seurannassa. Mielenkiintoista oli, että myös keuhkojen tulehdusta kuvaava uloshengityksen typpioksidipitoisuus suureni tässä ryhmässä ja ero lisääntyi tasaisesti aina viimeiseen, 24 tunnin seurantaan asti. Muissa objektiivisissa mittauksissa eli uloshengityksen sekuntikapasiteetissa (FEV₁), uloshengitysilman hiilidioksidipitoisuudessa ja hengitystaajuudessa ei havaittu samansuuntaisia muutoksia.

Hajujen tai tuoksujen aiheuttamien oireiden voimakkuuden on useissa tutkimuksissa osoitettu olevan vahvasti muovattavissa manipuloidulla koehenkilöiden käsitystä tuoksuvien aineiden vaarallisuudesta (8). Vastaavia tuloksia on saatu erilaisten kipujen intensiivisyyden tutkimuksissa. Mielenkiintoista on, että sanalliset viestit voivat tuottaa yhtä suuren vaikutuksen

kuin fysikaalinen altistuminen kipuärsykkeelle (9). Kipu koetaan usein intensiivisemmäksi, jos sen taustalla oleva syy tulkitaan vaaralliseksi. Kummatkin näistä ilmiöistä ovat täysin luonnollisia ja ohjaavat yksilön kannalta järkevään toimintaan. Mahdollisesti vaarallisesta paikasta kannattaa yleensä poistua ja kovaan kipuun kannattaa reagoida.

Sekä plasebo- että nosebovaikutusten fysiologisia mekanismeja on eniten selvitetty juuri kipututkimuksessa. Nosebovaikutus välittyy muun muassa aktiivisuuseroina aivojen limbisen järjestelmän etummaisessa pihitpoimussa, periakveduktaalisessa harmaassa aineessa ja selkäytimessä (9). Plasebovaikutuksen osalta on selvitetty myös aivorakenteiden merkitystä ja havaittu esimerkiksi, että aivokuoren alaisen limbisen järjestelmän asymmetria ja sensomotorisen aivokuoren paksuus ennustavat plasebovaikutuksia (10).

Alun perin arveltiin, että tietyt ihmiset ovat erityisen herkkiä plasebo- ja nosebovaikutuksille, ja tutkimukset ovatkin vahvistaneet, että selviä yksilöllisiä eroja on. Useiden eri persoonallisuuspieriteiden, kuten neuroottisuuden, pessimismin tai optimismin taikka erilaisten temperamenttipieriteiden on osoitettu liittyvän sekä plasebo- että nosebovaikutusten voimakkuuteen (11). On kuitenkin tärkeää ymmärtää, että kaikki ihmiset kokevat näitä vaikutuksia. Psykologisten ja fysiologisten mekanismien tutkimus on osoittanut, että plasebo- ja nosebovaikutuksille on monia mekanismeja (12). Uusin tutkimus on löytänyt jopa geneettisiä eroja joissakin näistä mekanismeista. Mitään yleistä kaikenlaisille plasebo- tai nosebovaikutuksille herkkää ihmistyyppiä ei kuitenkaan ole löydetty, vaan alttius reagoida eri mekanismeilla vaihtelee ihmisestä toiseen.

Erittäin tavallinen nosebovaikutuksen muoto ovat lääketutkimuksen plaseboryhmässä ilmenevät haittavaikutukset, joita on todettu joissakin tapauksissa lähes puolella tutkittavista. Pieni osa tutkimusten plaseboryhmien koehenkilöistä jopa keskeyttää tutkimuksen koetujen haittavaikutusten takia.

Tuore esimerkki nosebovaikutuksen merkityksestä on kaksi vuotta sitten julkaistu analyysi statiinilääkityksen aiheuttamista lihaskivuista

Ydinasiat

- ▶ Kliinisessä työssä nosebovaikutukset voivat ilmetä joko uusina oireina, sairauden oireiden pahenemisena tai hoidon tehon vähenemisenä.
- ▶ Kaikki ihmiset saavat nosebovaikutuksia, eikä mitään yleistä kaikenlaisille nosebovaikutuksille herkkää ihmistyyppiä ole olemassa.
- ▶ Nosebovaikutuksia voidaan ehkäistä, ja sillä on merkitystä kliinisessä työssä.
- ▶ Ennako-oletus haitasta ja kielteiset merkitykset synnyttävät nosebovaikutuksia, jotka voivat olla voimakkaita.
- ▶ Nosebovaikutusten vakavasti ottaminen on tärkeää, koska siten tuetaan positiivisia terveysvaikutuksia ja toipumista sekä vältetään tarpeettomia haittavaikutuksia.

(13). Iso statiinutkimus oli kaksoissokkokoe eli kukaan ei alkuvaiheessa tiennyt, saiko koehenkilö statiinia vai plaseboa. Tässä vaiheessa raportoidut lihaskivut olivat harvinaisia, ja niitä oli yhtä paljon molemmissa ryhmissä. Tutkimuksen lopettamisen jälkeen myös plaseboryhmälle tarjottiin lääkitys kolmeksi vuodeksi. Kun sekä lääkärit että koehenkilöt tiesivät statiinista, lihaskipuja raportoitiin merkittävästi enemmän kuin statiiniryhmässä tutkimuksen sokkoutetussa vaiheessa. Tämä ei tarkoita sitä, että statiineilla ei olisi lihashaittoja, vaan sitä, että osa koetuista haitoista selittyy nosebovaikutuksella.

Nosebovaikutukset eivät rajoitu vain lääketieteelliseen tutkimukseen ja hoitoon, vaan niitä ilmenee laajasti muuallakin. Lukuisissa kokeellisissa tutkimuksissa on osoitettu, että pieniannoksisen sähkömagneettisen säteilyn yhteydessä tai sähkölaitteiden läheisyydessä koetut oireet eivät johdu säteilystä (14). Vastavasti monikemikaaliherkille ihmisille tehdyissä kokeissa on osoitettu, että oletetun haitallisen altistumisen havaitseminen on ratkaisevaa vas-teen synnylle (15).

Nämä kummatkin ovat hyviä esimerkkejä altisteista, joiden havaitseminen ja haitallisuuden

TAULUKKO. Nosebovaikutusten vähentäminen kliinisessä työssä (19).

Vältä kielteisiä ilmaisuja, kun kerrot hoidosta potilaalle.

Painota hoidon hyötyjä.

Käytä aikaa siihen, että potilas voi kysyä hoidon mahdollisista kielteisistä vaikutuksista.

Käytä aikaa siihen, että potilas ehtii sisäistää annetun informaation.

tulkinta on erityisen vaikeaa tai mahdotonta. Altistetta on omilla aisteilla vaikeaa havaita, ja sen mahdollinen vaikutus syntyy pitkän ajan kuluessa. Ihmisen on usein luotettava muihin tietolähteisiin tai vihjeisiin kuin omaan konkreettiseen havaintoonsa, ja muiden vihjeiden antamaa kuvaa on vaikeaa oman havainnon antaman palautteen avulla korjata tai tarkistaa. Näin esimerkiksi sosiaalisten vihjeiden merkitys kasvaa selvästi. Jos muut työpaikalla tai tietyssä rakennuksessa työskentelevät saavat oireita ja valittavat sisäilmasta, tuntuvat omatkin oireet voimakkaammilta, ja niiden syyt on helpompi tulkita sisäilmasta johtuviksi.

Olemme kaikki alttiita nosebovaikutuksille, mikä ilmenee selvästi myös väestötutkimuksissa. Suomessa käytetään laajasti sisäilmakyselyitä arvioimaan rakennusten sisäilmaongelmien vakavuutta. Kun otetaan huomioon maassamme käytävä kansainvälisesti poikkeuksellisen vilkas keskustelu sisäilmaan liittyvistä haitoista ja oireilusta, on hyvin mahdollista, että osa oireilusta selittyy nosebovaikutuksilla.

Ilmiötä selvitettiin äskettäin julkaistussa tutkimuksessa, johon osallistui viisi kuntien valitsemaa sisäilmaongelmaista alakoulua ja viisi verrokkikoulua (16). Oppilaiden vanhemmat vastasivat kyselyyn, joka koski lapsen oireita sekä vanhempien omaa huolta koulun sisäilmatilanteesta. Pahimmillaan 90 % vastaajista oli huolestunut koulun sisäilmatilanteesta ongelmakouluissa, mutta myös verrokkikouluissa 10–20 % vastaajista oli sisäilmasta huolissaan. Koetun huolen ja raportoidun oireilun välillä oli voimakas yhteys, joka tässä tutkimuksessa selitti lähes täysin ongelmakoulujen ja verrokkikoulujen välisen eron oireilussa. Vastaavat tulokset saatiin, jos huolen sijasta analysoitiin sitä, olivatko vastaajat tietoisia lastensa koulun sisäilmaongelmista.

Tämän poikittaistutkimuksen perusteella ei voida varmasti erotella, aiheuttaako huoli oireilun vai oireilu huolen. Todennäköisesti vaikutus kulkee molempiin suuntiin. Kun näitä vaihtoehtoisia kausaalimalleja verrattiin mediaatioanalyysillä, tulokset viittasivat selkeästi huolen suurempaan merkitykseen oireilun syyinä kuin toisinpäin.

Rakennuksen käyttäjien kuuleminen on tärkeää, samoin on hyväksi koettu sisäilma työtehon ja viihtyvyyden kannalta. Sisäilmaan liitettyä oireilua ei kuitenkaan voida suoraan käyttää sisäilman epäpuhtauksien mittarina, sillä oireiluun vaikuttavat aina sisäilman lisäksi monet yksilölliset ja yhteisölliset tekijät (17). Oireilun tulkinta on erityisen haastavaa, jos rakennuksen sisäilman ongelmat ovat yleisessä tiedossa ja niihin liittyy paljon huolta.

Nosebovaikutukset kliinisessä työssä

Nosebovaikutusten merkitys potilaiden kohtaamisessa, tutkimuksessa ja hoidossa ei ole vähäinen. Yleisten ja epäspesifisten haittavaikutusten, kuten pahoinvoinnin, väsymyksen ja huimauksen esiintyvyys korreloi lääkkeen tai muun hoidon fysikaalisiin ominaisuuksiin, mutta nosebovaikutusten tutkimus on osoittanut, että potilaan odotuksilla on keskeinen rooli tuntemusten tai oireiden kokemisen voimakkuudessa (18). Tämä puolestaan vaikuttaa toiminta- ja työkykyyn. Toimimattomat terveydenhuollon järjestelmät ja oireisiin liittyvän epävarmuuden pitkittyminen altistavat potilaita kielteisille odotuksille. Välillisesti nosebovaikutuksilla on siis paitsi terveydellisiä myös taloudellisia vaikutuksia.

Suggestiolla saadaan aikaan erityisen voimakas vaikutus, kun potilas on sairas tai muuten herkässä ja vastaanottavassa tilassa. Tutkimuksissa hypnoosilla ja plasebovaikutuksia synnyttävällä suggestiolla on saatu aikaan hyötyvaikutuksia, joten on oletettavaa, että sama pätee käänteisenä nosebovaikutuksiinkin.

Hoidon mahdollisista haittavaikutuksista kertominen synnyttää haitallisen oletusarvon ja voi lisätä koettuja haittavaikutuksia. Kielteisiin odotuksiin voivat vaikuttaa myös potilastoverit,

vertaistuki, internettieto ja media. Plasebotutkija Luana Colloca on ehdottanut keinoja nosebovaikutusten minimoimiseksi (TAULUKKO) (19).

Psykoterapiatutkimuksen ja terveystieteen yhteydessä kehitetyt validaation (oikeuttamisen) ja invalidaation (mitätöimisen) käsitteet voivat auttaa ymmärtämään plasebo- ja nosebovaikutusten psykologisia, vuorovaikutukseen liittyviä mekanismeja (20). Validaatio tarkoittaa sitä, että toiselle henkilölle välitetään ymmärrystä ja hyväksyntää. Siinä on kyse nimenomaan kommunikaatiosta, ja siksi se on eri asia kuin empatian tunteminen. Tavoite on, ettei potilaan kokemusta vähätellä ja vältetään vahvistamasta kielteisiä tai katastrofitulkintoja. Lääkäri, hoitaja tai vaikkapa ystävä voi kokea olevansa empaattinen mutta samalla välittää tahattomasti ymmärryksen puutetta, mikä ilmenee potilaassa nosebovaikutuksina.

Kielteisten odotusten ja tulkintojen on osoitettu olevan keskeisiä oireiden ja toiminnallisten häiriöiden, muun muassa ympäristöherkkyyden kehittämisessä (21,22). Hyvä potilaslääkärisuhde voi tässäkin auttaa vähentämään nosebovaikutuksia.

PEKKA LOUHIALA, professori, lastentautien erikoislääkäri
Tampereen yliopisto, yhteiskuntatieteiden tiedekunta

JUHA PEKKANEN, LKT, professori, tutkimusprofessori
Helsingin yliopisto, kansanterveystieteen osasto
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, ympäristöterveys

MARKO ELOVAINIO, professori, tutkimusprofessori
Helsingin yliopisto, psykologian ja logopedian osasto
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

MARKKU SAINIO, dosentti, neurologian erikoislääkäri, ylilääkäri
Työterveyslaitos, työtilat

Lopuksi

Koettu kokonaiskuormitus suhteessa kunkin yksilön voimavaroihin on ratkaiseva tekijä koetun hyvin- tai pahoinvoinnin ja jopa sairastumisen kannalta. Kokonaiskuormitukseen vaikuttaa fyysisen kuormituksen lisäksi psykososiaalinen kuormitus.

Ihmisen kokemukseen vaikuttavat aina myös muut asiat kuin yksittäiset fyysiset tai biologiset altisteet. Oireita voivat pahentaa noseboilmiö ja sen laukaisemat vasteet vastaavasti kuin plasebo voi niitä lievittää. Tarkkaavuuden kohdentaminen tiettyyn tuntemukseen, jolla on uhkaava merkitys, vahvistaa oirekokemusta ja keskushermoston reaktioita.

Tutkimuksissa on löydetty nosebovaikutusten neurobiologisia mekanismeja, ja ”fyysisen” tai ”psykkisen” erottelu ei tässäkin tilanteessa ole mahdollista. Ihminen on kokonaisuus, ja kuten kipulääketieteen professori Eija Kalso on todennut, ”kipu on aina korvien välissä”.

Joka tapauksessa on tärkeää, että nosebovaikutukset otetaan vakavasti, jotta tuetaan positiivisia terveysvaikutuksia ja toipumista sekä vältetään tarpeettomia kielteisiä vaikutuksia. ■

SIDONNAISUUDET

Pekka Louhiala: Professorin tehtävän rahoitus (Signe ja Ane Gyllenbergin säätiö)

Juha Pekkanen: Luento-/asiantuntijapalkkio (RATEKO), luottamustoimet (Sosiaali- ja terveysministeriö, Duodecim)

Marko Elovainio: Hankkeet (THL:n eettinen työryhmä)

Markku Sainio: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Jussi Naukkarinen

SUMMARY

The many faces of nocebo

Our perceptions of both the environment and ourselves are guided by preconceptions. The number of symptoms is influenced by expectations. This phenomenon is known as the nocebo effect and has long been known in medicine. Nocebo effects may appear as new symptoms, worsening of existing symptoms, or reduction in the effectiveness of treatment. All people experience nocebo effects, and there is no personality type sensitive to all kinds of nocebo effects. Nocebo effects are not limited to medical care, but they have been shown to play a central role in the development of symptoms, functional disorders and environmental sensitivity. It is important that nocebo effects are taken seriously, so that positive health effects and recovery are supported and unnecessary negative effects are avoided.

KIRJALLISUUTTA

1. Soroka S, Fournier P, Nir L. Cross-national evidence of a negativity bias in psychophysiological reactions to news. *PNAS* 2019;116:18888–92.
2. Oliveira RF, Faustinod AI. Social information use in threat perception: social buffering, contagion and facilitation of alarm responses. *Commun Integr Biol* 2017;10:e1325049.
3. Asch SE. Studies of independence and conformity: I. A minority of one against a unanimous majority. *Psychol Monograph Gen Applied* 1956;70:1–70.
4. Kennedy W. The nocebo reaction. *Medical World* 1961;91:203–5.
5. Bräscher AK, Raymaekers K, Van den Bergh O, ym. Are media reports able to cause somatic symptoms attributed to WiFi radiation? An experimental test of the negative expectation hypothesis. *Environ Res* 2017;156:265–71.
6. Ikemi Y, Nakagawa S. A psychosomatic study of contagious dermatitis. *Kyushu J Med Sci* 1962;13:335–350.
7. Jaen C, Dalton P. Asthma and odors: The role of risk perception in asthma exacerbation. *J Psychosom Res* 2014;77:302–8.
8. Dalton P, Jaen C. Responses to odors in occupational environments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:127–2.
9. Colloca L. Nocebo effects can make you feel pain. *Science* 2017;358:44.
10. Vachon-Preseau E, Berger SE, Abdullah TB, ym. Brain and psychological determinants of placebo pill response in chronic pain patients. *Nature Commun* 2018;9:3397.
11. Dömötör Z, Nordin S, Withöft M, ym. Modern health worries: a systematic review. *J Psychosom Res* 2019;124:109781.
12. Schedlowski M, Enck P, Rief W, ym. Neurobio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2015;67:697–730.
13. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, ym. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;389:2473–81.
14. Rubin GJ, Nieto-Hernandez R, Wessely S. Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (formerly 'electromagnetic hypersensitivity'): an updated systematic review of provocation studies. *Bioelectromagnetics* 2010;31:1–11.
15. Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: a systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1257–64.
16. Nissilä JJ, Savelieva K, Lampi J, ym. Parental worry about indoor air quality and student symptom reporting in primary schools with or without indoor air quality problems. *Indoor Air* 2019;29:865–73.
17. Lampi J, Pekkanen J. Terve ihminen terveissä tiloissa: Kansallinen sisäilma ja terveys -ohjelma 2018–2028. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus ja Hyvinvoinnin tutkimuskeskus; 2018.
18. Garg AG. Nocebo side-effects in cancer treatment. *Lancet Oncol* 2011;12: 1181–2.
19. Colloca L. Tell me the truth and I will not be harmed: informed consents and nocebo effects. *Am J Bioeth* 2017;17:46–8.
20. Greville-Harris M, Dieppe P. Bad is more powerful than good: the nocebo response in medical consultations. *Am J Med* 2015;128:126–9.
21. Van den Bergh O, Brown RJ, Petersen S, ym. Idiopathic environmental intolerance: a comprehensive model. *Clin Psychol Sci* 2017;5:551–67.
22. Henningsen P, Zipfel S, Sattel H, ym. Management of functional somatic syndromes and bodily distress. *Psychother Psychosom* 2018;87:12–31.