

Hypoplastisches Linksherzsyndrom

Pathophysiologie, Symptome und therapeutische Optionen

Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) ist ein seltener angeborener Herzfehler mit einer unterentwickelten linken Herzseite. Die rechte Herzseite versorgt sowohl die pulmonale wie auch die systemische Zirkulation. Im nachfolgenden Artikel beschreiben wir zuerst die Physiologie des Herzfehlers und die daraus resultierende Klinik im Neugeborenenalter, anschliessend gehen wir auf die verschiedenen Therapiemöglichkeiten ein, insbesondere die chirurgischen und interventionellen, welche in den letzten Jahren weiterentwickelt wurden.

Von Anna Cavigelli-Brunner und Christian Balmer

Die Palliation des Herzfehlers besteht im Allgemeinen aus einem mehrstufigen Vorgehen, dazwischen ist die Betreuung dieser Kinder eng an den Kinder- beziehungsweise Hausarzt gebunden. Das Management dieses Herzfehlers ist auch heutzutage eine Herausforderung für das Umfeld des Kindes. Die Eltern brauchen viel Unterstützung sowohl zu Beginn, in der Therapie-Entscheidungsfindungs-Phase wie auch auf dem weiteren Weg, da zu den somatischen Problemen mit grossen Komorbiditäten oft auch noch Entwicklungsprobleme sowie schulische, familiäre und psychosoziale Schwierigkeiten hinzukommen.

Definition

Das HLHS ist eine angeborene Missbildung, welche die Strukturen der linken Seite des Herzens betrifft (*Abbildung 1*). Der linke Ventrikel ist hypoplastisch, oft nur rudimentär ausgebildet und nicht funktionstüchtig. Sowohl die Mitral- als auch die Aortenklappe sind stenotisch oder sogar atretisch. Auch die Aorta ascendens und der Aortenbogen sind gewöhnlich zu klein und messen manchmal nur wenige Millimeter. Zusätzlich besteht in bis zu drei Viertel der Fälle eine Aortenisthmusstenose; ein persistierendes Foramen ovale oder einen Vorhofseptumdefekt findet man meistens. In seltenen Fällen gibt es einen Ventrikelseptumdefekt.

Häufigkeiten

Die Häufigkeit beträgt etwa 2 pro 10 000 Geburten. Das HLHS macht zirka 1,5 Prozent aller angeborenen Herzfehler aus. Das Verhältnis Knaben zu Mädchen beträgt etwa 2:1. Die Diagnose wird in zirka 80 Prozent der Fälle bereits intrauterin gestellt. In der Schweiz kommen jährlich ungefähr 15 Kinder mit einem HLHS auf die Welt. Ohne Therapie sterben die Kinder meist in den ersten Lebenstagen oder -wochen.

Physiologie

In utero ist der Lungenwiderstand (R_p) deutlich höher als der systemische Widerstand (R_s). Das Blut fliesst durch den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie. Ein Teil geht weiter über die rechte und linke Pulmonalarterie in die Lunge, der Rest fliesst über den Ductus arteriosus Botalli (PDA) in die Aorta descendens. Von dort werden zum einen retrograd durch den Aortenbogen die Kopf-Hals-Gefässe und die Koronarien perfundiert, zum anderen wie gewöhnlich antegrad über die Aorta descendens die Bauchorgane und Beine.

Postnatal fällt physiologischerweise der Lungenwiderstand ab, und der PDA verschliesst sich. Damit wird der systemische Blutfluss geringer, und das Kind kommt in ein Herzversagen mit hohem Lungenfluss (siehe unten). Somit kann man sagen, dass in den meisten Fällen die systemische Zirkulation vollständig vom Blutfluss über den PDA abhängig ist. Der rechte Ventrikel pumpt sowohl für die systemische wie auch für die Lungenzirkulation. Die Balance zwischen dem systemischen und dem pulmonalen Blutfluss hängt von den Widerständen in beiden Systemen ab. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die ungestörte atriale Kommunikation. Das mit Sauerstoff gesättigte Blut von den Pulmonalvenen muss unbehindert vom linken in den rechten Vorhof fliessen können. Ein restriktives Foramen ovale oder ein intaktes Vorhofseptum kommen in rund einem Viertel der Fälle vor. Diese Kinder haben

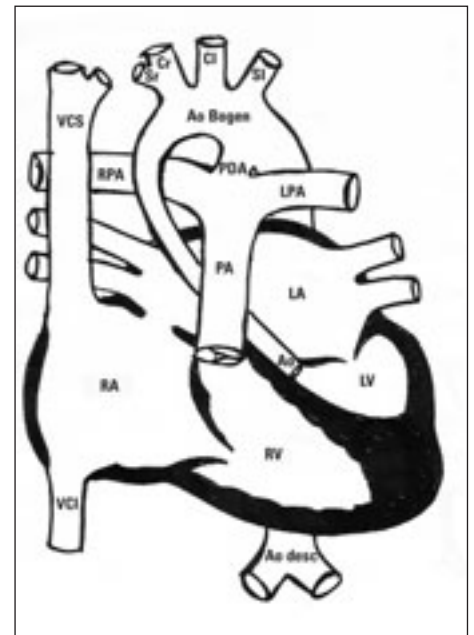


Abbildung 1: Hypoplastisches Linksherz. Ao: Aorta; Ao-Bogen: Aortenbogen; Ao desc: descendierende Aort; Cl: Arteria carotis links; Cr: Arteria carotis rechts; LA: linker Vorhof; LPA: linke Pulmonalarterie; LV: linker Ventrikel; PA: Pulmonalarterie; PDA: Ductus arteriosus Botalli; RA: rechter Vorhof; RPA: rechte Pulmonalarterie; RV: rechter Ventrikel; SI: Arteria subclavia links; Sr: Arteria subclavia rechts; VCI: Vena cava inferior; VCS: Vena cava superior.

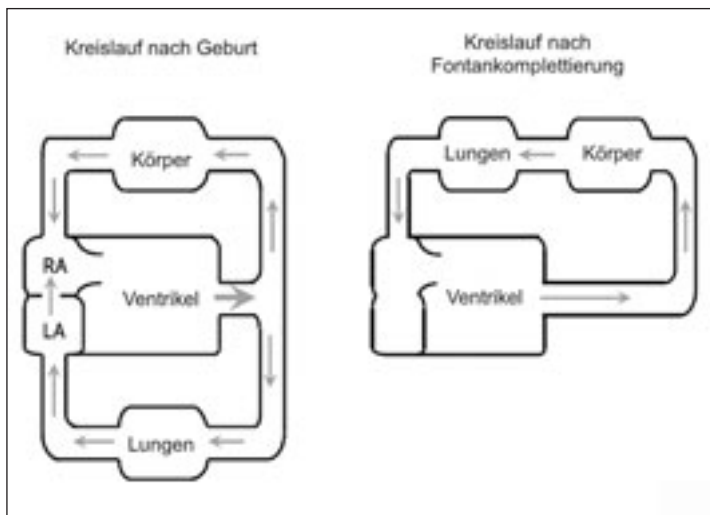


Abbildung 2: Kreislauf nach Geburt und Kreislauf nach Fontankomplettierung bei hypoplastischem Linksherzsyndrom

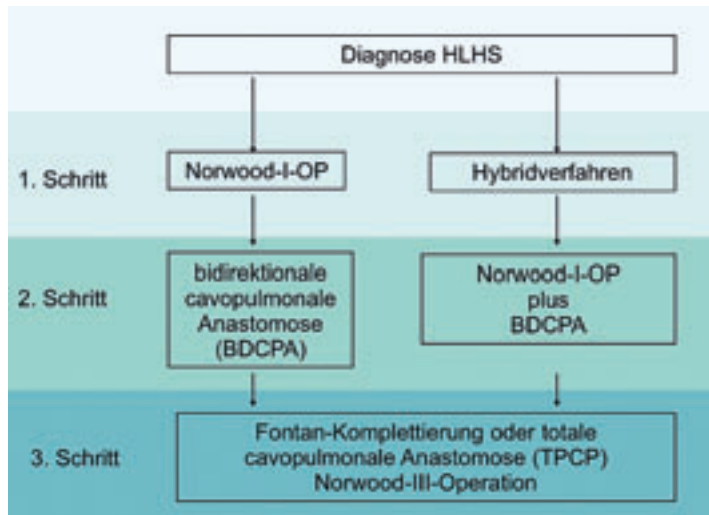


Abbildung 3: Operationsweg in drei Schritten

insgesamt eine schlechtere Prognose und sind sehr früh symptomatisch. Das Risiko für Pulmonalvenenstenosen ist zudem erhöht, da bereits intrauterin ein erhöhter pulmonalvenöser Widerstand bestand.

Klinik

Die Neugeborenen präsentieren sich in den ersten Lebensstunden bis -tagen mit Zeichen einer Herzinsuffizienz durch die Lungenüberflutung (Tachypnoe) oder bei sich schliessendem PDA mit Zeichen einer verminderten Systemperfusion (verlängerte Rekapillierungszeit, abnehmende Urinproduktion, Azidose). Die Sauerstoffsättigung ist oft leicht vermindert, kann aber, bei genügend Fluss über die Aortenklappe, vor allem in der oberen Körperhälfte normal sein.

Geht der PDA plötzlich zu, kann sich durch die fehlende Systemperfusion eine akute Schocksymptomatik entwickeln. Eine Therapie mit intravenösen Prostaglandinen (Prostin®) muss sofort begonnen werden, um das Zugeschlagen des PDA zu verhindern. Eine Prostaglandininfusion kann auch begonnen werden, bevor die definitive Diagnose gestellt wird. Bei stark kompromittierter systemischer Zirkulation sind vasoaktive notwendig, Diuretika können bei Lungenüberflutung erwogen werden.

Eine Intubation oder die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff sollte möglichst verhindert werden, da der Sauerstoff das Rp hinabsetzt und somit die Lungenperfusion zu- und die Systemperfusion abnimmt. Eine arterielle Sättigung um 70 Prozent ist oft das ideale Gleichgewicht.

Stress jeglicher Art ist möglichst zu vermeiden, da dies zu einem Anstieg des systemischen Widerstands führen kann. Neugeborene mit einem restriktiven Foramen ovale werden im Allgemeinen früher symptomatisch und sind in einem schlechteren Zustand; es sollte eine (Ballon-)Atrioseptektomie erwogen werden, um den linken Vorhof zu entlasten und die freie intraatriale Kommunikation zu gewährleisten.

Weitere Untersuchungen

Im EKG fällt möglicherweise eine rechtsventrikuläre Hypertrophie auf. Dies ist im Neugeborenenalter unspezifisch. Das Thoraxröntgen ist ebenfalls unspezifisch. Die Diagnose wird echokardiografisch gestellt.

Therapiemöglichkeiten

Nachdem die Diagnose gestellt worden ist, müssen mit den Eltern und dem Behandlungsteam die verschiedenen Therapiemöglichkeiten besprochen werden. Für jeden einzelnen Fall ist ein individueller, optimaler Therapieentscheid zu treffen.

Heutzutage werden bis zu drei Optionen angeboten:

1. Die chirurgische oder kombiniert chirurgisch-interventionelle Korrektur mit dem Ziel, die Lungen- und Systemzirkulation zu trennen. Dies wird über den dreiteiligen Norwood-Fontanweg erreicht und seit 1980 durchgeführt, in der Schweiz seit Anfang dieses Jahrhunderts (Abbildung 2 und 3).
2. Herztransplantation im Neugeborenenalter.
3. Keine Intervention, nur palliative Therapie; das Kind stirbt meist nach einer bis zwei Wochen.

Relative Kontraindikationen für den chirurgischen Weg sind: schwere Trikuspidal- oder Pulmonalklappen dysplasie mit signifikanter Insuffizienz, totale Fehlmündung aller Lungenvenen, Lungenhypoplasie, Mikrozephalie und schwere Komorbiditäten.

1. Schritt: Norwood-I-Operation ...

Die erste Operation hat das Ziel, eine sichere systemische Zirkulation ohne PDA zu etablieren und eine optimale Lungendurchblutung zu gewährleisten (Abbildung 4). Sie wird üblicherweise am Ende der ersten Lebenswoche an der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt.

Der Pulmonalishauptstamm wird durchtrennt und verschlossen, der PDA wird ligiert. Die hypoplastische Aorta wird dissektiert, und es wird eine Neoaorta mit dem proximalen Pulmonalisstumpf gebildet. Eine Aor-

tenisthmusstenose wird reseziert. Eine kontrollierte Lungendurchblutung wird durch einen kleinen Goretex-Schlauch (3–5 mm) zwischen der systemischen Zirkulation und den Pulmonalarterien gewährleistet. Entweder handelt es sich um einen modifizierten Blalock-Taussig-Shunt zwischen der Arteria subclavia rechts und den Pulmonalarterien oder einen sogenannten Sano-Shunt. Dieser verbindet den rechten Ventrikel direkt mit den Pulmonalarterien. Das Vorhofseptum wird reseziert, um einen freien pulmonalvenösen Rückfluss zum rechten Ventrikel zu gewährleisten.

Für das Team der Intensivstation sind Kinder nach einer Norwood-I-Operation eine Herausforderung, weil weiterhin eine gute Balance zwischen der systemischen und der pulmonalen Zirkulation zwingend ist. Oft bleibt der Thorax in den ersten postoperativen Tagen offen, um das Herz zu entlasten, und wird erst in einem zweiten Schritt direkt auf der Intensivstation verschlossen.

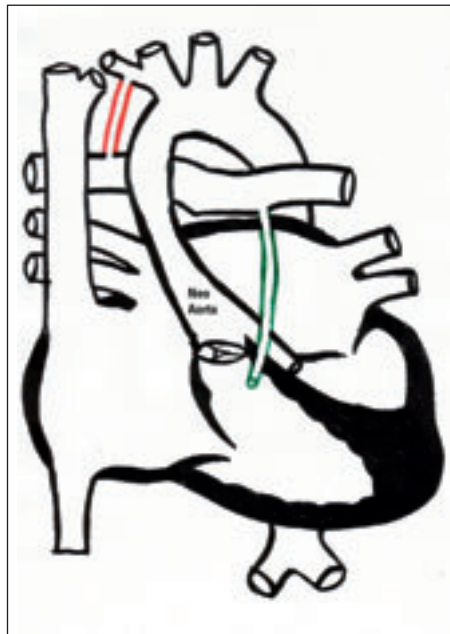


Abbildung 4: Norwood-I-Operation mit Blalock-Taussig-(BT-) Shunt (rot) oder Sano-(RV-PA-)Shunt (grün)

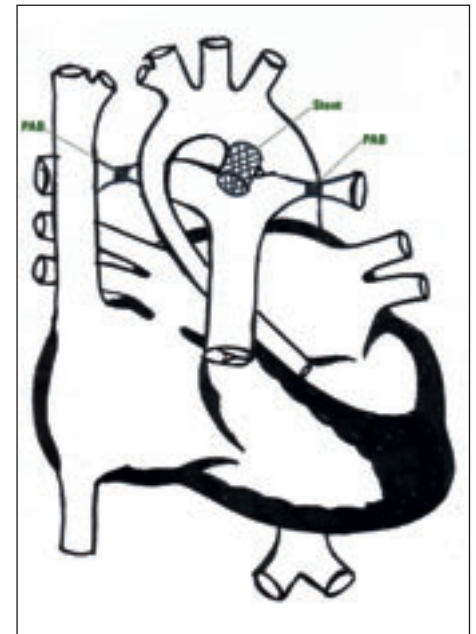


Abbildung 5: Hybridverfahren. PAB: Pulmonalarterienbanding

... oder Hybridverfahren, der «Giessen-Approach»

Dieser erste Schritt besteht aus einem kombinierten chirurgischen und katheterinterventionellen Eingriff (Abbildung 5). Dieses Verfahren wurde in den letzten 10 bis 20 Jahren entwickelt, um die grosse Norwood-I-Operation mit einer langen Herz-Lungen-Maschinen-Zeit im fragilen Neugeborenenalter zu umgehen. Damit erhofft man sich vor allem ein besseres neurologisches Ergebnis.

Die beiden Pulmonalgefässe werden chirurgisch gebündelt, um den Lungenfluss zu drosseln und somit das distale, pulmonale Gefässbett vor dem Hochdruckfluss zu schützen. Anschliessend wird ein Stent interventionell in den PDA eingelegt. Das Prostaglandin wird gestoppt, der PDA wird nun mechanisch offen gehalten und die Perfusion der Kopf-Hals-Gefässe und Koronarien sichergestellt. Auf Vorhofebene erfolgt eine Ballonatrioseptektomie, zum Teil mit zusätzlicher Stenteinlage. Nach diesem Eingriff wird der zweite Schritt eine kombinierte Norwood-I- und BDCPA-Operation (bidirektionale cavopulmonale Anastomose) sein.

Zwischen 1. und 2. Schritt: Interstage

Nach dem ersten Schritt dauert die Hospitalisation etwa einen Monat. Die meisten Kinder verlassen das Spital mit einer Medikation aus Diuretika, Aspirin und eventuell Digoxin, die Sauerstoffsättigung liegt zwischen 75 und 85 Prozent. Manche Kinder müssen mit einer Sonde ernährt werden. Die Zeit zwischen den ersten beiden Operationen ist geprägt durch eine erhöhte Wachsamkeit seitens der Eltern und der weiteren Betreuer. Es gilt, die fragile Balance zwischen systemischer und pulmonaler Zirkulation zu erhalten. Verschiedene Massnahmen wurden entwickelt, um die noch immer hohe Interstage-Mortalität zu reduzieren. Die Eltern überwachen die Kinder zu Hause mit täglicher Sättigungs- und Gewichtsmessung und haben etwa wöchentlichen Arztkontakt. Bei Auffälligkeiten

werden die Kinder grosszügig hospitalisiert, häufig ist auch eine Herzkatheteruntersuchung zur exakten Beurteilung notwendig.

Bei den ambulanten Kontrollen sollte auf eine genügende Systemperfusion geachtet werden. Nach Hybrideingriff besteht die Möglichkeit eines Stentverschlusses oder einer Stentdislokation, dies hätte Auswirkungen auf die Systemperfusion. Die Puls palpation und Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten ist für die Beurteilung der Systemperfusion hilfreich. Nach Norwood I mit Shunt hingegen kann eine Shuntkomplikation, zum Beispiel Thrombose, auftreten. Auskultation und Sättigungsmessung sind zur Beurteilung der Shuntfunktion hilfreich. Die Flüssigkeitszufuhr sollte möglichst konstant gehalten werden. Zu viel bringt die Gefahr der Ventrikelüberlastung, zu wenig kann zu Hyperviskosität und Thrombosen führen.

Unkontrollierte Applikation von reinem Sauerstoff auf ambulanter Basis ist verboten, da dies das Gleichgewicht zugunsten der Lungenperfusion und zuungunsten der Systemperfusion verschieben kann. In individuellen Fällen kann eine niedrig dosierte und kontrollierte Sauerstoffgabe unter stationären Bedingungen erfolgen, zum Beispiel bei pulmonalen Infekten. Es ist eine Sättigung zwischen 70 bis 80 Prozent anzustreben.

2. Schritt: bidirektionale cavopulmonale Anastomose (BDCPA), Glenn-Anastomose (Norwood-II-Operation)

Der zweite Schritt erfolgt im Alter von 3 bis 6 Monaten (Abbildung 6). Der Lungenwiderstand ist in diesem Alter meist gesunken, daher ist der Shunt mit einem Hochdruckblutfluss nicht mehr notwendig, und die passive Lungendurchblutung kann etabliert werden. Zur Planung der Operation wird eine Herzkatheteruntersuchung zur Darstellung der Pulmonalgefässe durchgeführt sowie zur Beurteilung der Hämodyna-

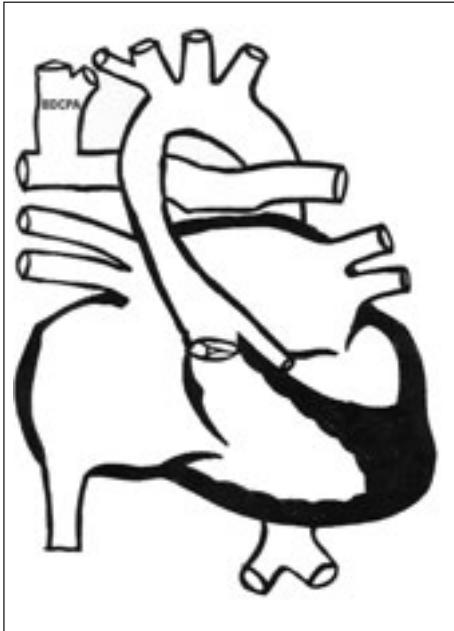


Abbildung 6: Glenn-Anastomose; BDCPA: bidirektionale cavopulmonale Anastomose

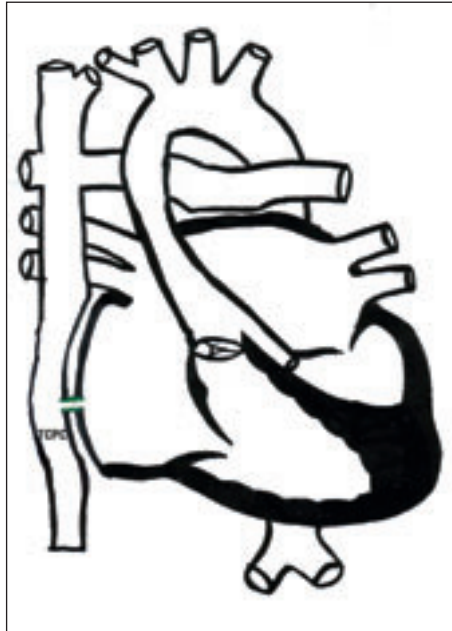


Abbildung 7: Fontan mit fenestriertem lateralem Tunnel; Fenestration zwischen extrakardialen Conduit und rechtem Vorhof (grün); TCPC: totale cavopulmonale Anastomose.

mik, insbesondere des Drucks im Lungenkreislauf. Eventuelle Kollateralen können gleichzeitig interventionell verschlossen werden.

Das Ziel dieser zweiten Operation ist, eine Verbindung zwischen der Vena cava superior und den Pulmonalarterien zu bilden. Somit fliesst das ganze Blut der oberen Körperhälfte passiv direkt in die Lungen. Der Shunt wird ligiert; die Vena cava inferior drainiert weiterhin in den rechten Vorhof. Der Spitalaufenthalt nach dieser Operation beträgt im Normalfall zirka drei Wochen, die Medikation bei Entlassung besteht aus Aspirin, Diuretika und zum Teil ACE-Hemmern oder Digoxin.

Die Kinder sind deutlich robuster und aktiver, haben aber weiterhin eine Zyanose mit Sättigungswerten um 80 bis 85 Prozent. In den nächsten Monaten wird die Sauerstoffsättigung eher sinken. Dies ist zum einen bedingt durch das Körperwachstum, zum anderen nimmt die Aktivität der Beine mit dem Erlernen des Laufens zu. Damit steigt auch der venöse Rückstrom aus der unteren Körperhälfte in den rechten Vorhof.

3. Schritt: Fontan-Kompletzierung oder totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) (Norwood-III-Operation)

Die letzte Operation wird im Alter von 18 bis 30 Monaten durchgeführt (Abbildung 7). Vorangehend findet ebenfalls eine Herzkatheteruntersuchung statt, insbesondere zur Darstellung etwaiger Stenosen in der BDCPA. Ziel der TCPC ist, dass das gesamte venöse Blut passiv unter Umgehung der rechten Herzkammer zur Lunge fliesst. Das rechte Herz pumpt damit nur oxigeniertes Blut in den Systemkreislauf. Wichtige Voraussetzungen für einen gut funktionierenden Fontankreislauf sind: eine unbehinderte intratriale Kommunikation, eine kompetente Trikuspidalklappe und eine gute Funktion des rechten Ventrikels, ein unbehinderter Fluss über die Norwood-Anasto-

mose und den Aortenbogen und gut entwickelte Lungengefässe mit einem tiefen Widerstand.

In dieser Operation wird die Vena cava inferior vom rechten Vorhof entfernt und an den Lungenkreislauf angeschlossen. Heutzutage geschieht dies meist mit einem extrakardialen Conduit, das heisst einer Goretex-Verbindung entlang dem rechten Vorhof zwischen der Vena cava inferior und den Pulmonalgefässen. Damit wird das ganze venöse Blut passiv in die Lungen geleitet. Manchmal schafft der Chirurg ein Überlaufenster, entweder zwischen dem rechtem Vorhof und dem Conduit oder als schmalen Goretex-Schlauch von der Vena inominata zum Vorhof. Falls der Lungenwiderstand steigt, könnte venöses Blut über diesen Rechts-links-Shunt abfliessen und damit zur Systemperfusion beitragen. Kinder mit einem fenestrierten Fontan haben eine Sauerstoffsättigung von knapp 90 Prozent, beim unfenestrierten Fontan erreicht die Sättigung Werte von deutlich über 90 Prozent.

Der postoperative Verlauf kann durch rezidivierende Pleuraergüsse kompliziert werden.

Die meisten Kinder verlassen das Spital nach zwei bis vier Wochen. Mindestens die ersten sechs postoperativen Monate werden die Kinder voll antikoaguliert, anschliessend wechselt man lebenslang auf Aspirin. Daneben sind wie bei den vorgängigen Operationen Diuretika und eventuell ein ACE-Hemmer in den ersten postoperativen Monaten üblich.

Herztransplantation

Die Herztransplantation ist eine weitere Therapiemöglichkeit, die weltweit von wenigen Zentren angeboten wird. Wegen Mangels an Spenderherzen und aus grundsätzlichen Überlegungen wird diese Option in der Schweiz zurzeit nicht angeboten. Leider sterben rund 20 Prozent der Kinder während des Wartens auf ein Spenderherz.

Palliative Therapie und sterben lassen, comfort care

Die Möglichkeit keiner Therapie ist weiterhin eine Option, welche mit der Familie immer auch konkret angesprochen wird, obwohl in den letzten Jahren durch den Fortschritt der Behandlung mit besseren Ergebnissen immer weniger Eltern diesen Weg gehen. Das neugeborene Kind kommt zurück zur Mutter aufs Wochenbett oder zu den Eltern nach Hause und wird meist innerhalb der nächsten ein bis zwei Wochen sterben. Optimal werden die Familien auf diesem Weg durch das Behandlungsteam unterstützt.

Leben mit HLHS

Wenn die drei grossen Eingriffe vorbei sind, geht es den meisten Kindern relativ gut. Sie können am täglichen Leben normal teilnehmen und den Kindergarten, später die Schule besuchen. Zusätzlich zum weiterhin engen Kontakt mit dem Kinderarzt sind regelmässige kinderardiologische Kontrollen notwendig, bei unproblematischem Verlauf alle 6 bis 12 Monate, sowie

entwicklungsneurologische Untersuchungen. Das definitive neurologische Ergebnis ist offen. Verhaltensstörungen oder kognitive Störungen sowie ein niedriger Intelligenzquotient werden in der Literatur beschrieben. Als medizinische Probleme können im späteren Verlauf auftreten: Gedeihstörung, Proteinverlustenteropathie, Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz. Nach intensiver medikamentöser Therapie ist bei schlechtem Verlauf oft die Herztransplantation die einzige Lösung.

Langzeitprognose

Die allgemeinen Überlebenschancen, insbesondere auch nach der Norwood-I-Operation, haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Die Norwood-I-Operation bleibt jedoch weiterhin das Vorgehen mit dem höchsten Risiko in der pädiatrischen Herzchirurgie. Die 30-Tage-Überlebensrate liegt je nach Zentrum bei 85 bis 90 Prozent. Risikofaktoren für die Norwood-I-Operation sind unter anderem tiefes Geburtsgewicht (insbesondere unter 2,5 kg), Frühgeburtlichkeit oder älter als 7 Tage, eine kleine, insbesondere weniger als 2 mm messende Aorta ascendens, restriktives Foramen ovale oder intaktes Vorhofseptum, schwere Trikuspidalinsuffizienz oder schlechte Ventrikelfunktion. Ein Syndrom oder genetische Anomalien beeinflussen sowohl den Früherfolg wie auch die Langzeitprognose. Eine hohe Mortalität (4–15%) besteht immer noch im sogenannten Interstage, das heisst zwischen dem ersten und zweiten Schritt. In der ersten Zeit nach Schritt 2 und 3 überleben 95 bis 98 Prozent der Kinder. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach dem ganzen Fontanweg liegt je nach publizierten Serien zwischen 65 und 80 Prozent, bei 10 Jahren beträgt sie gegen 55 Prozent.

Betrachtet man das Hybridvorgehen, ist die Operations- und Frühmortalität mit 15 bis 20 Prozent ähnlich

wie bei der Norwood-I-Operation. Die Interstagemortalität liegt mit 15 bis 20 Prozent beim Hybridverfahren momentan höher.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Anna Cavigelli-Brunner
Oberärztin Kinderkardiologie
Universitätskinderklinik Zürich
Steinwiesstr. 75, 8032 Zürich
E-Mail: anna.cavigelli@kispi.uzh.ch

Literatur:

1. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet* 2009; 374: 551–564.
2. Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, Mueller M, Thul J, Bauer J, Hagel KJ, Kreuder J, Vogt P, Schranz D. Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. *Circulation* 2002; 105 (9): 1099–1103.
3. Pigula FA, Vida V, Del Nido P, Bacha E. Contemporary results and current strategies in the management of hypoplastic left heart syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 19 (3): 238–244.
4. Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto KA, Fedderly RT, Berger S, Jaquiss RD, Ghanayem NS, Frisbee SJ, Litwin SB. Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. *Circulation* 2002; 106 (12 Suppl 1): 182–95.
5. Trachsel D, Balmer C, Hug MI, Prêtre R, Fasnacht M, Waldvogel K, Baenziger O. Hypoplastisches Linksherzsyndrom. *Schweiz Med Forum* 2004; 4: 757–763.
6. Ohye RG. Hypoplastic left heart syndrome and the staged Norwood procedure. www.emedecine.com/ped
7. Wernovsky G, Ghanayem N, Ohye RG, Bacha EA, Jacobs JP, Gaynor JW, Tabbutt S. Hypoplastic left heart syndrome: consensus and controversies in 2007. *Cardiol Young* 2007; 17 Suppl 2: 75–86.
8. Ghanayem NS, Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto K, Jaquiss RD. Optimal timing of the second stage of palliation for hypoplastic left heart syndrome facilitated through home monitoring, and the results of early cavopulmonary anastomosis. *Cardiol Young* 2006; 16 Suppl 1: 61–66.
9. McGuirk SP, Griselli M, Stumper OF, Rumball EM, Miller P, Dhillon R, de Giovanni JV, Wright JG, Barron DJ, Brawn WJ. Staged surgical management of hypoplastic left heart syndrome: a single institution 12 year experience. *Heart* 2006; 92 (3): 364–370.