ETH zürich

ETH Library

Multiscale mechanics of skin

Doctoral Thesis

Author(s):
Junker, Håvar

Publication date:
2024

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-b-000701497

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

Funding acknowledgement:
- Skin biomechanics and mechanobiology for wound healing and tissue engineering ()

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Diss. ETH No. 30548

Multiscale mechanics of skin

A thesis submitted to attain the degree of

Doctor of Sciences
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Håvar Johan Junker

M.Sc. in Engineering,
Norwegian University of Science and Technology

born August 04, 1996

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Edoardo Mazza, examiner

Prof. Dr. Stéphane Avril, co-examiner

Dr. Raoul Hopf, co-examiner

2024

Summary

As one of the largest organs in the human body, the skin constitutes our primary structural and chemical barrier against influence from the surroundings. In our daily lives, the skin plays an important role in the hydration and temperature regulation of our bodies, in addition to protecting the deeper tissues of the body from harmful UV-radiation.

From a mechanical perspective, skin is a fascinating material, exhibiting strongly nonlinear strain-stiffening behavior in addition to a remarkable tear resistance. The multi-faceted role of the skin can be attributed to its complex microstructure. Broadly speaking, skin can be divided into three main layers; the epidermis, the dermis and the hypodermis. The epidermis, the outermost layer of the skin, constitutes the primary barrier function through a tightly packed arrangement of keratinocyte cells. The main load-bearing capacities of the skin are typically attributed to the dermis, in which the reticular structure is composed of a complex network of collagen and elastin fibers, maintained by the residing fibroblast cells. Ultimately, the hypodermis is mainly composed of fat tissue, and serves the role of protecting the underlying tissue against impact as well as important functions for energy storage and temperature regulation.

In this thesis, experiments at different length-scales are combined with computational modeling to enhance the understanding of the mechanical behavior of skin. It is now well-established that the homeostasis of skin functions in a fine interplay between mechanical and chemical cues. Furthermore, the mechanobiology of skin has been documented to be highly relevant for a wide range of conditions such as skin fibrosis, the healing of skin wounds and skin growth.

In the first part of the thesis, the biomechanical properties of skin are assessed on the tissue length-scale using noninvasive biomechanical skin characterization devices. Although a variety of different functional principles are used in the assessment of skin, few quantitative comparisons between different principles have been done. Herein, three commonly used functional principles, suction, dynamic shear load and indentation, are analyzed. Preliminary measurements on synthetic materials allowed to rationalize the different principles, indicating a similar capability of detecting changes in the underlying substrate stiffness between the devices. Measurements on healthy human volunteers reveals a similar tendency to detect differences in apparent stiffness between different body locations, albeit with large differences in the reliability between the different principles, which is devoted to the influence from boundary conditions. Ultimately, an inverse finite element model is used to rationalize the results, with important implications for the interpretation of the measurement results.

In the second part, the mechanical properties of skin are investigated on the local length-scale. First, murine excisional wounds are assessed with atomic force microscopy based indentation tests to resolve previously reported conflicting findings on the mechanical behavior of healing skin wounds. When comparing the apparent stiffness of different regions in the wound, large differences are documented. In line with previous findings, the apparent stiffness of the newly forming tissue is documented to be significantly lower than the healthy tissue. In particular, the present work identifies

the hyperproliferative epithelium, a cellular layer forming during the initial phases of wound healing, as a potential provider of structural integrity to the wound. Measurements on wounds from later time points identify the healing progression of the tissue. To assess the influence from local topography on the apparent stiffness in the different material regions, topographic information obtained from atomic force microscopy imaging is implemented in a bi-phasic material model.

Next, the influence of intrinsic ageing on the biomechanical properties of skin are assessed in murine tissue. Considering baby, adult and very old mice with atomic force microscopy based indentation tests, significant differences between the baby and adult animals are documented. Comparison with uniaxial tension experiments at the tissue length-scale reveal that very young and very old skin respond differently to hyper-physiological loading.

Ultimately, the development and proof-of-concept of an in vivo stretching device is presented. Motivated by typical discrepanices of several orders of magnitude when comparing experimental results from different length-scales, a protocol to preserve tissue stretch during the preparation of tissue for local indentation tests is presented. When comparing the apparent modulus from stretched and unstretched samples, a significant increase is documented.

Zusammenfassung

Als eines der größten Organe des menschlichen Körpers stellt die Haut unsere primäre strukturelle und chemische Barriere gegen Einflüsse aus der Umgebung dar. In unserem täglichen Leben spielt die Haut eine wichtige Rolle bei der Hydratation und Temperaturregulierung unseres Körpers und schützt darüber hinaus die tieferen Gewebe des Körpers vor schädlicher UV-Strahlung.

Aus mechanischer Sicht ist die Haut ein faszinierendes Material, das neben einer bemerkenswerten Reißfestigkeit ein stark nichtlineares Spannungsversteifung aufweist. Die vielfältige Rolle der Haut lässt sich auf ihre komplexe Mikrostruktur zurückführen. Grob gesagt kann die Haut in drei Hauptschichten unterteilt werden; die Epidermis, die Dermis und die Hypodermis. Die Epidermis, die äußerste Schicht der Haut, stellt durch eine dicht gepackte Anordnung von Keratinozytenzellen die primäre Barrierefunktion dar. Die Hauptbelastungskapazitäten der Haut werden typischerweise der Dermis zugeschrieben, in der die retikuläre Struktur aus einem komplexen Netzwerk von Kollagen- und Elastinfasern besteht, die von den ansässigen Fibroblastenzellen aufrechterhalten wird. Die letzte Schicht, die Unterhaut, besteht hauptsächlich aus Fettgewebe und dient dem Schutz des darunter liegenden Gewebes vor Stössen sowie wichtigen Funktionen der Energiespeicherung und Temperaturregulierung.

In dieser Arbeit werden Experimente unterschiedlicher Längenskalen mit Computermodellen kombiniert, um das Verständnis des mechanischen Verhaltens der Haut zu verbessern.

Es ist allgemein bekannt, dass die Homöostase der Haut in einem feinen Zusammenspiel mechanischer und chemischer Reize funktioniert. Darüber hinaus wurde dokumentiert, dass die Mechanobiologie der Haut für eine Vielzahl von Erkrankungen wie Hautfibrose, die Heilung von Hautwunden und das Hautwachstum von großer Bedeutung ist.

Im ersten Teil der Arbeit werden die biomechanischen Eigenschaften der Haut auf der Gewebelängenskala mithilfe nichtinvasiver biomechanischer Hautcharakterisierungsgeräte untersucht. Obwohl bei der Beurteilung der Haut eine Vielzahl unterschiedlicher Funktionsprinzipien verwendet werden, wurden nur wenige quantitative Vergleiche zwischen diesen verschiedenen Prinzipien durchgeführt. In dieser Arbeit werden drei häufig verwendete Funktionsprinzipien analysiert: Ansaugen, dynamische Scherbelastung und Indentation. Vorläufige Messungen an synthetischen Materialien ermöglichten eine Rationalisierung der verschiedenen Prinzipien und deuteten auf eine ähnliche Fähigkeit der Geräte hin, Änderungen in der Substratsteifigkeit zu erkennen. Messungen an gesunden Probanden zeigen eine ähnliche Tendenz, Unterschiede in der Steifigkeit zwischen verschiedenen Körperstellen festzustellen, allerdings mit großen Unterschieden in der Zuverlässigkeit der verschiedenen Prinzipen, die auf den Einfluss der Randbedingungen zurückzuführen sind. Letzendlich wird ein inverses Finite-Elemente-Modell zur Rationalisierung der Ergebnisse verwendet, mit wichtigen Implikationen für die Interpretation der Messergebnisse.

Im zweiten Teil werden die mechanischen Eigenschaften der Haut auf der lokalen Längenskala untersucht. Zunächst werden Exzisionswunden von Mäusen mit rasterkraftmikroskopischen Indentationen beurteilt, um zuvor berichtete widersprüchliche Ergebnisse zum

mechanischen Verhalten heilender Hautwunden aufzuklären. Beim Vergleich der Steifigkeit verschiedener Regionen in der Wunde werden große Unterschiede dokumentiert. In Übereinstimmung mit früheren Erkenntnissen, welche zeigen, dass die Steifigkeit des neu gebildeten Gewebes deutlich geringer ist als die des gesunden Gewebes. Insbesondere identifiziert die vorliegende Arbeit das hyperproliferative Epithel, eine Zellschicht, die sich in den Anfangsphasen der Wundheilung bildet, als potenziellen Versorger der strukturellen Integrität der Wunde. Messungen an Wunden aus späteren Zeitpunkten zeigen den Heilungsverlauf des Gewebes auf. Um den Einfluss der lokalen Topographie auf die Steifigkeit in den verschiedenen Materialregionen zu beurteilen, werden topografische Informationen, die aus der Rasterkraftmikroskopie gewonnen wurden, in ein zweiphasiges Materialmodell implementiert.

Als nächstes wird der Einfluss der intrinsischen Alterung auf die biomechanischen Eigenschaften der Haut in murinem Gewebe untersucht. Bei der Analyse von Jung-, Erwachsenen- und sehr alten Mäusen durch Rasterkraftmikroskopie werden signifikante Unterschiede zwischen Jung- und Erwachsenentieren dokumentiert. Der Vergleich mit einachsigen Spannungsexperimenten auf der Gewebelängenskala zeigt, dass sehr junge und sehr alte Haut unterschiedlich auf hyperphysiologische Belastung reagiert.

Anschließend wird die Entwicklung und der Proof-of-Concept eines In-vivo-Dehnuungsgeräts vorgestellt. Motiviert durch typische Diskrepanzen von mehreren Größenordnungen beim Vergleich experimenteller Ergebnisse aus verschiedenen Längenskalen wird ein Protokoll zur Erhaltung der Gewebedehnung während der Vorbereitung von Gewebe für lokale Indentationen vorgestellt. Beim Vergleich der Steifigkeit von gedehnten und ungedehnten Proben ist ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen.