



AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE

DZIEDZINA NAUK INŻYNIERYJNO-TECHNICZNYCH

DYSCYPLINA AUTOMATYKA, ELEKTRONIKA, ELEKTROTECHNIKA I TECHNOLOGIE
KOSMICZNE

**AUTOREFERTAT ROZPRAWY
DOKTORSKEJ**

*ENG: Machine Learning in Electronic Nose Systems:
Estimation of Metabolic Parameters and Disease
Detection*

*PL: Uczenie maszynowe w systemach elektronicznego
nosa: estymacja parametrów metabolicznych i detekcja
chorób*

Autor: mgr inż. Anna Magdalena Paleczek

Promotor rozprawy: prof. dr hab. inż. Artur Rydosz

Praca wykonana: Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w
Krakowie, Wydział Informatyki, Elektroniki i Telekomunikacji

Kraków, 2025

Podziękowania

Realizacja pracy doktorskiej była współfinansowana przez AGH – Inicjatywa Doskonałości Uczelnia Badawcza (IDUB) w ramach grantu „Analiza powietrza wydychanego jako innowacyjne narzędzie diagnostyki medycznej”, ID: IDUB 4122, oraz przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) w ramach grantu SONATA „Badanie wpływu techniki GLAD na właściwości 3S (czułość, selektywność, stabilność) czujników gazowych o zwiększonej odpowiedzi na biomarkery cukrzycy w wydychanym powietrzu człowieka”, ID: 2017/26/D/ST7/00355.

Badania zostały przeprowadzone we współpracy z Katedrą Protetyki i Ortodoncji w Instytucie Stomatologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, w ramach eksperymentu medycznego pt. „Badanie wybranych czynników ryzyka zespołu metabolicznego oraz ich wpływu na stan podłoża protetycznego”. Zgoda Komisji Bioetycznej nr 1072.6120.40.2023 (udzielona dnia 14.06.2023).

Streszczenie

W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby osób dotkniętych zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak otyłość brzuszna, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze czy dyslipidemia, co znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy typu II. Wczesne monitorowanie parametrów metabolicznych pozwala na szybką detekcję nieprawidłowości i wdrożenie działań profilaktycznych, w tym zmiany stylu życia, co może ograniczyć ryzyko wystąpienia powikłań.

Analiza wydychanego powietrza stanowi obecnie obiecujące narzędzie diagnostyczne, które w ostatnich latach zyskało dużą popularność w badaniach naukowych. Wydychane powietrze zawiera tysiące lotnych związków organicznych, które mogą służyć jako wskaźniki zachodzących w organizmie procesów. Oddech może być analizowany za pomocą laboratoryjnych, precyzyjnych urządzeń jak chromatografy gazowe sprzężone ze spektrometrią masową lub z wykorzystaniem elektronicznego nosa, składającego się z matrycy sensorów gazowych. Ze względu na wielowymiarowość danych oraz złożoność składu wydychanego powietrza do analizy sygnałów z urządzeń analizujących oddech stosowane są algorytmy uczenia maszynowego, których zadaniem jest detekcja chorób i predykcja parametrów zdrowotnych.

W niniejszej rozprawie zamieszczono również przegląd literatury dotyczący chorób, których wykrywanie możliwe jest poprzez analizę wydychanego powietrza, aby przedstawić przegląd obecnych wyzwań z perspektywy medycznej i inżynierskiej. Omówiono również dotychczasowe zastosowania metod wstępnej obróbki danych oraz różnych algorytmów uczenia maszynowego i sztucznej inteligencji do analizy sygnałów uzyskiwanych z systemów bazujących na elektronicznych nosach.

Prace badawcze prowadzone w ramach pracy doktorskiej obejmują badania laboratoryjne, w ramach których opracowano system elektronicznego nosa i algorytmy uczenia maszynowego umożliwiające wykrywanie cukrzycy w symulowanym wydechu, a także ocenę kliniczną w trakcie eksperymentu medycznego. System osiągnął dokładność detekcji cukrzycy, w symulowanym oddechu, na poziomie 99%. Predykcja stężenia acetonu (biomarkera cukrzycy), w mieszkach gazowych osiągnęła średni błąd bezwzględny 0,248 ppm, natomiast w obecności w mieszkach wysokich stężeń etanolu - jako czynnika interferencyjnego - średni błąd wyniósł 0,568 ppm. W połączeniu z algorytmami klasyfikacji elektroniczny nos umożliwił rozróżnienie trzech stanów metabolicznych na podstawie

syntetycznych mieszanek gazowych z precyzją odpowiednio 95%, 79% i 88% dla próbek symulujących osoby zdrowe, w stanie przedcukrzycowym oraz chore na cukrzycę.

W ramach eksperymentu medycznego, przeprowadzonego za zgodą Komisji Bioetycznej UJ (KBET: 1072.6120.40.2023) na grupie 151 osób, wykazano, że system elektronicznego wspierany algorytmami uczenia maszynowego umożliwia przewidywanie poziomów cholesterolu całkowitego, glukozy oraz kwasu moczowego. Średni błąd bezwzględny wyniósł odpowiednio 31,33 mg/dl dla całkowitego cholesterolu, 19,32 mg/dl dla glukozy oraz 1,43 mg/dl dla kwasu moczowego.

Wyniki badań zaprezentowane w tej rozprawie doktorskiej potwierdzają możliwość opracowania przenośnego, nieinwazyjnego urządzenia do wczesnego wykrywania zaburzeń metabolicznych, co pozwala na szybsze leczenie i zapobieganie powikłaniom, takim jak cukrzyca czy choroby układu krążenia.

Spis treści

<i>Spis treści</i>	5
<i>Lista artykułów</i>	6
<i>1. Wprowadzenie</i>	7
<i>2. Algorytmy uczenia maszynowego do wykrywania chorób w wydychanym powietrzu z wykorzystaniem systemów e-nosów</i>	9
2.1. Recent achievements of exhaled breath analysis at the research stage— Artificial intelligence and machine learning algorithms	11
2.2. Review of the algorithms used in exhaled breath analysis for the detection of diabetes... 12	
<i>3. Wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzonych w warunkach laboratoryjnych...</i> 13	
3.1. Artificial Breath Classification Using XGBoost Algorithm for Diabetes Detection.....	15
3.2. The effect of high ethanol concentration on E-nose response for diabetes detection in exhaled breath: Laboratory studies	16
3.3. Prediction of diabetes state using artificial breath and e-nose system supported by machine learning	17
<i>4. Wyniki analizy wydychanego powietrza uzyskane podczas eksperymentu medycznego .</i> 18	
4.1. Noninvasive Total Cholesterol Level Measurement Using an E-Nose System and Machine Learning on Exhaled Breath Samples	21
4.2. Revolutionizing Health Monitoring: A Three-Gas Sensor System Powered by Machine Learning for Predicting Cholesterol, Glucose, and Uric Acid Levels from Exhaled Breath... 22	
<i>5. Podsumowanie i wnioski</i>	23
5.1. Podsumowanie rozprawy i osiągnięć badawczych	23
5.2. Wnioski	24
5.3. Kierunki dalszych badań	24
<i>Bibliografia</i>	25
<i>Osiągnięcia naukowe Autorki</i>	26

Lista artykułów

Praca doktorska została przygotowana w formie cyklu publikacji naukowych.

Rozdział 2:

[AP1] A. Paleczek and A. Rydosz, ‘Review of the algorithms used in exhaled breath analysis for the detection of diabetes’, *J Breath Res*, vol. 16, no. 2, p. 026003, Jan. 2022, doi: 10.1088/1752-7163/AC4916.

[AP2] A. Paleczek, ‘Recent achievements of exhaled breath analysis at the research stage—Artificial intelligence and machine learning algorithms’, *Exhaled Breath Analysis*, pp. 325–355, Jan. 2025, doi: 10.1016/B978-0-443-33796-3.00005-2.

Rozdział 3:

[AP3] A. Paleczek, D. Grochala, and A. Rydosz, ‘Artificial breath classification using XGBoost algorithm for diabetes detection’, *Sensors*, vol. 21, no. 12, 2021, doi: 10.3390/s21124187.

[AP4] A. Paleczek and A. Rydosz, ‘The effect of high ethanol concentration on E-nose response for diabetes detection in exhaled breath: Laboratory studies’, *Sens Actuators B Chem*, vol. 408, p. 135550, Jun. 2024, doi: 10.1016/J.SNB.2024.135550.

[AP5] A. Paleczek, D. Grochala, and A. Rydosz, ‘Prediction of diabetes state using artificial breath and e-nose system supported by machine learning’, 2024.

Rozdział 4:

[AP6] A. Paleczek *et al.*, ‘Noninvasive Total Cholesterol Level Measurement Using an E-Nose System and Machine Learning on Exhaled Breath Samples’, *ACS Sens*, Nov. 2024, doi: 10.1021/ACSSENSORS.4C02198.

[AP7] A. Paleczek et al. ‘Revolutionizing Health Monitoring: A Three-Gas Sensor System Powered by Machine Learning for Predicting Cholesterol, Glucose, and Uric Acid Levels from Exhaled Breath’, 2025

1. Wprowadzenie

Analiza wydychanego powietrza (EBA, *Exhaled Breath Analysis*) jest obecnie jednym z najbardziej obiecujących kierunków rozwoju nieinwazyjnych narzędzi diagnostyki medycznej. Wydychane przez człowieka powietrze zawiera setki, a nawet tysiące lotnych związków organicznych (VOC), które mogą być produktami procesów metabolicznych zachodzących w organizmie (biomarkery endogenne) lub wynikać z wpływu środowiska (biomarkery egzogenne) [1]. Ich profil chemiczny może dostarczać cennych informacji o stanie zdrowia pacjenta oraz wskazywać na obecność określonych zaburzeń. Do zalet tej metody należą całkowita nieinwazyjność, bezpieczeństwo oraz potencjalne zastosowanie w badaniach przesiewowych i monitorowaniu chorób.

W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie zastosowaniem systemów elektronicznego nosa (e-nos) w analizie wydychanego powietrza [2], [3], [4]. Systemy te składają się z zestawu odpowiednio dobranych czujników gazowych oraz modułów przetwarzania danych, często wspieranych przez metody uczenia maszynowego (ML), które umożliwiają identyfikację złożonych wzorców występujących w sygnałach czujników. Pozwala to nie tylko na detekcję pojedynczych biomarkerów, lecz także na klasyfikację całych profili oddechowych charakterystycznych dla określonych chorób. Różne choroby generują odmienne wzorce w wydychanym powietrzu. Najczęściej obserwowana jest zmiana poziomu jednego lub kilku biomarkerów [5], [6], [7], [8], [9], a czasem zmiana całego profilu VOC [10], [11]. Analiza wydychanego powietrza jest zatwierdzoną metodą diagnostyczną m.in. w wykrywaniu astmy [12], [13] czy nietolerancji laktozy [14]. Badania nad chorobami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca czy hipercholesterolemia, są szczególnie istotne, ponieważ ich wczesne wykrywanie i monitorowanie mają kluczowe znaczenie dla zdrowia populacji [15], [16], [17], [18].

Pomimo dużego potencjału tej metody, nadal istnieje szereg wyzwań badawczych. Profil VOC jest złożony i może być kształtowany przez liczne czynniki środowiskowe oraz fizjologiczne. Klasyczne metody analizy okazują się niewystarczające do interpretacji złożonych i nieliniowych sygnałów generowanych przez czujniki w systemach elektronicznego nosa. Dlatego algorytmy uczenia maszynowego odgrywają kluczową rolę w rozpoznawaniu wzorców w danych wielowymiarowych, predykcji wartości parametrów biochemicznych oraz klasyfikacji próbek odpowiadających różnym stanom zdrowia.

Rozprawa doktorska została napisana w formie cyklu publikacji naukowych i koncentruje się na zastosowaniu algorytmów uczenia maszynowego do analizy danych z systemów elektronicznego nosa w kontekście wykrywania chorób metabolicznych. Celem pracy było opracowanie i walidacja podejścia łączącego badania laboratoryjne na modelowych mieszaninach gazów z analizą próbek wydychanego powietrza pochodzących od pacjentów.

Hipoteza badawcza: system elektronicznego nosa wspierany przez dedykowane algorytmy uczenia maszynowego, może skutecznie przewidywać wybrane parametry metaboliczne oraz klasyfikować próbki w zależności od stanu zdrowia pacjentów.

Rozprawa została podzielona na cztery główne części.

Rozdział 2 przedstawia przegląd literatury dotyczący analizy wydychanego powietrza w diagnostyce chorób, ze szczególnym uwzględnieniem roli systemów e-nos oraz algorytmów uczenia maszynowego. Część ta obejmuje dwie publikacje: rozdział w monografii omawiający zastosowanie e-nos i ML w medycynie [AP1] oraz artykuł przeglądowy dotyczący algorytmów uczenia maszynowego stosowanych w wykrywaniu cukrzycy [AP2].

Rozdział 3 prezentuje wyniki badań laboratoryjnych przeprowadzonych na sztucznie przygotowanych mieszaninach gazowych, w tym analizę możliwości detekcji acetonu oraz klasyfikacji próbek. Rozdział ten zawiera trzy publikacje naukowe [AP3, AP4, AP5] dotyczące: detekcji acetonu jako biomarkera cukrzycy, predykcji jego stężenia w obecności etanolu oraz klasyfikacji próbek odpowiadających różnym stanom zaawansowania cukrzycy.

Rozdział 4 przedstawia wyniki badań klinicznych przeprowadzonych na grupie 151 osób, obejmujące predykcję stężeń cholesterolu, glukozy oraz kwasu moczowego na podstawie analizy wydychanego powietrza. Rozdział ten zawiera dwie publikacje: artykuł dotyczący predykcji cholesterolu [AP6] oraz artykuł konferencyjny [AP7] poświęcony predykcji poziomu glukozy i kwasu moczowego.

Ostatni rozdział, **rozdział 5**, podsumowuje uzyskane wyniki oraz wskazuje kierunki dalszych badań i potencjalne zastosowania opracowanego systemu w praktyce klinicznej.

Podsumowując, praca doktorska stanowi spójny cykl badań nad zastosowaniem elektronicznego nosa oraz algorytmów uczenia maszynowego w diagnostyce chorób metabolicznych, obejmujący zarówno etap laboratoryjny, jak i kliniczny. Uzyskane wyniki potwierdzają potencjał tego podejścia jako nieinwazyjnej, bezpiecznej i przyjaznej dla użytkownika metody, która może znaleźć zastosowanie w przyszłej praktyce medycznej.

2. Algorytmy uczenia maszynowego do wykrywania chorób w wydychanym powietrzu z wykorzystaniem systemów e-nosów

Analiza wydychanego powietrza jest obiecującą, nieinwazyjną metodą diagnostyczną, która w ostatnich latach zyskuje coraz większe zainteresowanie w badaniach klinicznych. Wydychane powietrze zawiera setki, a nawet tysiące lotnych związków organicznych, które mogą pełnić rolę biomarkerów procesów metabolicznych i biochemicznych zachodzących w organizmie. Związki te mogą mieć pochodzenie endogenne lub egzogenne, a zmiany ich stężeń i wzajemnych proporcji mogą wskazywać na obecność chorób, często jeszcze przed pojawieniem się objawów klinicznych.

Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi w analizie oddechu jest elektroniczny nos, czyli urządzenie wyposażone w matrycę czujników gazowych reagujących na obecność VOC. Najczęściej wykorzystywane są czujniki półprzewodnikowe (MOS), elektrochemiczne oraz optyczne. W przeciwieństwie do precyzyjnych, lecz kosztownych metod laboratoryjnych, takich jak chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas (ang. Gas Chromatography–Mass Spectrometry, GC-MS), spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (ang. Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR) oraz spektrometria mas z jonizacją przez przeniesienie protonu (ang. Proton Transfer Reaction–Mass Spectrometry, PTR-MS), e-nos nie identyfikuje pojedynczych związków, lecz analizuje charakterystyczne wzorce odpowiedzi czujników, tzw. „odciski oddechu” (breathprints). Dzięki temu możliwa jest szybka analiza bez skomplikowanego przygotowania próbek, co sprzyja zastosowaniom typu point-of-care.

Pomimo licznych zalet, systemy e-nos napotykają istotne ograniczenia, takie jak szum sygnałów, dryft czujników, wysoka wilgotność wydychanego powietrza oraz duża zmienność osobnicza wynikająca m.in. z diety i stylu życia. Dodatkowo sygnały czujników są nieliniowe i często cechują się nadwrażliwością krzyżową. Z tego względu kluczową rolę odgrywają metody przetwarzania sygnałów oraz algorytmy uczenia maszynowego, które umożliwiają redukcję szumu, korekcję dryftu, ekstrakcję cech oraz klasyfikację danych.

W literaturze opisano liczne zastosowania e-nos wspieranego przez algorytmy sztucznej inteligencji w diagnostyce chorób nowotworowych, oddechowych, metabolicznych oraz nerek. Szczególnie obiecujące wyniki uzyskano w wykrywaniu raka płuca, jelita grubego, piersi oraz tarczycy, a także w różnicowaniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W badaniach wykorzystywano m.in. analizę głównych składowych (ang. Principal Component Analysis, PCA), liniową analizę dyskryminacyjną (ang. Linear Discriminant Analysis, LDA), metodę k najbliższych sąsiadów (ang. k-Nearest Neighbours, kNN), maszyny wektorów nośnych (ang. Support Vector Machines, SVM) oraz sieci neuronowe, osiągając wysokie wartości czułości, swoistości oraz pola pod krzywą ROC (ang. Area Under the Curve, AUC).

Analiza oddechu znajduje również zastosowanie w rutynowej diagnostyce klinicznej, np. w teście na obecność *Helicobacter pylori*, testach wodorowych w nietolerancjach węglowodanów oraz pomiarach frakcyjnego tlenku azotu (FeNO) w astmie. Trwają także

badania nad wykrywaniem cukrzycy, zespołu metabolicznego, chorób neurodegeneracyjnych i zakażeń wirusowych.

Podsumowując, połączenie odpowiednio zaprojektowanych systemów e-nos z algorytmami uczenia maszynowego stwarza realną szansę na rozwój dokładnych, nieinwazyjnych i akceptowalnych przez pacjentów metod wczesnego wykrywania chorób oraz monitorowania stanu zdrowia.

2.1. Recent achievements of exhaled breath analysis at the research stage— Artificial intelligence and machine learning algorithms

Rozdział książki przedstawiony w rozdziale 2.2. rozprawy doktorskiej poświęcony jest aktualnym osiągnięciom w analizie wydychanego powietrza na etapie badań naukowych, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania algorytmów sztucznej inteligencji oraz uczenia maszynowego w diagnostyce medycznej.

Autorzy wskazują, że analiza oddechu jest zadaniem złożonym ze względu na wielowymiarowy charakter danych pochodzących zarówno z zaawansowanych technik analitycznych, jak i elektronicznych nosów, co uniemożliwia ich skuteczną interpretację bez zaawansowanych metod obliczeniowych.

W rozdziale szczegółowo opisano kompletny proces analizy próbek oddechu, obejmujący pozyskiwanie danych, ich wstępne przetwarzanie, inżynierię cech, selekcję cech, budowę modeli sztucznej inteligencji (AI) oraz ich interpretowalność i wdrażanie w systemach czasu rzeczywistego. Podkreślono, że etap zbierania danych jest szczególnie wymagający w badaniach medycznych ze względu na ograniczenia etyczne, regulacyjne oraz trudności logistyczne,

a także konieczność uwzględniania danych klinicznych pacjentów, takich jak wiek, płeć, status palenia czy wyniki badań laboratoryjnych, które istotnie wpływają na skład wydychanego powietrza.

Duży nacisk położono na znaczenie wstępnego przetwarzania danych z czujników gazowych, obejmującego filtrację, kompensację dryftu, normalizację, standaryzację oraz obsługę obserwacji odstających i nieźrównoważonych zbiorów danych, co bezpośrednio przekłada się na jakość trenowanych modeli. W dalszej części rozdziału omówiono szerokie spektrum metod inżynierii cech (od prostych parametrów czasowych po zaawansowane techniki analizy sygnałów i modele głębokiego uczenia) wskazując, że łączenie cech oddechowych z danymi klinicznymi znacząco zwiększa skuteczność diagnostyczną. Autorzy zwracają również uwagę na konieczność selekcji cech i redukcji wymiarowości w celu ograniczenia nadmiernego dopasowania modeli oraz poprawy ich zdolności do generalizacji, omawiając metody takie jak PCA czy LDA.

W końcowej części rozdziału podkreślono rosnącą rolę algorytmów Explainable AI, które umożliwiają interpretację decyzji systemów diagnostycznych, zwiększają zaufanie lekarzy i pacjentów oraz pozwalają na dalszą optymalizację czujników i systemów pomiarowych, prowadząc do wniosku, że analiza wydychanego powietrza wspierana przez AI ma duży potencjał jako nieinwazyjne, skuteczne i przyszłościowe narzędzie diagnostyczne, pod warunkiem zapewnienia wysokiej jakości danych, odpowiedniego przetwarzania oraz interpretowalności modeli.

2.2. Review of the algorithms used in exhaled breath analysis for the detection of diabetes

Artykuł przedstawia przegląd oraz analizę zastosowania algorytmów uczenia maszynowego w systemach elektronicznego nosa do wykrywania chorób na podstawie analizy wydychanego powietrza. Praca koncentruje się na omówieniu metod pomiarowych, właściwości czujników gazowych oraz sposobów przetwarzania i analizy danych z czujników gazów w kontekście diagnostyki medycznej poprzez analizę wydychanego powietrza.

W artykule scharakteryzowano skład chemiczny wydychanego powietrza oraz rolę lotnych związków organicznych jako biomarkerów procesów chorobowych zachodzących w organizmie człowieka. Porównano różne typy czujników stosowanych w e-nos, w szczególności czujniki półprzewodnikowe, elektrochemiczne i optyczne, omawiając ich zalety, ograniczenia oraz podatność na czynniki zakłócające, takie jak wilgotność, temperatura i dryft sygnału.

Autorzy opisali sposób prowadzenia pomiarów oddechu zarówno w trybie online, jak i offline, wskazując na wpływ metody poboru próbek na jakość i powtarzalność danych. Szczególną uwagę poświęcono problemom związanym z wysoką zmiennością sygnałów czujnikowych, ich nieliniowością oraz selektywnością skrośną, które utrudniają bezpośrednią interpretację wyników pomiarów.

W pracy przedstawiono rolę przetwarzania sygnałów i algorytmów uczenia maszynowego jako kluczowych elementów systemów e-nos. Omówiono stosowane metody redukcji wymiarowości i ekstrakcji cech, a także algorytmy klasyfikacyjne, takie jak PCA, LDA, kNN, SVM oraz podejścia oparte na głębokim uczeniu. Zaprezentowano przykłady ich zastosowania w diagnostyce nowotworów, chorób układu oddechowego, przewlekłych chorób nerek oraz wybranych schorzeń metabolicznych.

Artykuł zawiera również przegląd badań eksperymentalnych, w których wykazano możliwość skutecznego różnicowania grup pacjentów na podstawie wzorców odpowiedzi czujników, osiągając wysoką czułość, swoistość i wartości AUC. Podkreślono również znaczenie interpretowalności modeli uczenia maszynowego w kontekście zastosowań klinicznych oraz konieczność dalszych badań nad stabilnością czujników i standaryzacją procedur pomiarowych.

W podsumowaniu autorzy wskazują, że połączenie systemów elektronicznego nosa z algorytmami sztucznej inteligencji stanowi obiecujące narzędzie nieinwazyjnej diagnostyki i monitorowania chorób, a dalszy rozwój tej technologii może przyczynić się do jej szerszego zastosowania w praktyce klinicznej.

3. Wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzonych w warunkach laboratoryjnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań laboratoryjnych z wykorzystaniem systemu elektronicznego nosa opracowanego przez Autora oraz zespół Laboratorium Biomarkerów LAB AGH. Celem badań było wykrywanie biomarkerów chorób metabolicznych w wydychanym powietrzu. Pierwsza faza eksperymentów obejmowała sztucznie przygotowane mieszaniny gazowe, odwzorowujące skład ludzkiego oddechu, co pozwoliło na ocenę wydajności systemu w kontrolowanych i powtarzalnych warunkach, bez wpływu czynników środowiskowych czy dietetycznych. Szczególną uwagę poświęcono acetonowi (C_3H_6O , CAS 67-64-1), którego stężenie w wydychanym powietrzu rośnie u pacjentów z cukrzycą i stanie przedcukrzycowym, a także przy nasilonej ketogenezie. Aceton jest uznawany za kluczowy biomarker w nieinwazyjnej diagnostyce i monitorowaniu cukrzycy.

Analiza sygnałów z czujników gazowych wymagała zastosowania algorytmów uczenia maszynowego, ze względu na ich wielowymiarowy i nieliniowy charakter. W zależności od celu badania stosowano regresję do przewidywania stężeń biomarkerów oraz klasyfikację do rozróżniania próbek o różnych stanach zdrowia. Wyniki badań laboratoryjnych stanowiły podstawę do późniejszych badań klinicznych.

W pierwszym artykule [AP3] oceniano możliwość wykrywania cukrzycy na podstawie stężenia acetonu w mieszaninach gazowych zawierających również etanol, propan, etylobenzen, CO_2 i wilgotność odpowiadającą oddechowi ludzi zdrowych i diabetyków. Badano kilka algorytmów klasyfikacji, a najlepsze wyniki osiągnięto przy użyciu XGBoost: dokładność 99%, czułość 100%, specyficzność 97,9%. Głównym wyzwaniem było rozróżnienie stężeń acetonu poniżej i powyżej 1,5 ppm, co odpowiada literaturowym progom diagnostycznym. Badanie potwierdziło możliwość klasyfikacji próbek symulujących oddech osób zdrowych i chorych.

Drugi artykuł [AP4] koncentrował się na wpływie interferencji etanolu, który w oddechu człowieka może występować w znacznie wyższych stężeniach niż aceton. Przygotowano mieszaniny o różnych proporcjach acetonu i etanolu, a następnie oceniano dokładność predykcji stężenia acetonu przy użyciu algorytmów regresji. Wyniki wykazały, że odpowiednio dobrane algorytmy uczenia maszynowego mogą skutecznie kompensować wpływ etanolu. Dla poziomów acetonu charakterystycznych dla diabetyków uzyskano MAE 0,245 ppm przy użyciu XGBoost, a w mieszaninach o wysokim stężeniu etanolu najlepiej sprawdził się CatBoost (MAE 0,568 ppm). Badanie miało wysokie znaczenie praktyczne, pokazując, że system e-nos może działać w bardziej realistycznych warunkach, gdzie obecność związków interferujących jest nieunikniona.

Trzeci artykuł [AP5] rozszerzył badania na klasyfikację wieloklasową: zdrowi, stan przedcukrzycowy, cukrzyca. Mieszaniny gazowe odzwierciedlały typowe profile biomarkerów dla każdej grupy. Analiza z użyciem algorytmów klasyfikacji w Pythonie, głównie CatBoost, pozwoliła osiągnąć dokładność klasyfikacji: 95% (zdrowi), 79% (stan przedcukrzycowy) i 88% (cukrzyca). Wyniki potwierdziły potencjał systemu e-nos nie tylko w wykrywaniu

choroby, ale także w identyfikacji stanów pośrednich, co jest kluczowe dla profilaktyki i wczesnej diagnostyki. Wyniki zostały przedstawione na „*8th International Conference on Bio-Sensing Technology*” w Sewilli w maju 2024 r.

Przedstawione w rozdziale 3. prace [AP3–AP5] dokumentują spójną sekwencję badań laboratoryjnych systemu elektronicznego nosa począwszy od wykrywania pojedynczego biomarkera, przez analizę wpływu interferencji, aż po klasyfikację wieloklasową. Wyniki sugerują, że system może być rozwijany w kierunku praktycznego narzędzia diagnostycznego, a opracowane metody pomiarowe i algorytmy uczenia maszynowego zostały następnie zastosowane w badaniach klinicznych na próbkach od pacjentów, opisanych w kolejnym rozdziale.

3.1. Artificial Breath Classification Using XGBoost Algorithm for Diabetes Detection

W opisywanym badaniu zaprezentowano system oparty na elektronicznym nosie wyposażonym w różnorodne sensory gazowe i środowiskowe (MQ3, TGS1820, SGP30, SHT85), zdolny do wykrywania acetonu w wydychanym powietrzu w warunkach zmiennej wilgotności i temperatury. W celu weryfikacji systemu przygotowano symulowane próbki powietrza zawierające różne stężenia acetonu, umożliwiające testowanie sensorów bez udziału pacjentów. Dane pomiarowe poddano wstępnej obróbce i ekstrakcji cech, a następnie zastosowano algorytm XGBoost do klasyfikacji próbek jako „zdrowe” lub „z cukrzycą”.

Wyniki badań wskazują, że XGBoost osiągnął najwyższą skuteczność spośród testowanych algorytmów uczenia maszynowego, uzyskując 100 % czułości w klasyfikacji przypadków symulowanej cukrzycy. Oznacza to, że wszystkie próbki zawierające aceton w stężeniu odpowiadającym cukrzycy zostały prawidłowo zidentyfikowane. W porównaniu z klasycznymi metodami, takimi jak SVM, kNN, drzewo decyzyjne czy las losowy, XGBoost zapewniał najlepszy kompromis między dokładnością klasyfikacji a minimalizacją fałszywych negatywów. Analiza ważności cech wykazała, że największy wkład w klasyfikację miały sygnały pochodzące z sensorów MQ3, TGS1820, SGP30 i SHT85, co podkreśla znaczenie zastosowania różnorodnej matrycy sensorycznej.

Dalsze badania na próbkach pobranych od osób zdrowych i chorych na cukrzycę są niezbędne w celu weryfikacji skuteczności systemu w praktyce klinicznej.

3.2. The effect of high ethanol concentration on E-nose response for diabetes detection in exhaled breath: Laboratory studies

Artykuł przedstawia system elektronicznego nosa opracowanego do nieinwazyjnej detekcji biomarkerów w wydychanym powietrzu, służącego przede wszystkim do szacowania poziomu glukozy we krwi i wykrywania cukrzycy poprzez analizę lotnych związków organicznych, takich jak aceton i alkohol etylowy, obecnych w oddechu. Badania zaprezentowane w artykule wykazały, że wysokie stężenia etanolu w próbkach oddechu znacząco wpływają na odpowiedź systemu, co ma istotne znaczenie przy interpretacji pomiarów acetonu jako markera metabolicznego choroby.

W badaniach wykorzystano komercyjnie dostępne czujniki gazowe obejmujące sensory do etanolu, CO₂ oraz acetonu, z których sygnały analizowano za pomocą zaawansowanych algorytmów uczenia maszynowego. Autorzy przetestowali różne modele regresji i klasyfikacji, w szczególności XGBoost Regressor i CatBoost Regressor, aby estymować stężenie acetonu w warunkach laboratoryjnych z różnymi scenariuszami stężeń etanolu, w zakresie od 0 do 570 ppm.

Analiza istotności cech pokazała, że system z trzema czujnikami umożliwia względnie precyzyjne oszacowanie stężenia acetonu nawet przy silnym wpływie etanolu, przy czym najlepsze wyniki uzyskano z modelem CatBoost w najbardziej złożonych warunkach testowych. Uzyskane błędy średnie (MAE) wskazują, że połączenie elektronicznego nosa z uczeniem maszynowym jest obiecującym krokiem w kierunku nieinwazyjnych urządzeń do prognozowania poziomu glukozy i wykrywania cukrzycy na podstawie oddechu.

Artykuł podkreśla znaczenie uwzględnienia zakłócających czynników fizjologicznych (szczególnie obecności etanolu w wydychanym powietrzu) przy projektowaniu algorytmów detekcji acetonu oraz konieczność optymalizacji zestawu czujników w systemach elektronicznego nosa.

3.3. Prediction of diabetes state using artificial breath and e-nose system supported by machine learning

W niniejszej pracy zaproponowano system typu elektroniczny nos, składający się z matrycy sensorów, wspomagany algorytmami uczenia maszynowego. Badania przeprowadzono na sztucznie przygotowanych mieszaninach gazów, które symulowały skład wydychanego powietrza osób zdrowych, przedcukrzycowych i chorych na cukrzycę. Mieszaniny zawierały aceton, dwutlenek węgla, propan oraz etylobenzen, a wilgotność względna była utrzymywana na poziomie około 75%, aby jak najlepiej odwzorować warunki rzeczywiste.

Do klasyfikacji stanu zdrowia zastosowano kilka algorytmów uczenia maszynowego opartych na drzewach decyzyjnych, w tym Random Forest, Decision Tree, XGBoost, LGBM oraz CatBoost. Najlepsze wyniki uzyskano dla algorytmu CatBoost, który osiągnął dokładność 86% w zadaniu trójklasowej klasyfikacji (osoba zdrowa, stan przedcukrzycowy, cukrzyca), przewyższając pozostałe metody. Szczegółowa analiza metryk wykazała wysoką precyzję i czułość dla klasy „zdrowy”, a także zadowalające wyniki dla klas „stan przedcukrzycowy” i „cukrzyca”.

Analiza macierzy pomyłek wykazała, że błędy klasyfikacji występowały wyłącznie pomiędzy sąsiednimi klasami, co oznacza, że przypadki cukrzycy nie były błędnie klasyfikowane jako zdrowe. Ma to istotne znaczenie kliniczne, ponieważ ogranicza ryzyko pominięcia osób wymagających dalszej diagnostyki. Z kolei ewentualne pomyłki pomiędzy stanem przedcukrzycowym a cukrzycą mają mniejsze konsekwencje, gdyż w obu przypadkach pacjent powinien zostać skierowany na dalsze badania.

Analiza ważności cech wykazała, że kluczową rolę w wieloklasowej klasyfikacji odgrywał sensor TGS1820, czuły na aceton. Mniejszy, choć istotny, wkład miały sygnały z pozostałych sensorów gazowych, natomiast wilgotność względna okazała się czynnikiem mniej istotnym niż odpowiedź sensora acetonu, lecz bardziej znaczącym niż sygnały z części pozostałych czujników.

Podsumowując, zaproponowany system e-nos w połączeniu z algorytmem CatBoost umożliwia skuteczną wieloklasową klasyfikację stanu zdrowia w kontekście cukrzycy na podstawie analizy wydychanego powietrza. Uzyskane wyniki potwierdzają potencjał tej metody jako narzędzia nieinwazyjnego, szczególnie w wykrywaniu stanu przedcukrzycowego. Kolejnym etapem badań powinny być testy z udziałem rzeczywistych próbek oddechu ludzkiego oraz rozwój modeli umożliwiających ilościową predykcję poziomu glukozy we krwi, co pozwoliłoby na zastosowanie systemu nie tylko do diagnostyki, ale również do monitorowania przebiegu choroby.

4. Wyniki analizy wydychanego powietrza uzyskane podczas eksperymentu medycznego

W rozdziale 4. zostały przedstawione wyniki analizy próbek wydychanego powietrza zebranych podczas eksperymentu medycznego z wykorzystaniem systemu elektronicznego nosa, zaprojektowanego i zoptymalizowanego na podstawie wcześniejszych badań laboratoryjnych. Badanie zostało przeprowadzone we współpracy z Katedrą Protetyki i Ortodoncji Instytutu Stomatologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie oraz za zgodą Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (KBET: 1072.6120.40.2023). Badaniem objęto uczestników w wieku 45 lat i więcej w celu identyfikacji osób zagrożonych rozwojem cech zespołu metabolicznego. Uczestnicy wypełnili kwestionariusz dotyczący płci, masy ciała, wzrostu, wieku, przyjmowanych leków, przebytych i aktualnych chorób, a także ankietę dotyczącą użytkowania protez oraz występowania ubytków próchnicowych.

Badanie przeprowadzono na próbkach wydychanego powietrza pobranych od 151 osób, w tym 92 kobiet i 59 mężczyzn. Średni wiek uczestników wynosił 67 lat, przy odchyleniu standardowym (SD) równym 9,3 roku. Średnia masa ciała wynosiła 77 kg (SD = 15,5), średni wzrost 166 cm (SD = 9,4), a średni wskaźnik masy ciała (BMI) 27,7 kg/m² (SD = 4,11). Dodatkowo wykonano badania krwi włośniczkowej, analizując parametry metaboliczne z wykorzystaniem pasków testowych oraz dedykowanych urządzeń diagnostycznych.

Średnie wartości uzyskanych wyników przedstawiają się następująco:

- Glukoza: 110,5 mg/dl (SD = 31,32)
- Kwas moczowy: 5,66 mg/dl (SD = 1,49)
- Cholesterol całkowity: 174,33 mg/dl (SD = 39,02)
- Trójglicerydy: 124,5 mg/dl (SD = 84,53)

Dane te wskazują, że badana grupa charakteryzowała się zróżnicowanymi parametrami metabolicznymi, obejmującymi wartości od prawidłowych do potencjalnie podwyższonych.

Celem przeprowadzonego eksperymentu medycznego było sprawdzenie praktycznego zastosowania opracowanego systemu elektronicznego nosa w przewidywaniu parametrów metabolicznych i biochemicznych na podstawie analizy składu wydychanego powietrza. Ta część projektu była szczególnie istotna, ponieważ umożliwiła ocenę działania systemu w rzeczywistych warunkach klinicznych oraz weryfikację założeń wypracowanych na etapie badań z wykorzystaniem mieszanin gazowych. W przeciwieństwie do wcześniejszych etapów, w których stosowano sztuczne mieszaniny gazów, na tym etapie wykorzystano wyłącznie próbki oddechu pobrane od rzeczywistych pacjentów. Tym samym badanie pozwoliło zweryfikować, czy wcześniej opracowane metody pomiaru i analizy danych z czujników oraz wybrane konfiguracje systemu elektronicznego nosa umożliwiają przewidywanie parametrów metabolicznych na podstawie analizy wydychanego powietrza.

Szczególną uwagę poświęcono związkom, których stężenie w organizmie ma istotne znaczenie diagnostyczne i profilaktyczne, takim jak cholesterol, glukoza oraz kwas moczowy. Parametry te są ściśle powiązane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca, hipercholesterolemia oraz zespół metaboliczny. Ich nieinwazyjna ocena może stanowić cenne narzędzie diagnostyczne oraz monitorujące w codziennej praktyce klinicznej, zwłaszcza w kontekście wysokiej częstości występowania chorób metabolicznych. Kluczową rolę w analizie danych z eksperymentu medycznego odegrały algorytmy uczenia maszynowego.

Sygnały z czujników rejestrowane przez elektroniczny nos wymagają zaawansowanego przetwarzania w celu wyodrębnienia cech charakterystycznych oraz skorelowania ich z wynikami referencyjnymi, takimi jak wyniki badań biochemicznych krwi. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modeli regresyjnych, umożliwiających przewidywanie wybranych parametrów zdrowotnych na podstawie próbek wydychanego powietrza.

Pierwsza publikacja naukowa wchodząca w skład tego rozdziału [AP6] zawiera wyniki przewidywania poziomu cholesterolu całkowitego na podstawie składu wydychanego powietrza. Badanie objęło 151 uczestników, od których pobrano próbki oddechu i porównano je z wynikami badań krwi włośniczkowej. Dane z czujników zostały poddane analizie z wykorzystaniem uczenia maszynowego w celu zbudowania modelu regresyjnego do predykcji poziomu cholesterolu. Predykcję przeprowadzono przy użyciu systemu elektronicznego nosa składającego się z czujników TGS1820, TGS2620, TGS2600, MQ3, Semeatech 7e4 NO₂ i 7e4 H₂S, SGX_NO₂, SGX_H₂S, K33, AL-03P oraz AL-03S, wspomaganego algorytmem Light Gradient Boosting Machine (LGBM) Regressor. Model osiągnął średni bezwzględny błąd procentowy równy 13,7% dla pełnego zakresu pomiarowego oraz 8% w zakresie normy (≤ 200 mg/dl). Analiza istotności cech wskazała czujniki TGS1820, AL-03P, TGS2620 oraz MQ3 jako kluczowe dla predykcji. Uzyskane wyniki pokazują, że czujniki gazowe w połączeniu z algorytmami uczenia maszynowego umożliwiają nieinwazyjne szacowanie poziomu cholesterolu na podstawie analizy wydychanego powietrza.

Druga publikacja znajdująca się w rozdziale 4. [AP7] przedstawia wstępną ocenę możliwości systemu w zakresie predykcji dodatkowych parametrów biochemicznych, takich jak poziom glukozy oraz kwasu moczowego, na podstawie próbek wydychanego powietrza. Wyniki wykazały związek pomiędzy sygnałami z czujników a tymi markerami biochemicznymi, sugerując możliwość dalszego rozwoju metody w kierunku nieinwazyjnego monitorowania stanu metabolicznego. Wykorzystując dane z trzech czujników gazowych wchodzących w skład systemu (TGS1820, AL-03P, K33) oraz algorytm LGBMRegressor, uzyskano średni błąd bezwzględny równy 19,32 mg/dl dla glukozy, 31,33 mg/dl dla cholesterolu całkowitego oraz 1,43 mg/dl dla kwasu moczowego. Badanie to uzupełnia wcześniejsze prace, potwierdzając, że system znajduje zastosowanie nie tylko w analizie cholesterolu.

Obie opublikowane prace stanowiły istotne etapy rozwoju systemu elektronicznego nosa - od badań laboratoryjnych po walidację kliniczną. Wyniki uzyskane z analizy próbek wydychanego powietrza podczas eksperymentu medycznego wykazały możliwość przewidywania kluczowych parametrów metabolicznych, takich jak cholesterol, glukoza i kwas moczowy, przy użyciu nieinwazyjnych metod opartych na analizie oddechu. Badania te potwierdziły skuteczność algorytmów uczenia maszynowego w analizie danych z czujników oraz w istotny sposób uzupełniły wcześniejsze badania laboratoryjne, przybliżając

system do praktycznych zastosowań w medycynie spersonalizowanej i profilaktyce chorób metabolicznych. Przedstawione wyniki potwierdzają, że możliwe jest wykorzystanie systemu elektronicznego nosa wspomagane algorytmami uczenia maszynowego do szacowania parametrów zdrowotnych, takich jak poziom glukozy we krwi, cholesterolu całkowitego oraz kwasu moczowego, na podstawie analizy wydychanego powietrza.

Wyniki badań zostały zaprezentowane przez Autorkę rozprawy doktorskiej podczas *47th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, która odbyła się w dniach 14–17 lipca 2025 roku w Kopenhadze, Dania.

4.1. Noninvasive Total Cholesterol Level Measurement Using an E-Nose System and Machine Learning on Exhaled Breath Samples

W artykule opublikowanym w *ACS Sensors* przedstawiono opracowanie i walidację innowacyjnego systemu elektronicznego nosa wspieranego algorytmami uczenia maszynowego, przeznaczonego do nieinwazyjnego przewidywania całkowitego poziomu cholesterolu we krwi na podstawie analizy wydychanego powietrza. Badania przeprowadzono na grupie 151 pacjentów, u których równolegle wykonano klasyczne laboratoryjne oznaczenia cholesterolu oraz pomiary oddechu z użyciem macierzy czujników gazowych reagujących na różne grupy lotnych związków organicznych, w tym związki związane z metabolizmem lipidów, alkohole, ketony oraz ogólne VOC. Zarejestrowane sygnały czujników, uzupełnione o wybrane dane antropometryczne, zostały wykorzystane do budowy modeli regresyjnych opartych na różnych algorytmach uczenia maszynowego.

Autorzy porównali skuteczność wielu metod modelowania, w tym regresji liniowych, lasów losowych oraz algorytmów gradientowych, wykazując, że najlepsze wyniki uzyskano przy zastosowaniu algorytmu LightGBM. Model ten pozwolił na estymację poziomu cholesterolu w pełnym zakresie wartości z średnim błędem bezwzględnym rzędu 21 mg/dl i błędem procentowym około 14%, natomiast w zakresie normatywnym (do 200 mg/dl) dokładność predykcji była istotnie wyższa, z MAE poniżej 13 mg/dl. Dodatkowo analiza istotności cech wskazała, że kluczową rolę w predykcji odgrywają czujniki reagujące na aceton, etanol oraz szerokie spektrum VOC, co sugeruje istnienie pośrednich zależności pomiędzy metabolizmem lipidów a składem wydychanego powietrza.

Po raz pierwszy, w takiej skali, sprawdzono możliwości nieinwazyjnego szacowania poziomu cholesterolu z wykorzystaniem analizy oddechu i systemów elektronicznego nosa, co istotnie rozszerza dotychczasowe zastosowania tej technologii poza klasyczną detekcję chorób. Praca stanowi ważny wkład w rozwój nieinwazyjnych metod monitorowania parametrów metabolicznych oraz pokazuje potencjał integracji czujników gazowych i algorytmów uczenia maszynowego w kierunku przyszłych urządzeń diagnostycznych typu point-of-care.

4.2. Revolutionizing Health Monitoring: A Three-Gas Sensor System Powered by Machine Learning for Predicting Cholesterol, Glucose, and Uric Acid Levels from Exhaled Breath

Artykuł przedstawia badanie nad wykorzystaniem elektronicznego nosa jako nieinwazyjnej metody szacowania parametrów metabolicznych na podstawie analizy wydychanego powietrza. Autorzy skupili się na predykcji stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego oraz kwasu moczowego, które są kluczowe w diagnostyce chorób metabolicznych.

Próbki oddechu zbierano do worków Tedlar, a wartości referencyjne parametrów zdrowotnych oznaczano z krwi włośniczkowej. Do analizy wykorzystano sygnały z trzech czujników gazowych (TGS1820, AL-03P, K33), BMI pacjentów oraz algorytmy uczenia maszynowego.

Najlepsze wyniki predykcji uzyskano przy użyciu algorytmu LGBMRegressor, osiągając:

- MAE = 19,32 mg/dl dla glukozy,
- MAE = 31,33 mg/dl dla cholesterolu całkowitego,
- MAE = 1,43 mg/dl dla kwasu moczowego.

Wyniki potwierdzają, że analiza oddechu z użyciem systemu e-nos i metod uczenia maszynowego ma potencjał kliniczny jako szybkie, tanie i nieinwazyjne narzędzie do wczesnego wykrywania zaburzeń metabolicznych. Autorzy wskazują, że dalsze badania powinny obejmować większą grupę pacjentów, analizy z krwi żyłnej oraz rozszerzenie diagnostyki o kolejne biomarkery (np. HDL, LDL czy β -hydroksymaślan).

5. Podsumowanie i wnioski

5.1. Podsumowanie rozprawy i osiągnięć badawczych

Na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej rozprawie oraz w publikacjach [AP1–AP7] można stwierdzić, że postawiona hipoteza badawcza została potwierdzona. Opracowane podejście wykazuje istotny potencjał aplikacyjny w diagnostyce medycznej, jednak jego wdrożenie do rutynowej praktyki klinicznej wymaga dalszych, pogłębionych badań klinicznych.

Rozdział 2 przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący analizy powietrza wydychanego jako nieinwazyjnej metody diagnostycznej. Omówiono możliwości zastosowania systemów typu e-nos oraz algorytmów uczenia maszynowego w diagnostyce różnych jednostek chorobowych, a także przedstawiono choroby, dla których metoda ta została już zatwierdzona do użytku klinicznego. Szczególną uwagę poświęcono wybranym biomarkerom, w tym acetonowi, jako istotnemu wskaźnikowi zaburzeń metabolicznych, zwłaszcza cukrzycy, co stanowiło podstawę do zaplanowania dalszych badań eksperymentalnych.

Rozdział 3 obejmuje badania laboratoryjne, których celem był dobór oraz ocena czujników odpowiednich do detekcji acetonu w sztucznie przygotowanych mieszaninach gazowych, symulujących powietrze wydychane przez pacjentów o różnym stanie zdrowia. Badania te uwzględniały również obecność czynników zakłócających, takich jak etanol. Na tym etapie uzyskano skuteczną klasyfikację próbek zawierających aceton, możliwość kompensacji wpływu substancji zakłócających oraz klasyfikację próbek do trzech grup: osób zdrowych, osób w stanie przedcukrzycowym oraz osób z cukrzycą.

Rozdział 4 przedstawia wyniki wstępnej walidacji klinicznej systemu e-nos wspieranego algorytmami uczenia maszynowego. Badania kliniczne przeprowadzono na grupie 151 uczestników i obejmowały predykcję wybranych parametrów metabolicznych, takich jak cholesterol całkowity, glukoza oraz kwas moczowy. Uzyskane wyniki potwierdziły możliwość wykorzystania analizy powietrza wydychanego jako narzędzia wspomagającego ocenę stanu zdrowia metabolicznego pacjentów.

Do najważniejszych osiągnięć pracy należą:

- zaprojektowanie i przetestowanie systemu e-nos zdolnego do analizy próbek laboratoryjnych oraz klinicznych,
- opracowanie protokołów eksperymentalnych symulujących różne stężenia biomarkerów oraz obecność czynników zakłócających,
- dobór i ocena algorytmów uczenia maszynowego do klasyfikacji stanów zdrowia oraz predykcji stężeń biomarkerów,
- skuteczna klasyfikacja próbek oddechu do trzech grup zdrowotnych w warunkach laboratoryjnych,
- ilościowa predykcja stężeń acetonu z uwzględnieniem czynników interferencyjnych,
- przeprowadzenie wstępnych badań klinicznych umożliwiających ocenę skuteczności systemu w warunkach rzeczywistych,

- predykcja wybranych parametrów metabolicznych na podstawie danych z systemu e-nos.

5.2. Wnioski

Przeprowadzone badania wykazały, że system e-nos wspierany algorytmami uczenia maszynowego stanowi skuteczne narzędzie do nieinwazyjnej analizy powietrza wydychanego w kontekście wykrywania chorób metabolicznych. Zarówno w badaniach laboratoryjnych, jak i klinicznych możliwe było rozróżnianie stanów zdrowia pacjentów oraz ilościowa predykcja wybranych biomarkerów i parametrów metabolicznych.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że analiza oddechu może stanowić obiecujące uzupełnienie tradycyjnych metod diagnostycznych, umożliwiając ocenę zdrowia metabolicznego bez konieczności pobierania materiału biologicznego w sposób inwazyjny. Zastosowane algorytmy uczenia maszynowego wykazały również zdolność do kompensacji wpływu substancji zakłócających, takich jak etanol, co jest istotnym krokiem w kierunku praktycznego wykorzystania tej technologii.

Pomimo obiecujących rezultatów, badanie posiada istotne ograniczenia. Wstępne badania kliniczne przeprowadzono w jednym ośrodku medycznym na stosunkowo niewielkiej grupie uczestników, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników. Ponadto nie zastosowano referencyjnych metod analizy gazowej, takich jak GC/MS, PTR-MS czy SIFT-MS, które umożliwiłyby jednoznaczną identyfikację i ilościową ocenę wszystkich istotnych biomarkerów. Dodatkowym ograniczeniem był brak ustandaryzowanego protokołu poboru próbek oddechu oraz wykorzystanie kapilarnych badań krwi jako metody referencyjnej.

Wskazane ograniczenia podkreślają konieczność dalszych badań obejmujących większe i bardziej zróżnicowane populacje pacjentów, standaryzację procedur poboru i analizy próbek oddechu oraz porównanie wyników z zaawansowanymi technikami referencyjnymi.

5.3. Kierunki dalszych badań

Dalsze prace badawcze powinny koncentrować się na rozszerzeniu diagnostyki o dodatkowe biomarkery metaboliczne oraz na wykorzystaniu dokładniejszych metod referencyjnych, takich jak badania krwi żyłnej. Istotnym kierunkiem rozwoju jest również zastosowanie systemu e-nos w diagnostyce innych chorób, w tym nowotworowych, neurodegeneracyjnych oraz zakaźnych.

Kluczowe znaczenie będzie miało opracowanie ustandaryzowanych procedur poboru próbek oddechu oraz przeprowadzenie wieloośrodkowych badań klinicznych na dużych populacjach pacjentów. Zastosowanie metod wyjaśnianej sztucznej inteligencji może zwiększyć interpretowalność wyników i zaufanie do tej technologii w praktyce klinicznej.

Rozwój technologiczny systemu e-nos, w tym jego miniaturyzacja oraz integracja z systemami telemedycznymi, może w przyszłości umożliwić ciągłe, nieinwazyjne monitorowanie stanu zdrowia pacjentów i wspierać wczesną diagnostykę chorób metabolicznych.

Bibliografia

- [1] B. Buszewski, M. Kesy, T. Ligor, and A. Amann, 'Human exhaled air analytics: Biomarkers of diseases', *Biomedical Chromatography*, vol. 21, no. 6, pp. 553–566, Jun. 2007, doi: 10.1002/BMC.835.
- [2] N. M. Mule and D. D. Patil, 'A deep learning approach for chronic obstructive pulmonary disease diagnosis from human exhaled breath gases.', *Majlesi Journal of Electrical Engineering*, vol. 19, no. 2, pp. 1–12, Jun. 2025, doi: 10.57647/J.MJEE.2025.1902.32.
- [3] L. Li *et al.*, 'Identifying potential breath biomarkers for early diagnosis of papillary thyroid cancer based on solid-phase microextraction gas chromatography-high resolution mass spectrometry with metabolomics', *Metabolomics*, vol. 20, no. 3, pp. 1–13, Jun. 2024, doi: 10.1007/S11306-024-02119-W/FIGURES/6.
- [4] T. C. Setlhare, A. G. Mpolokang, E. Flahaut, and G. Chimowa, 'Determination of lung cancer exhaled breath biomarkers using machine learning-a new analysis framework', *Scientific Reports 2025 15:1*, vol. 15, no. 1, pp. 1–12, Jul. 2025, doi: 10.1038/s41598-025-11365-4.
- [5] K. Schwarz *et al.*, 'Breath acetone—aspects of normal physiology related to age and gender as determined in a PTR-MS study', *J. Breath Res.*, vol. 3, no. 2, p. 027003, 2009, doi: 10.1088/1752-7155/3/2/027003.
- [6] M. Sun *et al.*, 'Continuous Monitoring of Breath Acetone, Blood Glucose and Blood Ketone in 20 Type 1 Diabetic Outpatients Over 30 Days', *J Anal Bioanal Tech*, vol. 8, no. 5, pp. 1–8, Oct. 2017, doi: 10.4172/2155-9872.1000386.
- [7] N. Nelson, V. Lagesson, A. R. Nosratabadi, J. Ludvigsson, and C. Tagesson, 'Exhaled isoprene and acetone in newborn infants and in children with diabetes mellitus', *Pediatr. Res.*, vol. 44, no. 3, pp. 363–7, 1998, doi: 10.1203/00006450-199809000-00016.
- [8] L. R. Narasimhan, W. Goodman, and C. K. N. Patel, 'Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis', *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 98, no. 8, pp. 4617–4621, Apr. 2001, doi: 10.1073/PNAS.071057598.
- [9] Q. Jing *et al.*, 'Ultrasensitive Chemiresistive Gas Sensor Can Diagnose Asthma and Monitor Its Severity by Analyzing Its Biomarker H₂S: An Experimental, Clinical, and Theoretical Study', *ACS Sens*, vol. 7, no. 8, pp. 2243–2252, Aug. 2022, doi: 10.1021/ACSSENSORS.2C00737/ASSET/IMAGES/MEDIUM/SE2C00737_M008.GIF.
- [10] F. Monedeiro, M. Monedeiro-Milanowski, I. A. Ratiu, B. Brożek, T. Ligor, and B. Buszewski, 'Needle Trap Device-GC-MS for Characterization of Lung Diseases Based on Breath VOC Profiles', *Molecules 2021, Vol. 26, Page 1789*, vol. 26, no. 6, p. 1789, Mar. 2021, doi: 10.3390/MOLECULES26061789.
- [11] M. MacIel, S. Sankari, M. Woollam, and M. Agarwal, 'Optimization of Metal Oxide Nanosensors and Development of a Feature Extraction Algorithm to Analyze VOC Profiles in Exhaled Breath', *IEEE Sens J*, vol. 23, no. 15, pp. 16571–16578, Aug. 2023, doi: 10.1109/JSEN.2023.3288968.
- [12] G. Guida *et al.*, 'Exhaled nitric oxide in asthma: from diagnosis to management', *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, vol. 23, no. 1, pp. 29–35, Feb. 2023, doi: 10.1097/ACI.0000000000000877.
- [13] L. Loewenthal and A. Menzies-Gow, 'FeNO in Asthma', *Semin Respir Crit Care Med*, vol. 43, no. 5, pp. 635–645, Oct. 2022, doi: 10.1055/S-0042-1743290/ID/JR220504-25/BIB.
- [14] L. Robles and R. Priefer, 'Lactose Intolerance: What Your Breath Can Tell You', *Diagnostics 2020, Vol. 10, Page 412*, vol. 10, no. 6, p. 412, Jun. 2020, doi: 10.3390/DIAGNOSTICS10060412.
- [15] A. D. Association, '2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021', *Diabetes Care*, vol. 44, no. Supplement 1, pp. S15–S33, Jan. 2021, doi: 10.2337/DC21-S002.
- [16] F. J. Carrasco-Sánchez, J. M. Fernández-Rodríguez, J. Ena, R. Gómez-Huelgas, and J. Carretero-Gómez, 'Medical treatment of type 2 diabetes mellitus: recommendations of the diabetes, obesity and nutrition group of the spanish society of internal medicine', *Revista Clínica Española (English Edition)*, vol. 221, no. 2, pp. 101–8, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.rceng.2020.06.009.
- [17] 'Diabetes'. Accessed: Jan. 22, 2023. [Online]. Available: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
- [18] A. Paleczek *et al.*, 'Noninvasive Total Cholesterol Level Measurement Using an E-Nose System and Machine Learning on Exhaled Breath Samples', *ACS Sens*, Nov. 2024, doi: 10.1021/ACSSENSORS.4C02198.

Osiągnięcia naukowe Autorki

Artykuły związane z tematem pracy doktorskiej:

- A. Paleczek and A. Rydosz, ‘Review of the algorithms used in exhaled breath analysis for the detection of diabetes’, *J Breath Res*, vol. 16, no. 2, p. 026003, Jan. 2022, doi: 10.1088/1752-7163/AC4916.
- A. Paleczek, ‘Recent achievements of exhaled breath analysis at the research stage—Artificial intelligence and machine learning algorithms’, *Exhaled Breath Analysis*, pp. 325–355, Jan. 2025, doi: 10.1016/B978-0-443-33796-3.00005-2.
- A. Paleczek, D. Grochala, and A. Rydosz, ‘Artificial breath classification using XGBoost algorithm for diabetes detection’, *Sensors*, vol. 21, no. 12, 2021, doi: 10.3390/s21124187.
- A. Paleczek and A. Rydosz, ‘The effect of high ethanol concentration on E-nose response for diabetes detection in exhaled breath: Laboratory studies’, *Sens Actuators B Chem*, vol. 408, p. 135550, Jun. 2024, doi: 10.1016/J.SNB.2024.135550.
- A. Paleczek *et al.*, ‘Noninvasive Total Cholesterol Level Measurement Using an E-Nose System and Machine Learning on Exhaled Breath Samples’, *ACS Sens*, Nov. 2024, doi: 10.1021/ACSSSENSORS.4C02198.

Artykuły niezwiązane z tematem pracy doktorskiej:

- A. Paleczek and A. Rydosz, “Medical sensor network and machine learning-enabled digital twins for diagnostic and therapeutic purposes,” in *Sensor networks for smart hospitals*, T. A. Nguyen, Ed., Amsterdam: Elsevier, 2025, pp. 77–94, ISBN: 9780443363702, e-ISBN: 9780443363719.
- D. Grochala, A. Paleczek, K. Staszek, M. Kocoń, K. Segelyn, Ł. Błajszczak, and A. Rydosz, “The impact of the epoxy thin-film layer on microwave-based gas sensor for detection,” *Sens. Actuators A Phys.*, vol. 388, art. no. 116498, pp. 1–8, 2025.
- J. Ramón-Azcón, A. Rydosz, F. De Chiara, J. M. Fernández-Costa, A. Ferret-Miñana, D. Grochala, J. Grochala, G. Lopez-Muñoz, S. Mughal, and A. Paleczek, *Human organs-on-a-chip: novel organ-on-a-chip techniques in medicine*, London: Academic Press, an imprint of Elsevier, 2024.
- A. Paleczek, D. Grochala, K. Staszek, S. Gruszczyński, E. Maciak, Z. Opilski, P. Kałużyński, M. Wójcikowski, T.-V. Cao, and A. Rydosz, “A sensor based on thin films for automotive applications in the microwave frequency range,” *Sens. Actuators B Chem.*, vol. 376 pt. B, art. no. 132964, pp. 1–13, 2023.
- K. Przystalski, A. Paleczek, K. Szustakowski, P. Wawryka, M. Jungiewicz, M. Zalewski, J. Kwiatkowski, A. Gądek, and K. Miśkowiec, “Automated correction angle calculation in high tibial osteotomy planning,” *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, art. no. 12876, pp. 1–10, 2023.
- Ł. Fuśnik, B. Szafraniak, A. Paleczek, D. Grochala, and A. Rydosz, “A review of gas measurement set-ups,” *Sensors*, vol. 22, no. 7, art. no. 2557, pp. 1–30, 2022.
- D. Grochala, A. Paleczek, J. Bronicki, K. Marszałek, and A. Rydosz, “Wykorzystanie technologii GLAD do zastosowań w przenośnych analizatorach oddechu — The use of GLAD technology for applications in portable respiratory analyzers,” *Przegl. Elektrotech.*, vol. 98, no. 12, pp. 118–120, 2022.

- A. Paleczek, B. Szafraniak, Ł. Fuśnik, A. Brudnik, D. Grochala, S. Kluska, M. Jurzecka-Szymacha, E. Maciak, P. Kałużyński, and A. Rydosz, “The heterostructures of CuO and SnO_x for NO₂ detection,” *Sensors*, vol. 21, no. 13, art. no. 4387, pp. 1–17, 2021.

Konferencje związane z tematem pracy doktorskiej:

- S. Karcz, A. Paleczek, D. Grochala, M. Kocoń, Ł. Błajszczak, K. Staszek, and A. Rydosz, “The progress of the development of the electronic nose based on microwave gas sensors,” in *2025 URSI International Symposium on Electromagnetic Theory (EMTS 2025)*, Bologna, Italy, 2025, pp. 1–4, doi: 10.46620/URSIEMTS25/LAFF5521.
- D. Grochala, S. Karcz, A. Paleczek, M. Kocoń, M. Dudzik, K. Staszek, and A. Rydosz, “The development of gas-sensing setup for microwave-based e-nose detection system,” in *2024 4th URSI Atlantic Radio Science Meeting (AT-RASC)*, 19–24 May 2024, Meloneras, Spain.
- D. Grochala, A. Paleczek, M. Kocoń, and A. Rydosz, “The portable e-nose system for environmental and medical gas detection—proof of concept,” in *IOS’2024: Integrated Optics - Sensors, Sensing Structures and Methods*, 26 Feb–1 Mar 2024, Szczyrk, Beskidy Mountains, Poland.
- B. Szafraniak, Ł. Fuśnik, D. Grochala, A. Paleczek, J. Grochala, K. Wincza, and A. Rydosz, “SnO₂-based sensor for H₂S detection in exhaled human breath,” in *URSI GASS 2023: XXXVth General Assembly and Scientific Symposium of the International Union of Radio Science*, 19–26 Aug 2023, Sapporo, Japan.
- A. Paleczek, D. Grochala, and A. Rydosz, “Breath acetone classification using XGBoost algorithm for diabetes detection: [poster],” in *Breath Biopsy Conference 2021*, 12–13 Oct 2021, digital

Konferencje niezwiązane z tematem pracy doktorskiej:

- D. Grochala, S. Karcz, A. Paleczek, Ł. Błajszczak, M. Kocoń, K. Marszałek, S. Kern, R. W. Crisp, K. Staszek, and A. Rydosz, “Detection via microwave-based gas sensor with SnO₂ deposited by ALD,” in *GeMiC 2025: 16th German Microwave Conference*, 17–19 Mar 2025, Dresden, Germany.
- S. Karcz, M. Kocoń, A. Paleczek, D. Grochala, K. Staszek, and A. Rydosz, “Multi-sensor system for NO₂ detection in the microwave frequency range—theoretical and experimental results,” in *IMAPS Poland 2024: 46th International Microelectronics and Packaging*, 22–25 Sep 2024, Gdańsk, Poland.
- D. Grochala, A. Paleczek, M. Kocoń, M. Dudzik, Ł. Błajszczak, K. Staszek, M. Wójcikowski, T.-V. Cao, and A. Rydosz, “The impact of the epoxy thin-film layer for microwave-based gas sensors working at high relative humidity levels,” in *2024 4th URSI Atlantic Radio Science Meeting (AT-RASC)*, 19–24 May 2024, Meloneras, Spain.
- D. Grochala, A. Paleczek, J. Lemejda, M. Kajor, and M. Iwaniec, “Evaluation of geometric occlusal conditions based on the image analysis of dental plaster models,” *MATEC Web Conf.*, vol. 357, art. no. 05006, pp. 1–13, 2022.
- D. Grochala, A. Paleczek, K. Staszek, S. Gruszczyński, and A. Rydosz, “Nitrogen dioxide detection by the utilization of MoO₃-based gas sensing layer and eight-port reflectometer in the microwave frequency range,” in *IEEE Sensors 2022 Conference*, Dallas, TX, USA, 30 Oct–2 Nov 2022.

- D. Grochala, A. Paleczek, J. Bronicki, K. Marszałek, and A. Rydosz, “Opracowywanie parametrów technologii GLAD w celu kontrolowania osadzania warstw gazoczułych do zastosowań w przenośnych analizatorach [The development of the GLAD parameters for controlling the deposition process of gas-sensing materials used in the portable analyzers],” in *VIII Congress of the Polish Vacuum Society*, Cracow, Poland, 6–7 Jul 2022.
- A. Paleczek, D. Grochala, K. Staszek, K. Wincza, S. Gruszczyński, and A. Rydosz, “Microwave-based nitrogen dioxide gas sensor for automotive applications,” in *ICECCME: Int. Conf. on Electrical, Computer, Communications and Mechatronics Engineering*, 7–8 Oct 2021, Mauritius.

Udział w projektach naukowych:

- Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) - HYDROSTRATEG, “An integrated intelligent monitoring system limiting the migration of compounds of anthropogenic origin in rainwater retention systems”, ID: HYDROSTRATEG1/0006/2022.
- Narodowe Centrum Nauki (NCN) - SONATA BIS, “Investigation of the possibility of development of metaplasmonic sensors for the detection of diabetes and NAFLD biomarkers in the TDW/GLAD technology”, ID: 2022/46/E/ST7/00008.
- Narodowe Centrum Nauki (NCN) - OPUS, “Research on microwave gas sensors based on selected metal oxides – theoretical and experimental analysis”, ID: 2021/41/B/ST7/0027612.
- Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) - POL-NOR, “Highly Accurate and Autonomous Programmable Platform for Providing Air Pollution Data Services to Drivers and the Public”, ID: NOR/POLNOR/HAPADS/0049/2019.
- Narodowe Centrum Nauki (NCN) - SONATA, “Investigation of the influence of GLAD technique for 3S properties (sensitivity, selectivity, stability) of gas sensors with the enhanced response for diabetes biomarkers in exhaled human breath”, ID: 2017/26/D/ST7/00355.
- AGH - IDUB Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza ID: IDUB 4122, „Analiza wydychanego powietrza jako innowacyjne narzędzie diagnostyki medycznej”. Badania zostały przeprowadzone we współpracy z CMUJ w ramach eksperymentu medycznego pt. „Badanie wybranych czynników ryzyka zespołu metabolicznego oraz ich wpływu na stan podłoża protetycznego”.Zgoda komisji bioetycznej 1072.6120.40.2023 (przyznana 14/06/2023).

Aktywny udział w konferencjach naukowych:

- *8th International Conference on Bio-Sensing Technology* - 12-15 Maja 2024, Sewilla, Hiszpania.
- *47th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology* - 14-17 Lipca 2025, Kopenhaga, Dania.